

利用成果報告書

- 1 課題番号 R01_L07
- 2 報告者 棚谷 綾
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 ステロイド関連物質の創薬研究に関係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 31 年 4 月 1 日 ~ 令和 2 年 3 月 31 日

ステロイドホルモンは、固有の核内受容体を介して様々な生命現象を制御している。これらの生理作用をもとに、ステロイドホルモンの医薬展開がなされてきた一方で、その多様な作用の制御の難しさから、応用範囲は限られている。また、最近、ステロイドホルモンやその受容体の新たな生理機能や薬理作用等が明らかにされ、その医薬への応用が期待されている。このような背景のもとに、本研究者は、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびミネラルコルチコイド受容体を標的として、新規リガンドの創製研究を行ってきた。

7 利用成果・実績の概要 今年度は、スルホンアミド構造を有するミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストの構造活性相関を詳細に検討した。ベンゾキサジン-3-オン骨格にスルホンアミド結合で芳香環を連結した誘導体を種々合成した。合成した化合物の構造および純度を、NMR、質量分析および元素分析により確認し、生物活性評価を行い、構造活性相関に関する知見を得た。

また、ステロイド関連化合物として、二次胆汁酸であるリトコール酸がビタミンD受容体に結合することに着目し、高いビタミンD活性を有するリトコール酸誘導体の創製を目指して、新規誘導体を設計、合成してきた。今年度は、リトコール酸のカルボキシル基を1,3-ジオール構造に変えた化合物を種々合成し、その構造および純度を、NMR、質量分析および元素分析により、確認した。生物活性評価の結果、天然の活性型ビタミンDと同程度の活性を有する化合物を見いだした。

今回新たに創製したミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ビタミンD受容体アゴニストは、既存の化合物とは構造や物性が異なっており、新たな医薬リード化合物として有用であると考えている。

8 社会・経済への波及効果 今回創製したミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ビタミンD誘導体は、既存の化合物とは構造や物性が異なっており、更なる構造最適化により、医薬展開が期待できる。

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
ビタミンD活性を有するリトコール酸誘導体：17位側鎖官能基の変換	棚谷綾, 吉岡千咲, 川崎波留, 佐々木晴江, 増野弘幸, 河内恵美子, 伊藤暢聡, 影近弘之	第5回Neo Vitamin D Workshop学術集会	令和1年8月23日	国内
カルボキシル基を持たないリトコール酸誘導体の合成とビタミンD活性	吉岡千咲, 川崎波留, 佐々木晴江, 増野弘幸, 河内恵美子, 影近弘之, 棚谷綾	日本レチノイド研究会第30回学術集会	令和1年10月20日	国内
ビタミンD活性を有するリトコール酸アミド誘導体の創製	吉原綾菜, 川崎波留, 増野弘幸, 河内恵美子, 諫田泰成, 影近弘之, 棚谷綾	第37回メディシナルケミストリーシンポジウム	令和1年11月28日	国内
側鎖にジオール基をもつリトコール酸誘導体の創製とビタミンD活性	吉岡千咲, 増野弘幸, 河内恵美子, 影近弘之, 棚谷綾	第37回メディシナルケミストリーシンポジウム	令和1年11月28日	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 novel lithocholic acid derivatives as vitamin D receptor agonists	Masuno, H.; Kazui, Y.; Tanatani, A.; Fujii, S.; Kawachi, E.; Ikura, T.; Ito, N.; Yamamoto, K.; Kagechika, H.	Bioorg. Med. Chem.	2019, 27, 3674-3681	国外