

利用成果報告書

- 1 課題番号 R3-L07
- 2 報告者 棚谷 綾 国立大学法人お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 理学専攻/先端融合系
- 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 令和 3年 4月 1日 ~ 令和 4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、エストロゲン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。

今年度は、昨年度に引き続き、キノロン環を有するプロゲステロン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。キノロン環7位にピロールを有する化合物を種々合成した。今年度は4位置換基の異なる誘導体も合成した。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、リコール酸のカルボキシル基を1,2-ジオール構造に変えた化合物を合成し、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プロゲステロン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

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活性を有するリコール酸誘導体の構造活性相関(口頭)	吉原沙織、吉原綾菜、佐々木晴江、川崎波留、増野弘幸、平田尚也、諫田泰成、影近弘之、棚谷綾	日本ビタミン学会第73回大会	2021年6月19日	国内
ビタミンD活性を有するリコール酸誘導体の3位置換基の構造活性相関(口頭)	吉原沙織、佐々木晴江、川崎波留、吉原綾菜、増野弘幸、諫田泰成、影近弘之、棚谷綾	日本レチノイド研究会第32回学術集会	2021年10月17日	国内
Structure-activity relationship of Lithocholic Acid as Novel Nonsecosteroidal Vitamin D Derivatives (Oral)	Yoshihara S., Sasaki H., Kawasaki H., Yoshihara A., Masuno H., Kanda Y., Kagechika H, Tanatani A.	AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021	2021年11月29日	国内
Development of Novel Lithocholic Acid Derivatives: Synthesis of Each Stereoisomer by Using Enzymatic Separation and The Vitamin D Activity (Oral)	Aya Tanatani, Chisaki Yoshioka, Hiroyuki Masuno, Nobutaka Numoto, Nobutoshi Ito, Hirata Naoya, Kanda Yasunari, Hiroyuki Kagechika.	Symposium on Molecular Chirality 2021	2021年11月30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
Lithocholic Acid Amides as Potent Vitamin D Receptor Agonists	Yoshihara, A.; Kawasaki, H.; Masuno, M.; Takada, K.; Numoto, N.; Ito, N.; Hirata, N.; Kanda, Y.; Ishizawa, M.; Makishima, M.; Kagechika, H.; Tanatani, A.	Biomol.	2022, 12 (1), 130.	国外