

利用成果報告書

- 1 課題番号 H30-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30年4月1日 ~ 平成31年3月31日

- 7 利用成果・実績の概要
- 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。
- 具体的には、ペンタスルファニル(SF5)基を電子吸引性基としてもつアンドロゲン受容体およびプロゲステロン受容体の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。更に、ペンタスルファニル基を疎水性置換基として導入したレチノイドの創製を行った。我々が開発したレチノイドの炭化水素骨格をペンタスルファニル基に置き換えた化合物を種々合成し、そ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、幾つかの化合物にレチノイド活性を見だし、ペンタスルファニル基がレチノイド構造の鍵となる疎水性基として機能することを明らかとした。
- 疎水性ファーマコフォアとして、ケイ素原子含有官能基を持つ化合物として、核内受容体機能に関連するヒストンメチル化酵素の阻害剤を設計、合成した。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。本化合物の活性を評価し、立体構造との関連性を明らかとした。
- 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
Development of Novel Synthetic Retinoids with Unique Hydrophobic Pharmacophore、口頭	Hiroyuki Kagechika	FASEB meeting on retinoid, USA	H30.6.12	国外
ペンタフルオロスルファニル(SF5)基を疎水性部位に有する新規レチノイドの創製、ポスター	杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之	日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会、東京	H30.6.12	国内
核内受容体リガンドの疎水性構造の研究～ケイ素含有化合物の構造展開～、口頭	藤井晋也、橋本祐一、影近弘之	第359回脂溶性ビタミン総合研究委員会、東京	H30.9.14	国内
大環状ケイ素含有置換基を有するレチノイドの創製、口頭	及川剛志、藤井晋也、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之	日本レチノイド研究会第29回学術集会、熊本	H30.10.27	国内
六配位フッ化硫黄構造を有するレチノイドの創製、ポスター	杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之	日本薬学会第139年会、東京	H30.10.21	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
Development of biotin-retinoid conjugates as chemical probes for analysis of retinoid function	Fujii, S.; Mori, S.; Kagechika, H.; Parra, M. A. M.*; Gronemeyer, H.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	2018, 28, 2442-2445	国外
Development of novel inhibitors for histone methyltransferase SET7/9 based on cyproheptadine	Hirano, T.; Fujiwara, T.; Niwa, H.; Hirano, M.; Ohira, K.; Okazaki, Y.; Sato, S.; Umehara, T.; Maemoto, Y.; Ito, A.; Yoshida, M.; Kagechika, H.	ChemMedChem	2018, 13, 1530- 1540	国外
Class IIb HDAC inhibition enhances the inhibitory effect of Am80, a synthetic retinoid, in prostate cancer	Ishigami-Yuasa, M.; Ekimoto, H.; Kagechika, H.	Biol. Pharm. Bull.	2019, 42 (3), 448-452	国内