

平成 21 年 3 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590016
 研究課題名（和文） 14-エピプレビタミン D 誘導体：核内受容体と膜受容体作用選択的分子の設計と合成
 研究課題名（英文） 14-*epi*-Previtamin D Analogs: Design and Synthesis of Selective Ligands for Nuclear Receptor and Membrane Receptor
 研究代表者
 橘高 敦史（KITAKA ATSUSHI）
 帝京大学・薬学部・教授
 研究者番号：00214833

研究成果の概要：活性型ビタミン D₃（1）は、生体内で異性体プレビタミン D₃（2）との平衡混合物（37 溶液中で 1:2 = 94:6）として存在する。核内受容体に結合する 1 と異なり 2 の生理作用については不明な点が多く、細胞膜上に 2 の受容体が想定されている。化学平衡で 1 へと容易に異性化する 2 の構造を固定化するために 14 位のエピ化を施し、次いで 2 位の化学修飾、さらに 19 位のノル化を検討したところ、新規化合物として天然ホルモン 1 を超える骨芽細胞（HOS）における骨形成増強作用を見出した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：生体関連物質、ビタミン D 受容体、活性型ビタミン D₃、14-エピ-プレビタミン D₃、オステオカルシン、転写活性、骨芽細胞、[1,7]シグマトロピー転位

1. 研究開始当初の背景

活性型ビタミン D₃（1）は、核内のビタミン D 受容体（VDR）と特異的に結合して標的遺伝子の転写を制御し、いわゆる genomic 作用を司る。一方 1 は、[1,7]シグマトロピー転位を介する異性体プレビタミン D₃（2）との平衡混合物（37 溶液中で 1:2 = 94:6）であり、2 は 1 がある限り恒常的に生体内に存在する。2 の生理活性については、2 の単離と生物活性評価が生理的条件下において不可能なため現在でも不明な点が多く、構造的

に近いルミステロールの生理活性からの推測の域を出ていない。2 は核内 VDR ではなく、細胞膜上の膜受容体に結合し、遺伝子を介さない nongenomic 作用により小腸細胞の Ca²⁺ イオンチャンネル開口に起因する Ca²⁺ の輸送活性を発現していると考えられている。しかし、2 に近い安定な化学構造を取得し、生理活性を調べる研究は手つかずであった。

2. 研究の目的

プレビタミン D₃（2）にみられる 6,7-*cis*

型の seco-ステロイド骨格を構築して nongenomic 作用を純粋に抽出し、核内受容体と膜受容体に選択的に作用する骨格を取得し、骨粗鬆症治療薬の研究分野に新規な骨格の提供をする目的である。

3. 研究の方法

活性型ビタミン D₃ (1) のもつ seco-ステロイド骨格をプレビタミン D₃ (2) 型へと平衡を大きく移行するため、CD 環 14 位をエピ化した。

(1) 2 α 置換 14-エピ-プレビタミン D₃ の合成: 14-エピ-8-ケト体をビタミン D₃ から導き、一方 D-グルコースまたは D-酒石酸から導いた 2 α 位を C₁~C₄ アルキルユニットとフェニル、ベンジル基のように系統的に化学修飾した A 環前駆体ホスフィンオキシドを合成し、それらを Wittig-Horner 反応でカップリングした。一連の 2 α 置換 14-エピ-1 誘導体を合成し、それぞれベンゼン中 80 に加熱したところ、[1,7]シグマトロピー転位がほぼ完全に進行し、高い選択性で目的とする 2 α 置換 14-エピ-プレビタミン D₃ を得ることができた。

(2) 14-エピ-4 β -ヒドロキシプレビタミン D₃ の合成: CD 環部を 8-プロモオレフィンとし、A 環前駆体として対応するエンイン体を D-グルコースより合成し、Trost 法でカップリングすることにより合成した。

(3) 2 α 置換 14-エピ-19-ノルプレビタミン D₃ の合成: [1,7]シグマトロピー転位の可能性を完全に除いた 2 位置換 14-エピ-19-ノルプレビタミン D₃ を合成した。A 環部はキナ酸から誘導し、菌頭カップリングにより CD 環 8 位のビニルトリフラートと縮合した。位置と立体選択的な還元により目的とする新規な 14-エピ-2-メチル-19-ノルプレビタミン D₃ を得た。

4. 研究成果

(1) 2 α 置換 14-エピ-プレビタミン D₃ の genomic 作用を調べたところ、2 α -メチル体において VDR 結合親和性が 1 の 8.4%、しかし 2 α -無置換体と比較するとその 17 倍に向上した。骨芽細胞 (HOS) を用いたオステオカルシン転写活性が天然ホルモン 1 の 34%、2 α -フェニル体では 11%と、十分な活性が認められた。

(2) 14-エピ-4 β -ヒドロキシプレビタミン D₃ では VDR 結合親和性が 1 の 1%、オステオカルシン転写活性が 1 の 0.1%と、顕著に低下した。

(3) 14-エピ-2-メチル-19-ノルプレビタミン D₃ は、1 に比べ 1.3%程度の VDR 結合親和性ではあるものの、1 の 99.8~103%程度のオステオカルシン転写活性を見出した。本化合物はプレビタミン D 骨格で、天然ホルモンと同等の genomic 作用を発現した初めての例であ

る。今後更なる詳細な構造活性相関の検討が必要である。

以上の 14-エピ-プレビタミン D₃ 骨格は、その特異な構造から、nongenomic 作用も期待され、NB4 細胞を用いる分化誘導活性を調べることにより、その活性が評価できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

橘高敦史、齋藤 望、竹之内一弥、石塚誠
—「TEI-9647 と TEI-9648 の構造活性相関研究: 2 α 位と 24 位の化学修飾 ~最強の VDR アンタゴニスト活性を目指して~」ビタミン, 83 巻, (2009) 印刷中、査読有
Atsushi Kittaka, Hideki Hara, Masashi Takano, Daisuke Sawada, Midori A. Arai, Kenichiro Takagi, Takayuki Chida, Yoshifumi Harada, Hiroshi Saito, Kazuya Takenouchi, Seiichi Ishizuka, Keiko Hayashi, Shinichi Ikushiro, Toshiyuki Sakaki, Takayuki Sugiura, Tai C. Chen “Synthesis and Biological Activities of 14-*epi*-MART-10 and 14-*epi*-MART-11: Implications for Cancer and Osteoporosis Treatment” *Anticancer Res.* in press. 査読有

John N. Flanagan, Shasha Zheng, Kun-Chun Chiang, Atsushi Kittaka, Toshiyuki Sakaki, Sachie Nakabayashi, Remco A. Spanjaard, Kelly S. Persons, Jeffrey S. Mathieu, Michael F. Holick, Tai C. Chen “Evaluation of 19-nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ As a Therapeutic Agent for Androgen-dependent Prostate Cancer” *Anticancer Res.* in press. 査読有

橘高敦史「Seco-ステロイド骨格の構造展開と核内受容体を介する生物活性」薬学雑誌 **2008**, *128*, 1235-1250. 査読有
Shinobu Honzawa, Yasuhiro Yamamoto, Atsushi Yamashita, Takayuki Sugiura, Masaaki Kurihara, Midori M. Arai, Shigeaki Kato, Atsushi Kittaka “The 2 α -(3-hydroxypropyl) group as an active motif in vitamin D₃ analogues as agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu)” *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3002-3024. 査読有

Wataru Hakamata, Yukiko Sato, Haruhiro Okuda, Shinobu Honzawa, Nozomi Saito, Seishi Kishimoto, Atsushi Yamashita, Takayuki Sugiura, Atsushi Kittaka, Masaaki Kurihara “(2*S*,2'*R*)-Analogue of LG190178 Is a

Major Active Isomer” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 120-123. 査読有
Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka “Recognition of Longer Duplex DNA by Cooperative Strand Invasion” *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2007** (No. 51) 269-270. 査読無

齋藤 望、橘高敦史「ビタミン D₃-26,23-ラク トンを基盤とするビタミン D 受容体アンタゴニ ストの設計と合成」有機合成化学協会誌 **2007**, *65*, 947-958. 査読有

Naoko Urushino, Sachie Nakabayashi, Midori A. Arai, Atsushi Kittaka, Tai C. Chen, Keiko Yamamoto, Keiko Hayashi, Shigeaki Kato, Miho Ohta, Masaki Kamakura, Shinichi Ikushiro, Toshiyuki Sakaki “Kinetic Studies of 25-Hydroxy-19-Nor-Vitamin D₃ and 1 α ,25-Dihydroxy-19-Nor-Vitamin D₃ Hydroxylation by CYP27B1 and CYP24A1” *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 1482-1488. 査読有

Midori A. Arai, Ken-ichi Takeyama, Saya Ito, Shigeaki Kato, Tai C. Chen, Atsushi Kittaka “High-Throughput System for Analyzing Ligand-Induced Cofactor Recruitment by Vitamin D Receptor” *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 614-620. 査読有

Tai C. Chen, Kelly S. Persons, Shasha Zheng, Jeffrey Mathieu, Michael F. Holick, Y. F. Lee, B. Bao, Midori A. Arai, Atsushi Kittaka “Evaluation of C-2-Substituted 19-Nor-1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ Analogs as Therapeutic Agents for Prostate Cancer” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 717-720. 査読有

Atsushi Kittaka, Nozomi Saito, Sinobu Honzawa, Kazuya Takenouchi, Seiichi Ishizuka, Tai C. Chen, Sara Peleg, Sigeaki Kato Midori A. Arai “Creative Synthesis of Novel Vitamin D Analogs for Health and Disease” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 269-276. 査読有

[学会発表](計44件)

長谷川麻美、高野真史、中村優子、齋藤 博、高木健一郎、堀江恭平、竹之内一弥、澤田 大介、橘高敦史「2位側鎖上に複素環を有する活性型ビタミン D₃の合成」日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日(京都)

佃 勇也、澤田大介、齋藤 博、高木健一郎、堀江恭平、竹之内一弥、橘高敦史「4

位に置換基を導入した14-エピ-プレビタミン D₃の合成と生物活性評価」日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日(京都)

高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、角田真二、高木健一郎、堀江恭平、上村みどり、石塚誠一、竹之内一弥、杉浦隆之、橘高敦史「核内受容体 Water Channelを維持する2 α 置換活性型ビタミン D₃」日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日(京都)

澤田大介、佃 勇也、高野真史、齋藤 博、高木健一郎、堀江恭平、竹之内一弥、橘高敦史「新規19-nor-Previtamin D₃誘導体の合成」日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日(京都)

東邦瑠衣、阿部純子、宇根内史、中村優子、齋藤 博、落合鋭士、高木健一郎、石塚誠一、滑川淳一、橘高敦史、竹之内一弥、長澤和夫「2位置換型ビタミン D ラクタム(DLAM)誘導体の合成研究とその生物活性評価」日本化学会第89春季年会 2009年3月27-30日(日大・理工・船橋)

澤田大介、佃 勇也、高野真史、橘高敦史、齋藤 博、高木健一郎、落合鋭士、竹之内一弥「14-*epi*-Previtamin D₃誘導体の合成と Genomic 作用」第27回メディシナルケミストリーシンポジウム 2008年11月26-28日(大阪)

金子文也、佐藤由紀子、岩井すみれ、本澤 忍、山下 純、橘高敦史、加藤茂明、奥田晴宏、栗原正明「VDR 及び変異 VDR に作用するノンセコ型リガンドの設計と合成」第27回メディシナルケミストリーシンポジウム 2008年11月26-28日(大阪)

阿部純子、宇根内史、東邦瑠衣、中村優子、齋藤 博、落合鋭士、高木健一郎、石塚誠一、滑川淳一、橘高敦史、竹之内一弥、長澤和夫「2位置換型ビタミン D ラクタム(DLAM)誘導体の合成と生物活性評価」第19回日本レチノイド研究会 2008年11月21-22日(東京慈恵会医大)

高野真史、澤田大介、杉浦隆之、橘高敦史、林 恵子、生城真一、榊 利之、角田真二、高木健一郎、上村みどり、竹之内一弥、石塚誠一「活性型ビタミン D₃の2 α 置換と核内受容体 Water Channel」第34回反応と合成の進歩シンポジウム 2008年11月4-5日(京都)

Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka “Cooperative Strand Invasion by Peptide Nucleic Acid” 第45回ペプチド討論会 2008年10月29-31日(タワーホール船堀)

高野真史、澤田大介、杉浦隆之、橘高敦

史、角田真二、高木健一郎、上村みどり、石塚誠一、竹之内一弥、林 恵子、生城真一、榊 利之「活性型ビタミン D₃の2 α 位の構造修飾と VDR リガンド結合領域に存在する水分子 (water channel) との相互作用と生物活性」第 321 回脂溶性ビタミン総合研究委員会 2008 年 9 月 26 日 (東京農業大学)

Masashi Takano, Daisuke Sawada, Keiko Hayashi, Shin-ichi Ikushiro, Toshiyuki Sakaki, Ken-ichiro Takagi, Seiichi Ishizuka, Midori Takimoto-Kamimura, Maiko Gokoh, Takayuki Sugiura, Atsushi Kittaka "New Vitamin D₃ Analogs: 2 α -(2,3-Dihydroxypropoxy)- and 2 α -(2-Hydroxypropoxy)- Active Vitamin D₃ with Highly Potent VDR Agonism" 第 236 回アメリカ化学会 2008 年 8 月 17-21 日 (Philadelphia, USA)

Daisuke Sawada, Yuya Tsukuda, Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, Hiroshi Saito, Ken-ichiro Takagi, Kazuya Takenouchi, Seiichi Ishizuka, Midori Takimoto-Kamimura, Masashi Takano, Atsushi Kittaka "Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-Substituted 14-*epi*-Previtamin D₃ Analogs" 第 236 回アメリカ化学会 2008 年 8 月 17-21 日 (Philadelphia, USA)

Nozomi Saito, Manami Masuda, Toshihiro Matsunaga, Hiroshi Saito, Miyuki Anzai, Kazuya Takenouchi, Daishiro Miura, Jun-ichi Namekawa, Seiichi Ishizuka, Midori Takimoto-Kamimura, Atsushi Kittaka "Structure-Activity Relationship Study on Vitamin D Receptor Antagonist TEI-9647 Analogs" 第 236 回アメリカ化学会 2008 年 8 月 17-21 日 (Philadelphia, USA)

高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、高木健一郎、石塚誠一、杉浦隆之、橘高敦史「2 α -(2-hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ の合成と生物活性評価」日本ビタミン学会第 60 回大会 2008 年 6 月 13-14 日 (仙台)

中林佐知栄、鎌倉昌樹、池田進之介、荒井 緑、橘高敦史、楠堂達哉、山下 均、太田美穂、生城真一、榊 利之「ヒト前立腺由来 PZ-HPV-7 細胞におけるビタミン D₃ 誘導体の細胞増殖抑制作用および代謝」日本ビタミン学会第 60 回大会 2008 年 6 月 13-14 日 (仙台)

佃 勇也、澤田大介、高木健一郎、石塚誠一、橘高敦史「14-エピプレビタミン D₃ への 4 位置換基の導入」日本ビタミン学

会第 60 回大会 2008 年 6 月 13-14 日 (仙台)

澤田大介、佃 勇也、片山智之、齋藤 望、齋藤 博、竹之内一弥、高木健一郎、滑川淳一、石塚誠一、橘高敦史「2 位置換 14-エピプレビタミン D₃ 誘導体の合成と活性評価」日本ビタミン学会第 60 回大会 2008 年 6 月 13-14 日 (仙台)

橘高敦史「活性型ビタミン D₃ 誘導体の合成と生物活性: 2 位修飾、CD 環修飾」第 4 回帝人 VD3 研究会 2008 年 6 月 2 日 (帝人生物医学総合研究所)

J. N. Flanagan, A. Kittaka, T. Sakaki, Y. F. Lee, M. F. Holick, T. C. Chen "19-Nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Has Enhanced Chemotherapeutic Potency in Prostate Cancer Cells" 3rd Symposium Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy 2008 年 5 月 17-18 日 (Krefeld, Germany)

21 Atsushi Kittaka, Daisuke Sawada, Masashi Takano, Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, Kanako Shindo, Yuya Tsukuda, Shinobu Honzawa, Midori A. Arai, Hiroshi Saito, Ken-ichiro Takagi, Kazuya Takenouchi, Seiichi Ishizuka, Toshiyuki Sakaki, and Tai C. Chen "Vitamin D hormone: structural refinement of the secosteroidal skeleton and the nuclear receptor mediated biological activity" 3rd Symposium Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy 2008 年 5 月 17-18 日 (Krefeld, Germany)

22 中林佐知栄、池田進之介、林 恵子、生城真一、鎌倉昌樹、荒井 緑、橘高敦史、Tai C. Chen、太田美穂、榊 利之「前立腺細胞 PZ-HPV-7 におけるビタミン D₃ 誘導体の代謝及び増殖抑制作用メカニズムの解明」日本農芸化学会 2008 年度大会 2008 年 3 月 26-29 日 (名古屋)

23 金子文也、佐藤由紀子、袴田 航、奥田晴宏、本澤 忍、山下 純、杉浦隆之、橘高敦史、加藤茂明、栗原正明「ビタミン D レセプターノンセコ型リガンドの設計と合成」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)

24 杉山 亨、今村保忠、栗原正明、橘高敦史「協同的ストランドインバージョンによる二本鎖 DNA 内 18 塩基の厳密な認識」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)

25 澤田大介、佃 勇也、片山智之、齋藤 望、齋藤 博、竹之内一弥、高木健一郎、滑川淳一、石塚誠一、橘高敦史「2 位置換 14-エピプレビタミン D₃ 誘導体の合成と活性

- 評価」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)
- 26 高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、高木健一郎、石塚誠一、岸本成史、杉浦隆之、橘高敦史「 2α 置換基に不斉炭素を有する新規ビタミン D_3 誘導体の合成と生物活性評価」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)
- 27 新藤香菜子、高野真史、齋藤 望、齋藤 博、高木健一郎、竹之内一弥、石塚誠一、澤田大介、橘高敦史「新しい seco-ステロイド骨格の修飾部位：15 位置換活性型ビタミン D_3 の合成と生物活性」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)
- 28 佃 勇也、澤田大介、高木健一郎、石塚誠一、橘高敦史「新規 4 位置換 14-エピプレビタミン D_3 の合成」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)
- 29 橘高敦史「Seco-ステロイド骨格の構造展開と核内受容体を介する生物活性 (宮田 賞受賞講演)」日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26-28 日 (横浜)
- 30 Atsushi Kittaka "Efficient Synthesis of 2α -(3-Hydroxypropyl)- 1α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D_3 (MART-10) with Julia Olefination" Meeting on Vitamin D Analogs: MART-10 2008 年 3 月 18-19 日 (神田学士会館)
- 31 橘高敦史「活性型ビタミン D_3 誘導体」第 2 回京都会議 2007 年 12 月 27 日 (京大会館)
- 32 栗原正明、佐藤由紀子、金子文也、袴田 航、本澤 忍、山下 純、橘高敦史、加藤茂明、奥田晴宏「ノンセコ型 VDR リガンドの設計と合成」第 26 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2007 年 11 月 28-30 日 (相模原)
- 33 高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、高木健一郎、石塚誠一、岸本成史、杉浦隆之、橘高敦史「キラルな 2α 置換基を有するビタミン D_3 誘導体の合成と生物活性評価」第 26 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2007 年 11 月 28-30 日 (相模原)
- 34 高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、高木健一郎、石塚誠一、岸本成史、杉浦隆之、橘高敦史「活性型ビタミン D_3 誘導体の 2α 置換基上の立体化学と生物活性について」第 18 回日本レチノイド研究会 2007 年 11 月 23-24 日 (東京大学武田ホール)
- 35 Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka "Recognition of Longer Duplex DNA by Cooperative Strand Invasion" 第 5 回国際核酸化学シンポジウム 2007 年 11 月 20-22 日 (東京大学安田講堂)
- 36 橘高敦史「seco-ステロイド骨格の構造展開と核内受容体を介する生物活性」九州大学大学院薬学研究院 2007 年 11 月 15 日 (九州大学)
- 37 橘高敦史「ビタミン D 受容体を介する生物活性の多様性：新規セコステロイド骨格による強力なアゴニスト作用、アンタゴニスト作用、およびコアクチベータ選択性の検討」国立医薬品食品衛生研究所特別講演 2007 年 11 月 13 日 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 38 澤田大介、佃 勇也、片山智之、齋藤 望、橘高敦史、齋藤 博、高木健一郎、滑川淳一、竹之内一弥、石塚誠一「14-*epi*-Previtamin D_3 誘導体の合成とその生物活性：Genomic 作用と non-genomic 作用の分岐点」第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム 2007 年 11 月 5-6 日 (長崎)
- 39 澤田大介、佃 勇也、片山智之、齋藤 望、齋藤 博、高木健一郎、滑川淳一、竹之内一弥、石塚誠一、橘高敦史「14-エピプレビタミン D_3 の構造修飾と生物活性」第 51 回日本薬学会関東支部大会 2007 年 10 月 6 日 (星薬科大学)
- 40 橘高敦史「ビタミン D と骨」第 1 回京都会議 2007 年 8 月 21 日 (京大会館)
- 41 澤田大介、齋藤 望、片山智之、佃 勇也、原 英己、高野真史、橘高敦史、齋藤 博、高木健一郎、千田貴之、原田善史、竹之内一弥、上村みどり、石塚誠一、Tai C. Chen「A 環修飾 14-*epi*-ビタミン D_3 と 14-*epi*-19-ノルビタミン D_3 誘導体の合成と生物活性」第 316 回脂溶性ビタミン総合研究委員会 2007 年 7 月 13 日 (同志社大学)
- 42 Daisuke Sawada, Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, Yuya Tsukuda, Masashi Takano, Hiroshi Saito, Ken-ichiro Takagi, Kazuya Takenouchi, Seiichi Ishizuka, Midori Takimoto-Kamimura, Atsushi Kittaka "Synthesis of New 14-*epi*-Previtamin D_3 Analogs: Effect of C2-Modification on Biological Activity (Brown University Vitamin D Research Award 受賞発表)" The 14th Annual Providence Symposium on Vitamin D 2007 年 6 月 22-23 日 (Brown University)
- 43 橘高敦史「ビタミン D 骨格への 2 位置換のさらなる適用拡大：不斉炭素を持つ 2α 置換基の導入と 2 位置換 14-エピプレビタミン D_3 の合成研究」第 3 回帝人 VD3 研究会 2007 年 6 月 18 日 (帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所)
- 44 高野真史、澤田大介、林 恵子、生城真一、榊 利之、高木健一郎、石塚誠一、岸本成史、杉浦隆之、橘高敦史「 2α -(2,3-Dihydroxypropoxy)- 1α ,25-dihydroxyvit

amin D₃の合成と生物活性評価」日本ビタミン学会第59回大会 2007年5月24-25日(長崎)

〔図書〕(計2件)

橘高敦史 編著「創薬科学・医薬化学」14章 抗菌薬、15章 抗がん剤、16章 抗エイズ薬、17章 骨粗鬆症治療薬と高齢化 249 - 297 ページ、化学同人(京都)2007年10月20日発行。

ISBN978-4-7598-1256-5

橘高敦史 分担執筆「スタンダード薬学シリーズ3 化学系薬学 演習編」第部13章、15章(SBO 75,76) 第部1章(SBO 7, 8, 9)。59-63, 68-70, 80-83, 87, 158-161, 164-165, 170-171, 175-176 ページ、日本薬学会編 東京化学同人(東京)2007年12月14日発行。

ISBN978-4-8079-1470-8

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

名称：15-置換ビタミン D₃誘導体
発明者：高野真史、澤田大介、橘高敦史、齋藤 博、高木健一郎、石塚誠一
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権
番号：特願 2008-034631
出願年月日：平成 20 年 2 月 15 日
国内外の別：国内

名称：4-置換-14-エピ-プレビタミン D₃誘導体
発明者：石塚誠一、高木健一郎、澤田大介、橘高敦史
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権
番号：特願 2008-053307
出願年月日：平成 20 年 3 月 4 日
国内外の別：国内

名称：14-エピ-19-ノルプレビタミン D₃誘導体
発明者：澤田大介、橘高敦史
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権
番号：特願 2008-283163
出願年月日：平成 20 年 11 月 4 日
国内外の別：国内

名称：ビタミン D₃ラクタム誘導体
発明者：中村優子、齋藤 博、長澤和夫、橘高敦史
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権

番号：特願 2008-283162
出願年月日：平成 20 年 11 月 4 日
国内外の別：国内

名称：2 位置換ビタミン D 誘導体
発明者：中村優子、齋藤 博、橘高敦史、高野真史
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権
番号：特願 2009-027293
出願年月日：平成 21 年 2 月 9 日
国内外の別：国内

取得状況(計1件)

名称：2-置換-14-エピ-プレビタミン D₃誘導体
発明者：齋藤 博、石塚誠一、高木健一郎、千田貴之、齋藤 望、澤田大介、橘高敦史
権利者：帝人ファーマ株式会社
種類：特許権
番号：特許公開 2009-13154
取得年月日：平成 21 年 1 月 22 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/lab/yakka/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

橘高 敦史 (KITAKA ATSUSHI)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：00214833

(2)研究分担者

澤田 大介 (SAWADA DAISUKE)

帝京大学・薬学部・講師

研究者番号：00338691

高野 真史 (TAKANO MASASHI)

帝京大学・薬学部・助教

研究者番号：50386611

杉山 亨 (SUGIYAMA TORU)

東京大学大学院・総合文化研究科・助教

研究者番号：40242036

(3)連携研究者