

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19201044

研究課題名（和文） 遺伝子転写制御のケミカルバイオロジー研究

研究課題名（英文） Chemical biological approach for regulation of gene expression

研究代表者

影近 弘之 (KAGECHIKA HIROYUKI)

東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学部・教授

研究者番号：20177348

研究成果の概要（和文）：遺伝子転写機構に関する研究は近年著しい進歩を遂げ、多くの転写因子が同定され、その機能が解明されつつある。重要な生命現象に関与する特定の遺伝子の転写は、個々の核内受容体のリガンドによって特異的に制御されており、その多くが癌、リウマチ、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病および自己免疫疾患や心血管系疾患の発症と治療に関与している。本研究では、核内受容体を分子標的とした創薬開発基盤を確立することを目的に、核内受容体が発揮する多彩な機能を特異的に制御もしくは検出する化合物の創製を行った。

研究成果の概要（英文）： Nuclear receptors are ligand-inducible transcription factors that regulate the expression of their target genes. Nuclear receptors have become one of the most significant molecular targets for drug discovery in the fields of cancer, metabolic syndrome, autoimmune diseases, and so on. We have developed various nuclear receptors ligands useful for regulation of each nuclear receptor or for elucidation of the functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2008年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2009年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2010年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
年度			
総計	36,400,000	10,920,000	47,320,000

研究分野：医薬化学

科研費の分科・細目：薬学、創薬化学

キーワード：遺伝子転写制御、核内受容体、ケミカルバイオロジー、レチノイド、ビタミンD、アンドロゲン、プロゲステロン、蛍光性リガンド

1. 研究開始当初の背景

遺伝子転写を制御する様々な転写因子のうち、核内受容体は固有のリガンド依存的に転写を制御し、その結果、細胞増殖、分化、形態形成、代謝、恒常性などを厳密に調節している。近年、核内受容体の多くが、癌、リウマチ、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病および自己免疫疾患や心血管系疾患の発症と治療に関与していることが明らかにされているものの、ステロイドホルモン類を除くと、医薬品となった核内受容体リガンドは多

くはない。その一因として、核内受容体もしくはリガンドが発揮する多彩な生物機能に関する理解が充分ではないことがあげられる。最近の分子生物学的研究により、以下のような核内受容体機能の複雑な様相や問題点が明らかになりつつある。

(1) 核内受容体がヘテロダイマーの形成などを介して、互いにクロストークする。

(2) 核内受容体の機能発現は、リガンド依存的な受容体構造変化に伴う、コリプレッサー、コアクチベータなどのタンパク複

合体との相互作用に基づいている。

(3) 核内受容体の作用として、他の転写因子と相互作用や核外での non-genomic な作用を発揮する。

(4) リガンド未知のオーファン受容体が種々存在し、その機能は定かではない。

2. 研究の目的

本研究では、個々の核内受容体が発揮する多彩な機能の特異的に制御もしくは検出する化合物を創製し、核内受容体を分子標的とした各種難治性疾患に対する医薬開発基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

核内受容体の機能の特異的に制御する化合物の創製とバイオプローブ開発として、以下の件級を行った。

(1) 新規レチノイド受容体リガンドの開発と作用特異性の解析

(2) 非セコステロイド骨格を有する新規ビタミンD受容体リガンドの創製

(3) 変異受容体にも有効なアンドロゲンアンタゴニストの創製

(4) 蛍光性核内受容体リガンドの創製

(5) 天然物をリード化合物とした LXR リガンドの創製

4. 研究成果

(1) 新規レチノイド受容体リガンドの開発と作用特異性の解析

レチノイド受容体には RAR (Retinoic acid receptor) と RXR (Retinoid X receptor) があり、それぞれ3種類のサブタイプがある。これらに選択性を持った化合物の創製が望まれている。本研究では、RAR、RXR リガンド結合領域の結晶構造を用いた *in silico* 法により、新たな構造を持つリガンドを探索した。その結果、ベンゾフロキサニ誘導体に RAR アンタゴニスト活性を見いだした。本構造をもとに構造展開した結果、アンタゴニスト活性発現にパーフルオロアルキル基が必要であることが分かった。種々のパーフルオロアルキル置換誘導体を合成し、その受容体活性化能を検討したところ、RAR β サブタイプに選択的なアンタゴニストが見いだされた。

一方、RXR は種々の核内受容体とヘテロダイマーを形成するので、多岐にわたる作用を発現する。本研究が有する RXR リガンド群の生物活性を詳細に検討したところ、ヘテロダイマーのパートナーを識別する RXR アゴニスト、アンタゴニストを同定することに成功した。

また、新しい構造を持つ RXR リガンドとして、その脂溶性部位にトリアルキシルもしくはトリアルキルゲルミル基を有

する化合物を設計、合成した。これらの化合物は炭化水素を疎水性基として持つ化合物よりも強い活性を有していた。さらに、トリアルキシルもしくはトリアルキルゲルミル基の置換基としての性質も明らかとした、本成果は、ケイ素もしくはゲルマニウム含有生理活性物質創製に重要な知見である。

(2) 非セコステロイド骨格を有する新規ビタミンD受容体リガンドの創製

ビタミンDは、生体内で二段階の酸化を受け、活性型である $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 [$1\alpha,25$ -(OH) $_2$ VD $_3$] となり、カルシウム代謝調節、骨代謝、細胞の分化誘導、免疫調節作用などの多彩な生理作用を担っている。ビタミンDの主作用は核内受容体 VDR

(Vitamin D Receptor) を介した標的遺伝子の転写制御に基づいており、その作用が、骨疾患、皮膚疾患、がんなどの発症や治療と密接に関与している。これらの治療薬開発を目的に、数千ものビタミンD誘導体が合成されてきたが、その大部分は $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ と同じセコステロイド骨格を持っており、他の骨格で高活性を示す VDR リガンドの報告例は少ない。そこで、セコステロイド骨格をもたない新規リガンドの開発を行った。

まず、VDR の第二の内因性リガンドとして同定されたリトコール酸に着目した。リトコール酸自身は、VDR 結合親和性は高くない。まず、VDR のリガンド結合領域とリトコール酸との複合体の結晶構造を解析し、リガンド-受容体相互作用を解明した。その結果をもとに、リトコール酸の3位水酸基と側鎖(カルボン酸)部位の誘導体化を試みた。その結果、側鎖変換体には高活性なものは得られなかったが、3位水酸基をエステル化、スルフォニル化した化合物にリトコール酸よりも高い VDR 結合能を持つものを見いだした。

合成したリトコール酸誘導体はリトコール酸と比べると、より高活性ではあるものの、 $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ と比べると活性は低い。そこで、新たな骨格を有する化合物の創製を行った。本研究者のこれまでの研究で、ホウ素クラスターであるカルボランが脂溶性ファーマコフォアとして有用であることを示している。そこで、セコステロイド骨格の CD 環を *para*-カルボランで代替した化合物を設計した。また、セコステロイドの A 環および共役トリエン構造は高活性に有効である一方で、化学的不安定性や合成の煩雑さの一因ともなっている。そこで、この部分については、1位および3位に相当する水酸基を有する非環式側鎖を導入した。合成したカルボラン誘導体の中に、 $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ の数分の1程度という高い活性を持つ化合物を見い

だした。更に、本化合物と VDR リガンド結合領域との複合体の結晶構造を解析した。その結果、カルボラン誘導体は、VDR リガンド結合領域において $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{VD}_3$ と同じリガンド結合ポケットに結合することが明らかとなった。カルボランは予想通り $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{VD}_3$ の CD 環とほぼ同じ空間を占めており、3つの水酸基による受容体との相互作用もよく類似していた。すなわち、カルボランという脂溶性コア構造を基盤として、2つの自由度の高い鎖状構造が鍵となる水素結合を形成するような立体構造をとることが示された。本結果は、カルボランが特異的な受容体に結合することを直接的に示した最初の例である。また、本結果をもとにより高活性なリガンド分子を設計し、 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{VD}_3$ と同等の活性を有するカルボラン誘導体を見いだした。

カルボランを同程度の球状構造を持つ炭化水素であるビシクロ[2,2,2]オクタン環に代替した化合物を合成した。その結果、カルボラン誘導体は対応するビシクロ[2,2,2]オクタン誘導体よりも1桁以上強い活性を有していた。本結果は、カルボランが核内受容体の脂溶性ファーマコフォアとして非常に有効な構造であることを示している。

(3) 変異受容体にも有効なアンドロゲンアンタゴニストの創製

アンドロゲン受容体 AR はテストステロンや 5α -ジヒドロテストステロン (DHT) などの男性ホルモンの受容体であり、男性生殖機能の発達や筋・骨量の恒常性維持などの多様な機能を担っている。AR の転写活性化は前立腺癌の発症と進展に深く関与しており、前立腺癌の治療薬として様々な AR アンタゴニストが開発されてきた。しかし、その構造のバリエーションは決して多くなく、また、既存の AR アンタゴニストは、数年の治療継続にともない、耐性化もしくは癌の増悪化を引き起こすという問題を抱えている。本薬剤耐性には、AR の変異が関わっている場合があり、変異受容体にも有効な新たなアンタゴニストの開発が望まれている。

まず、ビタミン D 研究で用いた脂溶性ファーマコフォアであるカルボランを基盤とした AR アンタゴニストの創製を試みた。DHT の構造要素に基づき、シクロヘキサノン環を有する化合物、および、フルタミドをはじめとする非ステロイド型合成 AR リガンドに共通する構造ニトロフェニル基またはシアノフェニル基を有するフェニルカルボラン誘導体を設計・合成した。AR を用いた転写活性化試験およびアンドロゲン依存的に増殖するシオノギ癌細胞 SC-3 の増殖促進/抑制試験により活性評価した

ところ、フェニルカルボラン誘導体にヒドロキシフルタミドの10倍という非常に高い AR アンタゴニスト活性を示す化合物を見いだした。

次に、フェニルカルボランを疎水性テンプレートとし、新しい水素結合性官能基を配置することによる高活性化合物の創製を試みた。AR リガンド結合領域の結晶構造から、AR の Arg752 残基がリガンドのカルボニル基やニトロ基、シアノ基を認識していることが示唆されており、アルギニン残基は正に帯電したグアニジウム基を有していることから、生理的条件下で負に帯電する酸性官能基を極性基として応用すれば、静電的な相互作用による強い親和性が生じると考えた。各種酸性官能基を有する化合物を合成したところ、1,2,4-オキサジアゾール-5-チオン構造を有する化合物に高い活性を見いだした。

以上の化合物を用いて変異 AR に対する活性を検討したところ、いずれも変異 AR に対してはアゴニストとして機能することが分かった。そこで、AR の活性化に重要なヘリックス 12 の適切な立体構造を妨げるような、かさ高い置換基の導入を行った。その結果、変異 AR にもアンタゴニストとして機能するカルボラン誘導体を見いだすことに成功した。

(4) 蛍光性核内受容体リガンドの創製

受容体との結合に伴い、蛍光特性を変化させるリガンド分子は、受容体の局在や活性の解析、もしくは、新しいリガンド分子探索のためのスクリーニング系構築に有用である。本研究者らは、蛍光団の会合という現象を利用した蛍光物質の特性に関する研究を行っており、そのような蛍光団を核内受容体リガンド分子へ結合させた化合物の創製と応用性に関する研究を進めてきた。一方で、リガンド分子自身が蛍光性である場合は、受容体親和性を損なうことなく、蛍光性リガンドを開発できると考えられる。本研究者らが保有する蛍光性化合物ライブラリーの中から、プロゲステロン受容体 PR に親和性を持つものを同定し、本化合物をリードとして構造展開を行った。その結果、PR に高い親和性を有し、結合前後で蛍光強度が著しく変化するクマリン誘導体をみいだした。また、合成したクマリン誘導体の中には、AR や GR にも結合親和性を有する物があることから、クマリン骨格がステロイド骨格を代替し、各種ステロイドホルモン受容体の蛍光性リガンドとなり得ることを示した。

(5) 天然物をリード化合物とした LXR リガンドの創製

Riccardin C は天然由来の環状フェノール誘導体であり、共同研究者により LXR α 選択的なアゴニストであることが示されている。Riccardin C の構造活性相関の解明と新規誘導体の創製のために、Riccardin C の効率的合成法の開発を行った。Riccardin C の合成方法として、より穏和な条件で環状構造を構築する方法として、S_NAR 反応による環化反応を経由する方法を検討した。Riccardin C の4つのフラグメントを合成、連結して、環化前駆体を合成した。その環化反応の条件を検討した結果、収率 60% で環化生成体を得た。その後、官能基変換、保護基の除去により、Riccardin C へと導いた (系 20 工程、総収率 6.2%)。

ついで、Riccardin C の構造活性相関の解明と新規誘導体の創製のために、本合成法を用いた誘導体および非環状誘導体の創製を行った。まず、Riccardin C の環状構造内のエチレンリンカーをアミド結合に代替した化合物を設計、合成し、その LXR 転写活性化試験を行った結果、アミド誘導体には LXR リガンド活性は認められなかった。次に、Riccardin C の部分構造を持つ非環状化合物を合成した。幾つかの化合物に、LXR 活性化能が認められた。本合成法と活性誘導体は高い受容体親和性や選択性をもつ LXR リガンド開発へと展開しようと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件) (すべて査読有り)

- 1) Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Nait-Oumesmar, B.; Kerninon, C.; Williams, A. Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Baron-Van Evercooren, A.; Chambon, P.; French-Constant, C.; Franklin, R. J. M. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nature Neurosci.*, 2011, 14, 45-53.
- 2) Cui, H.; Okuhira, K.; Ohoka, N.; Naito, M.; Kagechika, H.; Hirose, A.; Nishimaki-Mogami, T. Tributyltin chloride induces ABCA1 expression and apolipoprotein A-I mediated cellular cholesterol efflux by activating LXRalpha/RXR. *Biochem. Pharmacol.* 2011, 81, 819-824.
- 3) Hirano, T.; Akiyama, J.; Mori, S.; Kagechika, H. Modulation of intramolecular heterodimer-induced fluorescence quenching of tricarbo-cyanine dye for the development of fluorescent sensors. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 5568-5575.
- 4) Ohta, K.; Kawachi, E.; Shudo, K.; Kagechika, H. Design and Synthesis of

Novel Retinoid Synergists having a Dibenzodiazepine Skeleton. *Heterocycles*, 2010, 81, 2465-2470.

- 5) Mori, S.; Iwase, K.; Iwanami, N.; Tanaka, Y.; Kagechika, H.; Hirano, T. Development of novel bisubstrate-type inhibitors of histone methyltransferase SET7/9. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 8158-8168.
- 6) Takeuchi, H.; Yokota, A.; Ohoka, Y.; Kagechika, H.; Kato, C.; Song, S.-Y.; Iwata, M. Efficient Induction of CCR9 on T Cells Requires Coactivation of Retinoic Acid Receptors and Retinoid X Receptors (RXRs): Exaggerated T Cell Homing to the Intestine by RXR Activation with Organotins. *J. Immunol.* 2010, 185, 5289-5299.
- 7) Kogai, T.; Liu, Y.-Y.; Richter, L. L.; Mody, K.; Kagechika, H.; Bent, G. A. Retinoic Acid Induces Expression of the Thyroid Hormone Transporter, Monocarboxylate Transporter 8 (Mct8). *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 27279-27288.
- 8) Yasmin, R.; Kannan-Thulasiraman, P.; Kagechika, H.; Dawson, M. I.; Noy, N. Inhibition of Mammary Carcinoma Cell Growth by RXR is Mediated by the Receptor's Oligomeric Switch. *J. Mol. Biol.*, 2010, 397, 1121-1131.
- 9) Tsai, N.-P.; Huq, M.; Gupta, P.; Yamamoto, K.; Kagechika, H.; Wei, L.-N. Activation of Testicular Orphan Receptor 4 by Fatty Acids. *Biochim. Biophys. Acta-Gene Regul. Mech.* 2009, 1789, 734-740.
- 10) Satoh, T.; Higuchi, Y.; Kawakami, S.; Hashida, M.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Yokoyama, M. Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release control. *J. Controlled Release* 2009, 136, 187-195.
- 11) Ohashi, E.; Kogai, T.; Kagechika, H.; Brent, G. A. Activation of the PI3 Kinase Pathway By Retinoic Acid Mediates Sodium/Iodide Symporter Induction and Iodide Transport in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2009, 69, 3443-3450.
- 12) Bourhis, E.; Maheux, J.; Paquet, B.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Rompré, P.; Rouillard, C.; Lévesque, D. The transcription factors Nur77 and retinoid X receptors participate in amphetamine-induced locomotor activities. *Psychopharmacol.*, 2009, 202, 635-648.
- 13) Takahashi, Y.; Inoue, J.; Kagechika, H.; Sato, R. ApoC-III gene expression is sharply increased during adipogenesis and

is augmented by retinoid X receptor (RXR) agonists. FEBS Lett. 2009, 583, 493-497.

14) Eshima, K.; Fukaya, S.; Sugimoto, A.; Mori, T.; Yokoi, H.; Yamamoto, Y.; Sugiura, S.; Honda, S.; Masuko, N.; Murakami, K.; Yamasaki, Y.; Kagechika, H. Contribution of AP-1 interference induced by TAC-101 to tumor growth suppression in a hepatocellular carcinoma model. Tumor Biol. 2009, 30, 1-7.

15) Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Kagechika, H.; Endo, Y. Acidic heterocycles as novel hydrophilic pharmacophore of androgen receptor ligands with a carborane core structure. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 344-350.

16) Liu, Y.; Kagechika, H.; Ishikawa, J.; Hirano, H.; Matsukuma, S.; Tanaka, K.; Nakamura, S. Effects of retinoic acids on the dendritic morphology of cultured hippocampal neurons. J. Neurochem. 2008, 106, 1104-1116.

17) Nishimaki-Mogami, T.; Tamehiro, N.; Sato, Y.; Okuhira, K.; Sai, K.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Abe-Dohmae, S.; Yokoyama, S.; Ohno, Y.; Inoue, K.; Sawada, J. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell line. Biochem. Pharmacol. 2008, 76, 1006-1013.

18) Taoda, Y.; Sawabe, T.; Endo, Y.; Yamaguchi, K.; Fujii, S.; Kagechika, H. Identification of An Intermediate in the Deboronation of ortho-Carborane: An Adduct of ortho-Carborane with Two Nucleophiles on One Boron Atom. Chem. Commun. 2008, 2049-2051.

19) Matsumoto, A.; Mizukami, H.; Mizuno, S.; Umegaki, K.; Nishikawa, J.; Shudo, K.; Kagechika, H.; Inoue, M. b-Cryptoxanthin, a novel natural RAR ligand, induces ATP-binding cassette transporters in macrophages. Biochem. Pharmacol. 2007, 74, 256-264.

20) Dai, X.; Sayama, K.; Shirakata, Y.; Hanakawa, Y.; Yamasaki, K.; Tokumaru, S.; Yang, L.; Wang, X.; Hirakawa, S.; Tohyama, M.; Yamauchi, T.; Kadowaki, T.; Kagechika, H.; Hashimoto, K. STAT5a/PPAR γ Pathway Regulates Involucrin Expression in Keratinocyte Differentiation. J. Invest. Dermatol. 2007, 127, 1728-1735.

[学会発表] (計59件)

1) 藤井晋也, 増野弘幸, 埜田善之, 加納敦, 中林誠, 伊藤暢聡, 河内恵美子, 清水正人,

棚谷綾, 平野智也, 影近弘之. ホウ素クラスターを疎水性骨格とする新規非セコステロイド型ビタミンD誘導體: 受容体結合様式と構造展開. 日本レチノイド研究会第21回学術集会, 高槻, 2010年11月.

2) 平野智也, 酒井悠, 白石拓也, 森修一, 藤井晋也, 棚谷綾, 影近弘之. クマリン骨格を基盤とした蛍光センサーの効率的開発法の構築と、蛍光性プロゲステロン受容体リガンド開発への応用、第4回バイオ関連化学シンポジウム、大阪、2010年9月.

3) Fujii, S., Yamada, A., Ohta, K., Endo, Y., Kagechika, H. Development of Novel Androgen Antagonists Based on Hydrophobic Boron Clusters. EFMC-ISM2010 21st International Symposium on Medicinal Chemistry, Brussels, Belgium, Sep. 2010.

4) 影近弘之, 藤井晋也, 増野弘幸, 平野智也, 伊藤暢聡, 伊倉貞吉, 棚谷綾. カルボランを疎水性骨格とするビタミンD誘導體とその核内受容体結合様式. 第7回中性子捕獲療法学会, 東京, 2010年8月.

5) 藤井晋也, 山田歩, 太田公規, 遠藤泰之, 影近弘之. カルボランを疎水性骨格とする新規アンドロゲン受容体リガンドの創製. 第7回中性子捕獲療法学会, 東京, 2010年8月.

6) 増野弘幸, 数井優子, 伊倉貞吉, 中林誠, 伊藤暢聡, 藤井晋也, 河内恵美子, 棚谷綾, 影近弘之. VDR活性をもつLCA誘導體の合成とVDR結合構造の解析. ビタミン学会第62回大会, 岩手, 2010年5月.

7) 山田歩, 富田景子, 長野麻央, 藤井晋也, 原山尚, 太田公規, 遠藤泰之, 影近弘之. 変異ARを有するLNCaP細胞に対して有効な新規ARアンタゴニストの創製. ケミカルバイオロジー学会第5回年会, 東京, 2010年5月.

8) Kagechika, H. Development of Novel Synthetic Ligands for Nuclear Receptors. The 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), Kyoto, Mar. 2010.

9) Kagechika, H. Development of Novel Non-seco-Stroid-type Vitamin D Derivatives. ICE2010 Official Satellite Symposium - Nuclear Receptor and its Frontier-, Kyoto, Mar. 2010.

2) Fujii, S., Ohta, K., Endo, Y., Kagechika, H. Development of Novel Nonsteroidal Androgen Receptor Ligands Based on Hydrophobic Boron Clusters. ICE2010 Official Satellite Symposium - Nuclear Receptor and its Frontier-, Kyoto, Mar. 2010.

10) 影近弘之. 核内受容体を分子標的とした医薬化学研究-レチノイドを中心に. Metabolic Syndrome Seminar, 岡山, 2010年2月.

11) 山田歩, 富田景子, 長野麻央, 藤井晋也, 原山尚, 太田公規, 遠藤泰之, 影近弘之. 変異

AR に対して有効なカルボラン含有新規 AR アンタゴニストの創製. 第 28 回メディカルケミストリーシンポジウム, 東京, 2009 年 11 月.

12) 藤井晋也, 加納敦, 平野智也, 河内恵美子, 増野弘幸, 棚谷綾, 中林誠, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 清水正人, 影近弘之. カルボランを疎水性骨格とする新規非ステロイド型 VDR リガンドの構造展開. 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム, 金沢, 2009 年 11 月.

13) Fujii, S., Kano, A., Sekine, R., Kawachi, E., Masuno, H., Hirano, T., Tanatani, A., Kagechika, H. Development of Novel Non-secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands Based on Carborane as A Hydrophobic Core Structure. 14th Vitamin D Workshop, Brugge, Belgium, Oct. 2009.

14) Masuno, H., Fujii, S., Nakabayashi, M., Ikura, T., Ito, N., Shimizu, M., Kagechika, H. Crystal Structures of Non-steroid Ligands Bound to Vitamin D Nuclear Receptor. 14th Vitamin D Workshop, Brugge, Belgium, Oct. 2009.

15) 平野智也, 秋山淳, 影近弘之. Tricarbocyanine 系蛍光物質の会合現象制御による蛍光センサーの開発. 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 福岡, 2009 年 9 月.

16) Hirano, T., Akiyama, J., Kagechika, H. Development of a novel "functional" fluorescent labeling reagents for various ligand molecules. World Molecular Imaging Congress, Montreal, Canada, Sep. 2009.

17) 藤井晋也, 加納敦, 平野智也, 河内恵美子, 増野弘幸, 棚谷綾, 中林誠, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 清水正人, 影近弘之. 新規非セコステロイド型 VDR リガンドの構造展開と受容体結合様式の解析. ビタミン学会第 61 回大会, 亀岡, 2009 年 5 月.

18) Kagechika H, Kano A, Fujii S, Hirano T, Kawachi E, Tanatani A. Novel non-seco-steroidal VDR ligands bearing a carborane as a hydrophobic pharmacophore. XIII IMEBORON, Spain, Sep. 2008.

19) Hirano T, Hoshino K, Iwanami N, Tanaka Y, Kagechika H. Development of Novel Inhibitors of Histone Methyltransferase. 236th ACS National Meeting, Philadelphia, USA, Aug. 2008.

20) Kagechika H, Muratake H, Amano Y, Noguchi M, Shudo K. Novel synthetic RAR- and RXR-selective agonists bearing a unique structure in the hydrophobic part. FASEB meeting on Retinoid, New Haven, USA, June 2008.

[図書] (計 3 件)

1) Hirano, T.; Kagechika, H. Construction of Coumarin Library for Development of

Fluorescent Sensors, In 'Combinatorial methodologies for development of chemical and biological sensors' Ed. by Potyrailo, R. A.; Mirsky, V. M. Chapter 18, Springer, pp 441-451, 2009.

2) 影近弘之, 棚谷綾. フォルダマー, In 超分子サイエンス&テクノロジー-基礎からイノベーションまで (国武豊喜監修) 第 3 章, 第 1 節, pp 467-476, NTS, 2009.

3) Kagechika, H.; Tanatani, A. Nuclear Receptor Drug Discovery in Gene Family Based Molecular Design, Edited by Karen Lackey. Chapter 9., Wiley-Interscience, 275-316, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: P R アンタゴニスト活性を有するクマリン誘導體

発明者: 棚谷綾、酒井悠、影近弘之、平野智也

権利者: お茶の水女子大学、東京医科歯科大学

番号: 特願 2010-43034

出願年月日: 平成 22 年 2 月 26 日

国内外の別: 国内

名称: レチノイド X レセプター機能調節剤

発明者: 影近弘之

権利者: 東京医科歯科大学

番号: 特願 2009-049777

出願年月日: 平成 21 年 3 月 3 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

影近 弘之 (KAGECHIKA, Hiroyuki)

東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所・教授

研究者番号: 20177348

(2) 研究分担者

平野 智也 (HIRANO, Tomoya)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号: 20396980

山本 恵子 (YAMAMOTO, Keiko)

昭和薬科大学薬学部・教授

研究者番号: 90147017

首藤 紘一 (SHUDO, Koichi)

(財) 乙卯研究所・所長

研究者番号: 500012612