

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590015

研究課題名(和文) 14位エピ化を鍵とした新規タキステロール類の核内受容体アゴニストとしての構造展開

研究課題名(英文) Structural evaluation of new 14-epimerized tachysterol analogs as hVDR agonists

研究代表者

澤田 大介 (Sawada, Daisuke)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00338691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は14位をエピ化することによりタキステロール骨格が安定に単離できることを見だし、更に化学合成によって種々の14-エピタキステロール誘導体を合成した。それらの生物活性評価を行ったところ、天然の活性型ビタミンD3に匹敵する活性を見いだした。また、X線共結晶構造解析によって受容体中における結合様式を解明したところ、前例のない15,6-および、7,8-シス構造をとることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：I found that 14-epi-19-nortachysterol derivatives was able to be isolated by 14 epimerization. And I succeeded in their chemical synthesis and revealed their marked stability in comparison with natural tachysterol and they showed their potent VDR binding affinity. Also, X-ray co-crystallographic analyses were performed using their complex with the ligand binding domain of the human VDR, and surprisingly, they exhibited an unprecedented binding configurations, C5,6-s-trans and C7,8-s-trans triene configurations, which were opposite the natural C7,8-ene-configuration of vitamin D3.

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：タキステロール ビタミンD 有機合成化学 X線結晶構造解析

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

Vitamin Dは人体においてホルモンとして種々の生理作用を持つ事が知られており、また古くからくる病の治療薬として、1980年代には vitamin D代謝異常に伴う諸疾患の治療薬、及び骨粗鬆症治療薬、そして近年に到るまで多くの vitamin D誘導体の医薬品が世に送り出され、人類に大きな貢献をしてきた。また、vitamin Dは生体内のほぼ全ての組織に存在する特異的な核内受容体を介してその作用を発現することから、その役割は多岐にわたり、古典的なカルシウム、リンの恒常性維持のみならず、最近では細胞の増殖、分化、免疫系の調節因子としても注目されている。これは、vitamin Dが多くの疾病に関与していることに他ならず、vitamin D誘導体は医薬品のリード化合物となることが期待され、現在もお誘導体開発について精力的に研究が行われている。しかしながら現状では、天然の活性型 vitamin D₃よりも強い生物活性を持つ化合物を創製することは十分可能であるが、同時に強い副作用を伴うため医薬品として不適となり、その作用分離が課題となっており、それらを克服する新規リード化合物が囑望されている。

2. 研究の目的

本研究において申請者は、Tachysterol 骨格に焦点を当て、Vitamin D₃ 研究に 14-epi-Tachysterol という新しい骨格を提唱する。また、その物理化学的性質を明らかにし、化学合成法の確立、誘導化を行い骨格の安定化を図ると共に、その誘導体のもつ生物活性を解明し、より強い、また独特な生物活性をもつ化合物を創製し医薬品としての応用を探る事を目的とした。更に、Vitamin D₃の CD 環の立体構造がトリエンに及ぼす影響を明らかにし、B-セコステロイド骨格の安定な構造を広く探索し、新たな可能性を拓き、医薬化学に貢献する事を目的とした。

Vitamin D₃には previtamin D₃と呼ばれる構造異性体が存在する。申請者はこれまでにこの previtamin D₃骨格に注目し研究を進め、その 14位をエピ化した誘導体の様々な生物活性について明らかにしてきた。この研究の中で 19位のメチル基を除去した 14-epi-19-norprevitamin D₃誘導体の合成を行ったところ、この化合物は、酸性条件下で 14-epi-19-norprevitamin D₃骨格 (6,7-*cis*結合) から 14-epi-19-nortachysterol 骨格 (6,7-*trans*結合)へ異性化していることが判明した。ここで、tachysterol は vitamin D₃のトリエン部の異性体であり、その存在は古くから知られていたが、VDR 結合親和性をはじめとした生物

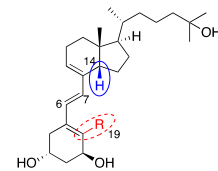
活性が vitamin D₃と比べて低かった事などから、あまり注目される事は無くその誘導体の報告例は非常に少ない。しかし、上記の *cis-trans* 異性化による 14-epi-19-nortachysterol 誘導体は安定に単離できることが分かり、申請者は 14位の異性化による CD 環部の立体構造の変化が、トリエン構造に支配的に作用するのではないかと考えた。さらに、それらの誘導体の予備的な生物活性試験では、従来報告された 1 α ,25(OH)₂tachysterol が示す結果より強いものが得られ、14-epi-tachysterol は VDR に作用する新たな骨格としての可能性を秘めていると考えた。そこで目的として、

- (1) 申請者はこの 14-epi-Tachysterol 骨格に焦点を当て研究を進め、始めに CD 環部の立体構造がトリエン部に与える影響を明らかにする。
- (2) 次に、14-epi-19-Nortachysterol 骨格の化学合成を行い、その誘導化を行う。
- (3) 14-epi-Tachysterol 骨格の合成を行い、その安定性を探り誘導化を行う。
- (4) 上記の新規誘導体の物理化学的性質、その安定性、および生物活性を総合し、また、CD 環部の立体構造がトリエン部に及ぼす影響を考慮し、B-セコステロイドの新たな骨格を創製することを目的とする。一例として、トリエン部をジエンとした化合物の探索に挑戦したい。すなわち、8-9位、または 5-10位の二重結合を単結合とした化合物をデザイン、合成する。

3. 研究の方法

(1) 14-epi-19-Norprevitamin D₃ から 14-epi-19-Nortachysterol への異性化の詳細を明らかにする。申請者はすでに 14-epi-19-Norprevitamin D₃の合成を達成しており、これを利用して種々の類縁体を合成し、異性化実験に利用する。すなわち、Vitamin D₃から変換した CD 環フラグメントと(-)-キナ酸から合成した A 環フラグメントを Sonogashira カップリングによって中間体とし、これを部分還元し 14-epi-19-Norprevitamin D₃を合成する。また、これまでに骨芽細胞系の Hos 細胞におけるオステオカルシン転写活性の測定中、並びに化合物と VDR との共結晶 X 線構造解析において 6,7-*cis*結合が 6,7-*trans*結合に異性化する現象を見出した。それらの中で本質的に異性化に関わる要因を解明する。

- (2) 14-epi-19-Nortachysterol 誘導体の化学合成法の確立を目指す。この化合物は 14-epi-19-Norprevitam

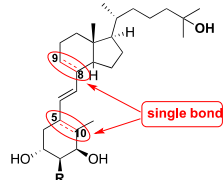


R=H: 14-epi-1 α ,25(OH)₂-19-Nortachysterol
R=CH₃: 14-epi-1 α ,25(OH)₂Tachysterol

in D₃ の 6,7-*cis* 結合が 6,7-*trans* 結合に異性化したものであるため、合成法も(1)の方法を活用できると考えられる。すなわち、アルキン体をトリブチルスズによって *trans* 配置をもつビニルスズ化合物とし、CD 環部との Stille カップリング反応によって合成できると考えられる。また、2 位への置換基の導入も、当研究室の知見を元に達成できると考えている。ここまで合成した新規誘導体の VDR との結合親和性を測定する。1 α ,25(OH)₂D₃ に比べて 1/100 以上の親和性を持つ化合物に関しては HL-60 細胞を用いた分化誘導能、骨芽細胞に対する転写活性、腸管細胞に対するカルシウム吸収促進作用を順次試験していく。

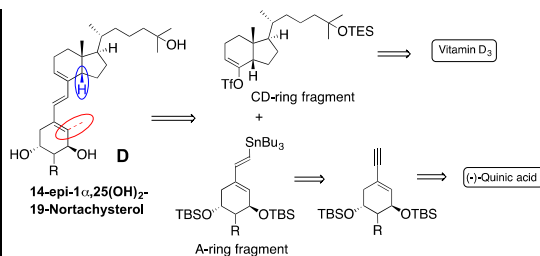
(3) 14-*epi*-Tachysterol 骨格の合成を行い、その安定性を探り誘導化を行う。この化合物は 14-*epi*-19-Nortachysterol の 19 位メチル基を再生したものであるため、合成法も(2)の方法を活用できると考えられる。すなわち、(-)-キナ酸から導いた A 環前駆体にメチル基を導入した後エンイン体とし、これを同様の Stille カップリング反応によって合成できると予想される。また熱、光などの異性化に関わる要因を精査し、化合物の安定性、物理化学的性質を解明し、ここでも 14 位エビ化による CD 環部の立体構造の影響の詳細を解明する。

(4) CD 環部の立体構造がトリエン部に及ぼす影響を考慮し、B-セコステロイドの新たな骨格を創製する。その中でもトリエン部をジエンとした化合物の探索を行う。8-9 位、または 5-10 位の二重結合を単結合へと変換した化合物は、それぞれ図 4 に示す両フラグメントのカップリング反応によって合成できると考えている。これらの化合物は A 環 5 位、または C 環 8 位に新しい不斉炭素ができる。この立体化学についても精査する。



4. 研究成果

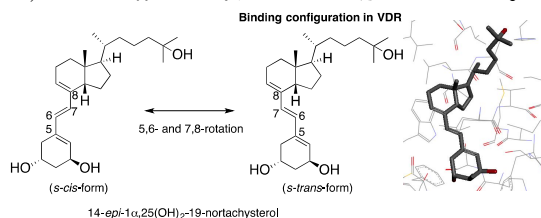
(1), (2) 14-*epi*-19-Norprevitamin D₃ から 14-*epi*-19-Nortachysterol への異性化機構の解明に着手した。Hos 細胞培養液、血清、バッファの関与、また、共結晶作成中の VDR、バッファ、無機塩の影響についてそれぞれ精査したところ、この異性化には酸性プロトンの存在が必要であることが分かった。続いて、14-*epi*-19-Nortachysterol 誘導体の化学合成を行った。ここでは先に合成した 14-*epi*-19-Norprevitamin D₃ の合成法を活用した。すなわち、A 環部には(-)-キナ酸から導いた *trans* 配置をもつビニルスズ化合物と、エノールトリフラートとした CD 環部との Stille カップリング反応によって合成を達成した。ここで、14 位の立体について、天然のビタミン D₃ と同じ立体配置を持った



19-Nortachysterol の合成を同様の合成ルートにより行い、両化合物の安定性を比較した。その結果、19-Nortachysterol は非常に不安定であり、骨格の安定性には 14 位の立体化学が関与することを明らかにした。また、上記の合成法を元に、2 位にメチレン、 α -メチル、 β -メチル基を導入した誘導体の合成を合わせて達成した。

以上、合成した化合物のヒト VDR 結合親和性を測定した。その結果、天然の活性型ビタミン D₃ と同様に 2 位の置換基による親和性への寄与が確認され、2-メチレン置換体において最も高い親和性を有することが分かった。

続いて、VDR との結合様式の解明を行うべく、X 線共結晶解析を試みた。2 位 α -メチル、 β -メチル置換体について検討したところ、5-8 位の立体化学について、天然の活性型ビタミン D₃ と異なり、前例の無い 5,6-及び、7,8-*s-trans* 配置を取ることを明らかにした。



(3) 14-*epi*-19-nortachysterol の 2 位ヒドロキシプロピル、及びヒドロキシプロポキシ置換誘導体の化学合成を行った。ここでは昨年度合成した 14-*epi*-19-nortachysterol の合成法を活用し、A 環部には(-)-キナ酸、またはシキミ酸を原料とし、2 位にあらかじめヒドロキシプロピル基、ヒドロキシプロポキシ基を導入したビニルスズ化合物と、エノールトリフラートとした CD 環部との Stille カップリング反応によって合成を達成した。また、上記の合成法を元に、19 位のメチル基を還元した、より天然に近い誘導体、すなわち 14-*epi*-tachysterol の化学合成を行った。ここでは、中間体をジアゾメタンと環化付加反応させ、19 位に相当するメチル基を導入し、その後の変換により 19 位メチル基を持つ A 環フラグメントを合成した。これを上記と同様に CD 環部との Stille カップリング反応により合成した。

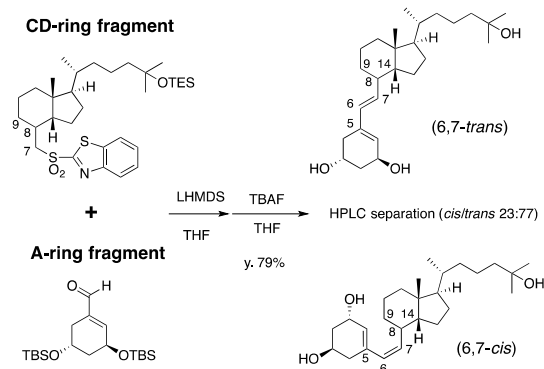
以上、合成した化合物のヒト VDR 結合親和性を測定した。その結果、2 位ヒドロキシプロピル、及びヒドロキシプロポキシ置換 14-*epi*-19-nortachysterol で低い親和性を示し、

この骨格においては2位置換基の効果はメチル、及びメチレン基とは異なることが分かった。14-*epi*-tachysterol についても低い親和性を示し、この骨格においては19位のメチル基は親和性に寄与しないことが分かった。続いて、VDRとの結合様式の解明を行うべく、X線共結晶解析を試みた。14-*epi*-tachysterol についても14-*epi*-19-nortachysterolと同様に5,6-及び、7,8-*s-trans* 配置を取ることが分かり、19位のメチル基の有無に関わらず、トリエンの安定性を優先すると考えられる。

(4) トリエン部が分子構造に与える影響について優先的に研究を進めた。具体的には、8,9位を飽和させた tachysterol 誘導体の化学合成を行い、それを足がかりとして新規骨格をデザイン、合成し、広く tachysterol 類の構造化学についての知見を得ることとした。

まず始めに14位をエピ化した化合物、8,9-dihydro-14-*epi*-19-Nortachysterolを母核とする誘導体を合成した。今回は、あらかじめ8,9位を飽和結合としたCD環部の14位をエピ化したケトン体に対し、Wittig反応を行い *exo* メチレンを構築し、9-BBNを用いたヒドロホウ素化反応と続く酸化反応により1級水酸基を導入した。これに対し、光延反応によってメルカプトベンゾチアゾール基を導入し、続く酸化反応により Julia カップリング前駆体となるスルホン体へと導いた。A環部は(-)-キナ酸から導いたアリルアルコールを酸化して得られたアルデヒド体を用いた。以上のフラグメントを用いて Julia カップリング反応を行い、続く TBAF による脱保護により二工程の収率 79% にてカップリング体が得られた。これを精査したところ、6,7位の二重結合部において *cis/trans* 23:77 の比率で異性体を得られた。

以上、合成した化合物のヒト VDR 結合親和性を測定した。その結果、天然の活性型ビタミン D₃ と比較して両化合物ともに 1% 未満という低いものとなった。また、数字には表れないが、*cis* 体と *trans* 体ではやや後者が高い親和性を示す知見が得られた。



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計20件)

1 Miki Matsuo, Asami Hasegawa, Masashi Takano, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Takayuki Chida, Ken-ichiro Takagi, Eiji Ochiai, Kyohei Horie, Yoshifumi Harada, Midori Takimoto-Kamimura, Kazuya Takenouchi, Daisuke Sawada, and Atsushi Kittaka “Synthesis of 2 α -Heteroarylalkyl Active Vitamin D₃ with Therapeutic Effect on Enhancing Bone Mineral Density *in vivo*” *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4 (7), 671-674. doi: 10.1021/ml400098w (査読有)

2 Miki Matsuo, Asami Hasegawa, Masashi Takano, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Kenichiro Takagi, Eiji Ochiai, Kyohei Horie, Midori Takimoto-Kamimura, Kazuya Takenouchi, Daisuke Sawada, and Atsushi Kittaka “Design and synthesis of 2 α -(tetrazolyethyl)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ as a high affinity ligand for vitamin D receptor” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* in press. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.001 (査読有)

3 Masashi Takano, Saori Ohya, Kaori Yasuda, Miyu Nishikawa, Akiko Takeuchi, Daisuke Sawada, Toshiyuki Sakaki, and Atsushi Kittaka “Synthesis and Biological Activity of 1 α ,2 α ,25-Trihydroxyvitamin D₃: Active Metabolite of 2 α -(3-Hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by Human CYP3A4” *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, 62 (2), 182-184. doi: 10.1248/cpb.c13-00646. (査読有)

4 Daisuke Sawada, Yuya Tsukuda, Hiroshi Saito, Kenichiro Takagi, Shinji Kakuda, Midori Takimoto-Kamimura, Eiji Ochiai, Kazuya Takenouchi, and Atsushi Kittaka, Synthesis of 14-*epi*-2 α -hydroxypropoxy-1 α ,25-dihydroxy-19-nortachysterol and its hVDR binding, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 136, 27-29. (査読有)

5 Atsushi Kittaka, Akihiro Yoshida, Kun-Chun Chiang, Masashi Takano, Daisuke Sawada, Toshiyuki Sakaki, and Tai C. Chen, Potent 19-Norvitamin D Analogs for Prostate and Liver Cancer Therapy, *Future Med. Chem.* **2012**, 4 (16), 2049-2065. 10.4155/fmc.12.130 (査読有)

6 Daisuke Sawada, Yuya Tsukuda, Kaori Yasuda, Toshiyuki Sakaki, Hiroshi Saito, Ken-ichiro Takagi, Kazuya Takenouchi, Tai C. Chen, G. Satyanarayana Reddy, and Atsushi Kittaka, Synthesis and Biological Activities of 1 α ,4 α ,25- and 1 α ,4 β ,25-Trihydroxyvitamin D₃ and Their Metabolism by Human CYP24A1 and UDP-glucuronosyltransferase, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 1343-1346. 10.1248/cpb.c12-00526. (査読有)

7 Daisuke Sawada, Tomoyuki Katayama, Yuya Tsukuda, Nozomi Saito, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Midori Takimoto-Kamimura, Kazuya Takenouchi, and Atsushi Kittaka, The Difference between 14-*Epi*-previtamin D₃ and

14-Epi-19-norprevitamin D₃: Their Synthesis and Binding Affinity for Human VDR, *Anticancer Res.*, **2012**, *32*, 319-326. (査読有)

8 Go Kumagai, Masashi Takano, Kanako Shindo, Daisuke Sawada, Nozomi Saito, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Ken-ichiro Takagi, Midori Takimoto-Kamimura, Kazuya Takenouchi, Tai C. Chen, Atsushi Kittaka, C15-functionalized 16-Ene-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ is a New Vitamin D Analog with Unique Biological Properties, *Anticancer Res.*, **2012**, *32*, 311-318. (査読有)

9 Amanda L. Garner, Junguk Park, Joseph S. Zakhari, Colin A. Lowery, Anjali Kumari Struss, Daisuke Sawada, Gunnar F. Kaufmann, and Kim D. Janda, A Multivalent Probe for AI-2 Quorum-Sensing Receptors, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 15934-15937. (査読有)

10 Kanako Shindo, Go Kumagai, Masashi Takano, Daisuke Sawada, Nozomi Saito, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Ken-ichiro Takagi, Eiji Ochiai, Kyouhei Horie, Midori Takimoto-Kamimura, Seiichi Ishizuka, Kazuya Takenouchi, Atsushi Kittaka, New C15-Substituted Active Vitamin D₃, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2852-2855. (査読有)

11 Daisuke Sawada, Yuya Tsukuda, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Midori Takimoto-Kamimura, Eiji Ochiai, Kazuya Takenouchi, and Atsushi Kittaka, Development of 14-epi-19-Nortachysterol and Its Unprecedented Binding Configuration for the Human Vitamin D Receptor *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7215-7221. (査読有)

12 澤田大介、堀江恭平、落合鋭士、竹内明子、角田真二、上村みどり、橘高敦史、14-エピ-タキステロール類の合成とVDR結合様式の解明、*ビタミン* **2013**, *87*(4) 220. (査読無)

13 橘高敦史、松尾実紀、長谷川麻美、高野真史、澤田大介、齋藤 博、角田真二、高木健一郎、落合鋭士、堀江恭平、上村みどり、竹之内一弥、2 \square -アゾールエチル基を有する1 \square ,25-ジヒドロキシビタミン D₃ の合成と生物活性評価、*ビタミン* **2013**, *87*(11) 652. (査読無)

14 高野真史、澤田大介、橘高敦史、高木健一郎、千田貴之、原田善文、齋藤 博、山本恵子、榊 利之、Kun-Chun Chiang, Shasha Zheng, John N. Flanagan, Tai C. Chen, 2 α -(3-ヒドロキシプロピル)-1 α ,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミン D₃ (MART-10) とその類縁体の合成と制がん活性等、*ビタミン* **2012**, *86*(12) 694-696. (査読無)

15 高野真史、松本直樹、林 恵子、生城真一、榊 利之、角田真二、高木健一郎、落合

鋭士、堀江恭平、上村みどり、澤田大介、野尻久雄、橘高敦史、ヒト由来 CYP24A1 抵抗性ビタミン D 誘導体合成と ATRA 耐性 APL 細胞分化誘導、*ビタミン* **2012**, *86*(4) 243. (査読無)

16 澤田大介、佃 勇也、橘高敦史、齋藤 博、角田真二、上村みどり、竹之内一弥、14-エピ-19-ノルタキステロールの合成と VDR リガンド骨格としての可能性、*ビタミン* **2012**, *86*(3) 181-182. (査読無)

17 Daisuke Sawada, Yuya Tsukuda, Hiroshi Saito, Ken-ichiro Takagi, Shinji Kakuda, Midori Takimoto-Kamimura, Kazuya Takenouchi, and Atsushi Kittaka, Evaluation and characterization of 14-epi-19-nortachysterol analogs from 14-epi-19-norprevitamin D₃, *Anticancer Res.* **2011**, *31*, 1501. (査読無)

18 Atsushi Kittaka, Go Kumagai, Masashi Takano, Daisuke Sawada, Hiroshi Saito, Shinji Kakuda, Ken-ichiro Takagi, Eiji Ochiai, Kyohei Horie, Kazuya Takenouchi, Midori Takimoto-Kamimura, and Tai C. Chen, Synthesis of C15-Modified 16-ene-active vitamin D₃ analogs for the receptor-ligand interaction studies, *Anticancer Res.* **2011**, *31*, 1500-1501. (査読無)

19 高野真史、松尾実紀、長谷川麻美、中村優子、齋藤 博、角田真二、高木健一郎、落合鋭士、堀江恭平、上村みどり、竹之内一弥、澤田大介、橘高敦史、2 \square 位にアゾール環側鎖を有する活性型ビタミン D₃ の合成と生物活性評価、*ビタミン* **2011**, *85*(4) 236. (査読無)

20 本澤 忍、高橋尚志、山本康弘、荒井 緑、高野真史、澤田大介、山下 純、杉浦隆之、橘高敦史、角田真二、齋藤 博、高木健一郎、上村みどり、石塚誠一、竹之内一弥、榊 利之、加藤茂明、栗原正明、変異 VDR (Arg274Leu) に対するセコステロイドリガンドの設計と合成、*ビタミン*, **2011**, *85*, 166-167. (査読無)

[学会発表](計 31 件、以下、主なもの)

1 澤田大介、他 3 名、14-エピ-8,9-ジヒドロ-1 α ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールの合成、2014,3/27-30 日本薬学会 第 134 年会 (熊本)

3 Matsuo M. 他 12 名内、Sawada D. 含む、DESIGN AND SYNTHESIS OF 2 α -HETEROARALKYL-1 α ,25-DIHYDROXY VITAMIN D₃ ANALOGS AS STRONG LIGANDS FOR VITAMIN D RECEPTOR, 2013,6/11-14 16th Vitamin D Workshop (San Francisco, USA)

4 Sawada D. 他 11 名、Synthesis of 14-Epi-19-Nortachysterol and Elucidation of Its Binding Affinity and Configuration for the Human Vitamin D Receptor, 2013,6/25-28

14th Tetrahedron Symposium (Vienna, Austria)

5 Takano M. 他 11 名内、Sawada D.含む、C5-C6 Coupling of MART-10 Synthesis and Its Clinical Implication in Cancer Treatment and Prevention, 2013,9/23-26 第 10 回カルボアニオン化学国際会議 (ISCC-10、同志社大学)

6 澤田大介、他 6 名、14-*epi*-tachysterol 類の合成、生物活性評価、及び受容体結合様式の解明、2013,11/20-22 第 31 回メディカルケミストリーシンポジウム (広島アステールプラザ)

7 澤田大介、他 6 名、7,8-*cis*-vitamin D₃ 類の合成、活性評価、及び VDR 結合様式の解明、2013,11/5-6 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム (九州大学)

8 澤田大介、他 6 名、7,8-*cis*-1 α ,25(OH)₂-19-norvitamin D₃ の合成と活性評価、2013,10/26 第 57 回日本薬学会関東支部大会 (帝京大学)

11 澤田大介、他 6 名、14-*epi*-tachysterol 類の合成と VDR 結合様式の解明、2013,5/17-18 日本ビタミン学会第 65 回大会 (東京)

13 澤田大介、他 4 名、7,8-*cis*-14-*epi*-19-Norvitamin D₃ 誘導体の合成と活性評価、2013.3.27-3.30 日本薬学会 第 133 年会 (横浜)

14 Takano M. 他 12 名内、Sawada D.含む、Synthesis of 1 α ,2 α ,25-Trihydroxyvitamin D₃: Major Metabolite of 2 α -(3-Hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by CYP3A4, 2012.12.2-12.3 チトクローム P450 発見 50 周年記念シンポジウム (九州大学医学部コラボレーション)

15 Kittaka A. 他 14 名内、Sawada D.含む、Synthesis Of New C15-Substituted 16-Ene-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Analogs and The Receptor-ligand Interaction Studies、2012.11.27-11.30 13th Tetrahedron Symposium (台北)

16 Sawada D. 他 7 名、14-*epi*-19-Nortachysterol as a New Lead Compound in Vitamin D Family and Its Unprecedented Binding Configuration for the Human Vitamin D Receptor、2012.9.2-9.6 XXIInd International Symposium on Medicinal Chemistry (ISMC 2012, Berlin, Germany)

17 Sawada D. 他 8 名、REVISITING THE MINOR VITAMIN D FAMILY: A NEW TACHYSTEROL ANALOG AND ITS UNPRECEDENTED BINDING CONFIGURATION FOR THE HUMAN VITAMIN D RECEPTOR、2012.6.20-6.22 15th Vitamin D Workshop (Houston Intercontinental Hotel, USA)

18 高野真史、他 6 名内、澤田大介含む、2 α -アルコキシ置換活性型ビタミン D₃ 誘導体の代謝と合成研究、2012.11.5-11.6 第 30 回メデ

ィシナルケミストリーシンポジウム (タワーホール船堀)

19 澤田大介、他 5 名、14-*epi*-1 α ,25-dihydroxytachysterol の合成と生物活性評価、2012.11.5-11.6 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (タワーホール船堀)

21 高野真史、他 12 名内、澤田大介含む、2 α -ヘテロアルキル活性型ビタミン D₃ の合成と生物活性: 2 α 側鎖長の研究、2012.10.11-10.13 第 42 回複素環化学討論会 (京都テルサ)

22 橋高敦史、他 12 名内、澤田大介含む、2 α -(3-ヒドロキシプロピル)-1 α ,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミン D₃ (MART-10) とその類縁体の合成と制がん活性等、2012.9.28 第 336 回脂溶性ビタミン総合研究委員会 (東京農業大学)

25 澤田大介、他 7 名、1 α ,4,25-トリヒドロキシビタミン D₃ の合成とヒト水酸化酵素による代謝に関する研究、2012.3.29-3.31 日本薬学会 第 132 年会 (札幌)

26 Sawada D. 他 7 名、New Skeleton in Vitamin D Family: 14-*epi*-19-Nortachysterol and Its Unprecedented Binding Configuration for the Human Vitamin D Receptor、2011.11.29-12.2 AIMECS-11 (8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, Tokyo)

27 Sawada D. 他 7 名、Evaluation and characterization of 14-*epi*-19-nortachysterol analogs from 14-*epi*-19-norprevitamin D₃、2011.5.20-21 4th Symposium Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy (Homburg, Germany)

29 澤田大介、他 6 名、14-*epi*-19-Nortachysterol 類の合成と受容体結合様式の解明 2011.11.7-8 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (徳島)

30 澤田大介、他 6 名、14-エピ-19-ノルタキステロールの合成と VDR リガンド骨格としての可能性、2011,9,30 第 332 回脂溶性ビタミン総合研究委員会 (昭和薬科大学)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp>

<http://www.pharm.okayama-u.ac.jp/department/post-116.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 大介 (SAWADA DAISUKE)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 00338691