

# 利用成果報告書

- 1 課題番号 H27-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
- 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27年4月1日 ~ 平成28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、1,3-二置換アダマンタンを骨格としたプロゲステロン受容体リガンドの創製を行った。本研究では、脂溶性ファーマコフォアとして球状のアダマンタンを用い、新しい骨格構造を持つプロゲステロ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ったところ、高いプロゲステロン受容体アンタゴニスト活性を持つ化合物を見いだした。
- また、核内受容体SXRのリガンドとして報告されたビタミンKに着目し、その代謝物とされている化合物群の系統的な合成を行った。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を、抗炎症作用、癌細胞増殖抑制効果等を用いて評価し、構造活性相関を明らかとした。
- 更に、ケイ素を含む新規レチノイド受容体(RAR、RXR)リガンドを設計、合成し、構造活性相関を明らかとした。レチノイド関連化合物として、T細胞カルシウム濃度制御化合物をみいだしており、その構造展開を図った。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、それらを用いて、本活性における構造活性相関を明らかとした。
- 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 CARBORANE-BASED NON-SECOSTEROIDAL VITAMIN D ANALOGS (ポスター発表)	H. Masuno, S. Fujii, T. Hirano, E. Kawachi, A. Tanatani, H. Kagechika	18th Workshop on Vitamin D	2015 04 21	国外
メナキノン酸化誘導体の系統的合成と抗炎症作用(口頭発表)	藤井晋也、清水章貴、小口一起、桂井朋子、白川仁、駒井三千夫、影近弘之	日本ビタミン学会第66回大会	2015 06 5	国内
Systematic synthesis and biological activities of $\omega$ -carboxylated menaquinone derivatives (ポスター発表)	Hiroyuki Kagechika, Shinya Fujii, Hitoshi Shirakawa, Michio Komai, Xian-Yang Qin, Soichi Kojima	FASEB meeting on vitamin K	2015 06 12	国外
新規疎水性ファーマコフォアを有するビタミンD受容体リガンドの創製(ポスター発表)	藤井晋也、平野智也、棚谷綾、影近弘之	第1回Neo Vitamin D Workshop 学術集会	2015 08 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
Carboxylic derivatives of vitamin K2 inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through caspase/transglutaminase-related signaling pathways	Qin, X.-Y.; Fujii, S.; Shimizu, A.; Kagechika, H.; Kojima, S.	J. Nutr. Sci. Vitaminol.	2015, 61, 285-290.	国内
Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of $\omega$ -carboxylated menaquinone derivatives - Investigations on identified and putative vitamin K2 metabolites	Fujii, S.; Shimizu, A.; Takeda, N.; Oguchi, K.; Katsurai, T.; Shirakawa, H.; Komai, M.; Kagechika, H.	Bioorg. Med. Chem.	2015, 23, 2344-2352.	国外
Development of 1,3-diphenyladamantane derivatives as nonsteroidal progesterone receptor antagonists.	Mori, S.; Takeuchi, Y.; Tanatani, A.; Kagechika, H.; Fujii, S.	Bioorg. Med. Chem.	2015, 23, 803-809.	国外