

# 利用成果報告書

- 1 課題番号 H29-L06
- 2 報告者 影近 弘之 国立大学法人東京医科歯科大学生体材料工学研究所薬化学分野
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 核内受容体の医薬化学研究に関する化合物の組成分析
- 5 使用装置名 元素分析装置(依頼分析)
- 6 利用期間 平成29年4月1日 ~ 平成30年3月31日

元素分析を行い、実際の組成式を確認した化合物は、核内受容体研究において分子設計した核内受容体機能制御剤もしくはその合成中間体である。元素分析によって構造とともに純度を確認することで、合成中間体については、それを用いて標的化合物合成を進めることができた。また、分子設計した標的化合物については、種々の生物検定に用いることで、生物活性を精査することができた。

- 7 利用成果・実績の概要
- 具体的には、ケイ素を含む新規レチノイド受容体(RAR、RXR)リガンド創製研究を昨年度に引き続き行った。また、疎水性を有する電子吸引性の官能基としてSF5基に着目し、SF5基をもつアンドロゲン受容体アンタゴニストを設計、合成した。幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により確認した。これらの生物活性評価を行い、アンタゴニストの構造活性相関に関する知見を得た。また、プロゲステロン受容体アンタゴニストとして、m-カルボランを骨格とする化合物を設計、合成した。幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により確認した。これらの化合物の生物活性評価により、プロゲステロン受容体選択的なアンタゴニストを見いだした。
- さらに、ビタミンD受容体についてもカルボランを疎水性ファーマコフォアとして用いた化合物を設計、合成した。幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により確認した。合成した化合物の活性をヒト白血病細胞HL-60の分化誘導活性で評価し、新規化合物に弱いながらもビタミンD活性があることを見いだした。

- 8 社会・経済への波及効果
- 分析に供した化合物は、核内受容体機能制御剤もしくはその合成中間体であり、それらを医薬化学研究に活かし、将来の創薬に繋げる。

## 9 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)                     | 発表者氏名                             | 発表した場所(学会等名)           | 発表した時期        | 国内・外の別 |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------------|--------|
| m-カルボランを疎水性骨格とした新規プロゲステロン受容体リガンドの創製          | 森修一、高垣亮平、藤井晋也、棚谷綾、影近弘之            | 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム | 2017 10 25-27 | 国内     |
| ペンタフルオロスルファニル(SF5)基を有する新規レチノイドの創製            | 杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之                | 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム | 2017 10 25-27 | 国内     |
| 種々のケイ素含有置換基を有する新規レチノイドの創製                    | 及川剛志、藤井晋也、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之         | 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム | 2017 10 25-27 | 国内     |
| 特異な構造を有するCyproheptadine誘導体のSet7/9阻害剤としての機能解析 | 平野智也、平野道丈、藤原敬士、梅原崇史、伊藤昭博、吉田稔、影近弘之 | 日本薬学会第138年会            | 2018 3 25-28  | 国内     |
| ビタミンD活性を有するカルボラン含有カルボン酸誘導体                   | 塚本理穂、増野弘幸、藤井晋也、河内恵美子、影近弘之         | 日本薬学会第138年会            | 2018 3 25-28  | 国内     |

## 10 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文(発表題目)   | 発表者氏名   | 発表した場所(学会誌・雑誌等名)   | 発表した時期                    | 国内・外の別 |
|--|---|--------------------|---------------------------|--------|
| Novel non-steroidal progesterone receptor ligands based on m-carborane containing a secondary alcohol: effect of chirality on ligand activity. | Mori, S.; Takagaki, R.; Fujii, S.; Urushibara, K.; Tanatani, A.; Kagechika, H.                            | Chem. Pharm. Bull. | 2017, 65 (11), 1051-1057. | 国内     |
| Development of WNK signaling inhibitors as a new class of antihypertensive drugs.  | Ishigami-Yuasa, M.; Watanabe, Y.; Mori, T.; Masuno, H.; Fujii, S.; Kikuchi, E.; Uchida, S.; Kagechika, H. | Bioorg. Med. Chem. | 2017, 25 (14), 3845-3852. | 国外     |