

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 11 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590021

研究課題名(和文)新規14-エピ-タキステロール骨格の展開と受容体の柔軟性を介する骨形成の促進

研究課題名(英文) Study and development of a 14-epi-tachysterol skeleton and enhancing bone formation via flexibility of ligand binding domain of vitamin D receptor

研究代表者

橘高 敦史(Kittaka, Atsushi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：00214833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンD3はヒトの皮膚で太陽光のもと生成するが、その過程で副生成物タキステロールも生成する。化学的にタキステロールは不安定な化合物で、その性質を調べることは困難である。本研究課題では、化学的安定化に成功し、ヒトビタミンD受容体との独自の結合様式を解明し、副作用の少ない骨粗鬆症治療薬の取得を目指した。「19位にメチル基をもたない方が、天然型のメチル基をもつ誘導体よりも受容体への結合能力が高いこと」を明らかにし、「活性型ビタミンD3で生物活性向上に有効であった化学修飾が、必ずしもあてはまらないこと」が判明した。また、安定なジエン系のタキステロールも合成し、この場合は効果的でないことを見出した。

研究成果の概要(英文)：Vitamin D biosynthesis undergoes in human skin with sunshine, and tachysterol is produced as one of the byproducts during the process. Tachysterol is a chemically unstable compound, and it is difficult to study its property. In this project, we synthesized stable tachysterol analogs and clarified their binding mode for human vitamin D receptor (hVDR) by X-ray analysis, and we planned to create desirable osteoporosis chemotherapy. We found that the 19-methyl group is unnecessary for better binding with hVDR, and functionalization of active vitamin D3, which strengthen biological activity, was not suitable for the tachysterol analogs. Although stable tachysterol analogs with a diene system were also synthesized, we found it was not effective on biological activity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：薬学 有機化学 合成化学 ビタミンD 骨粗鬆症治療薬 タキステロール 生物活性 ビタミンD受容体

### 1. 研究開始当初の背景

我国は超高齢社会に入り、健康長寿が念願の目標である。骨粗鬆症患者が高齢者を中心に1,000万人を超え、骨粗鬆症の予防と副作用のない優れた治療薬が必須である。治療薬として主として使われているビスホスホネート製剤は、長期服用による副作用として腎障害と顎骨壊死が問題であり、一方、ビタミンD製剤は、血中カルシウム濃度の上昇作用を避けられないのが現状である。

### 2. 研究の目的

ビタミンDは人類に必須の栄養素であるが、骨形成と骨質改善に重要であり、25位水酸化ビタミンDの血中濃度を維持し、骨折しにくい丈夫な骨を高齢者に育てていただくことが重要である。ビタミンD製剤は骨形成作用と小腸からのカルシウム吸収を促す本来的な作用との作用分離が進んでいるが、未だ充分ではない。ヒトビタミンD受容体(hVDR)への結合様式を変えて、作用分離に結びつけることが狙いである。

我々はこれまでに、新規14-エピ-19-ノルプレビタミンD誘導体を合成してきた。本化合物は緩衝液中で新規な「14-エピ-19-ノルタキステロール」骨格へと異性化し、そのオステオカルシン転写活性は、骨芽細胞系の評価で活性型ビタミンD<sub>3</sub>の1.4倍に達することを見出した。hVDRとのX線共結晶構造解析を行ったところ、活性型ビタミンD<sub>3</sub>とは異なるトリエン部分の結合様式を示した。hVDRのリガンド結合領域に柔軟性がある結果であり、本研究課題では、この新規14-エピ-19-ノルタキステロール骨格について、14-エピ-タキステロールの誘導体を含め、効率良く合成する方法を開発し、作用メカニズムとともに活性型ビタミンD<sub>3</sub>よりも強い骨形成作用を有する誘導体を取得することが目的である。

### 3. 研究の方法

空气中、室温で安定なタキステロール誘導体として初めて我々が見出した14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロール誘導体の更なる効率的な合成法を開発する。また、19位に本来のメチル基を有する14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシタキステロールの合成法を開発し、生物活性を比較する。14-エピ-19-ノルタキステロールの2 $\alpha$ -メチル体は、骨芽細胞系(HOS)に対するオステオカルシン転写活性が活性型ビタミンD<sub>3</sub>の1.4倍を示したことから、2 $\alpha$ 位への系統的な官能基化も重要である。hVDRのリガンド結合領域の柔軟性を活かし活性型ビタミンD<sub>3</sub>とは異なる*s-trans*配置で結合する一連の14-エピ-タキステロール類を合成し、CYP24A1に対する代謝安定性と、骨粗鬆症モデルOVXマウスを用い骨密度改善と骨形成に対する効果を調べる。

### 4. 研究成果

皮膚では、1,7-デヒドロコlesteroールへの太陽光照射によりプレビタミンD<sub>3</sub>が生成

するが、この時プレビタミンD<sub>3</sub>への太陽光照射でタキステロールが副生する。我々の誘導体ではヒトビタミンD受容体(hVDR)とのX線共結晶構造解析で、活性型ビタミンD<sub>3</sub>とは異なるトリエン部分の結合様式5,6-*s-trans*かつ7,8-*s-trans*配置を認め、hVDRのリガンド結合領域に柔軟性があることを見出した。

本研究課題初年度(平成24年度)に、19位にメチル基をもつ14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシタキステロールの合成に成功した。「19位のメチル基をもたない14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールの方が、より天然に近い構造を有する14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシタキステロールよりもhVDRへの結合能力が高いこと」を明らかにした。

次年度(平成25年度)には「活性型ビタミンD<sub>3</sub>ではhVDR結合親和性をはじめとする生物活性向上に有効であった2-ヒドロキシプロポキシ基の導入が、14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールではhVDR結合の減弱など不利に働くこと」が判明した。このことは14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールと活性型ビタミンD<sub>3</sub>とのhVDRへの結合様式の違いからくる結果と推察され、作用分離の可能性を秘める。

最終年度(平成26年度)には、14-エピ-8,9-ジヒドロ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールの合成に成功した。この還元的誘導化はhVDR結合親和性をほとんど失うことが分かった。また、14-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノルタキステロールのhVDR結合様式を踏まえ、新規化合物7,8-*cis*-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>を合成し、hVDR結合親和性を評価することができた。

### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計25件)

1. Yotaro Matsumoto, Atsushi Kittaka, and Tai C. Chen “19-Norvitamin D Analogs for Breast Cancer Therapy” *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2015**, 93, in press. doi: 10.1139/cjpp-2014-0452 「査読有」

2. Yasutada Imamura, Suzuka Tsuboi, Toru Sugiyama, Atsushi Kittaka, and Yonchol Shin “A Peptide Nucleic Acid to Reduce Type I Collagen Production by Fibroblast Cells” *Open J. Med. Chem.* **2015**, 5 (1), 1-8. doi: org/10.4236/ojmc.2015.51001 「査読有」

3. Masashi Takano, Daisuke Sawada, Kaori Yasuda, Miyu Nishikawa, Akiko Takeuchi, Ken-ichiro Takagi, Kyohei Horie, G. Satyanarayana Reddy, Tai C. Chen, Toshiyuki Sakaki, and Atsushi Kittaka “Synthesis and metabolic studies of 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,25-, 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,25- and 1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,25-trihydroxyvitamin D<sub>3</sub>” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2015**, 148, 34-37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.021 「査読有」

4. Masashi Takano, Erika Higuchi,

- Kazunari Higashi, Keisuke Hirano, Akiko Takeuchi, Daisuke Sawada, and Atsushi Kittaka "Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of 2-[3-(Tetrazolyl)propyl]-1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-norvitamin D<sub>3</sub>" *Heterocycles* **2015**, *90* (2), 1274-1287. doi: 10.3987/COM-14-S(K)108 「査読有」
5. Tai C. Chen, Atsushi Kittaka, and Gunnar Norstedt "Vitamin D against Cancer" *International Innovation* **2014**, *157*, 18-19. (取材論文)
6. Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Jun-Te Hsu, Yi-Yin Jan, Li-Wei Chen, Sheng-Fong Kuo, Masashi Takano, Atsushi Kittaka, Tai-C Chen, Wen-Tsung Chen, Jong-Hwei S.Pang, Ta-Sen Yeh, and Horng-Heng Juang "The Vitamin D analog, MART-10, represses metastasis potential via downregulation of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells" *Cancer Lett.* **2014**, *354* (2), 235-244. doi: 10.1016/j.canlet.2014.08.019 「査読有」
7. Daisuke Sawada and Atsushi Kittaka "Synthesis and properties of 14-*epi*-1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-nortachysterol and its 2-substituted derivatives" *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14* (21), 2454-2459. doi: 10.2174/1568026615666141208103741 「査読有」
8. Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Kun-Ju Lin, Li-Jen Su, Tzu-Chen Yen, Jong-Hwei S. Pang, Atsushi Kittaka, Chi-Chin Sun, Miin-Fu Chen, Yi-Yin Jan, Horng-Heng Juang, Ta-Sen Yeh, and Tai C. Chen "Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Dietary Supplementation of Vitamin D on Cholangiocarcinoma in a Chemical-Induced Animal Model" *Oncotarget* **2014**, *5* (11), 3849-3861. 「査読有」
9. Toru Sugiyama, Keiko Kuwata, Yasutada Imamura, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Masashi Takano, and Atsushi Kittaka "Sequence-Specific Cleavage of DNA by  $\beta$ -Peptide Nucleic Acid Bearing a Pendant Metal Complex" *Peptide Science* **2013**, *2014*, *50*, 369-370. 「査読有」
10. Masashi Takano, Saori Ohya, Kaori Yasuda, Miyu Nishikawa, Akiko Takeuchi, Daisuke Sawada, Toshiyuki Sakaki, and Atsushi Kittaka "Synthesis and Biological Activity of 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,25-Trihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Active Metabolite of 2 $\alpha$ -(3-Hydroxypropoxy)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by Human CYP3A4" *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62* (2), 182-184. doi: 10.1248/cpb.c13-00646 「査読有」
11. Kun-Chun Chiang, Shin-Cheh Chen, Chun-Nan Yeh, Jong-Hwei S. Pang, Shih-Che Shen, Jun-Te Hsu, Yu-Yin Liu, Li-Wei Chen, Sheng-Fong Kuo, Masashi Takano, Atsushi Kittaka, Chi-Chin Sun, Horng-Heng Juang, and Tai C. Chen "MART-10, a Less Calcemic Vitamin D Analog, Is More Potent Than 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Inhibiting the Metastatic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells in Vitro" *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *139* (1), 54-60. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.005 「査読有」
12. Kunchun Chiang, Chun-Nan Yeh, Jun-Te Hsu, Li-Wei Chen, Sheng-Fong Kuo, Chi-Chin Sun, Cheng-Cheng Huang, Jong-Hwei S. Pang, John N. Flanagan, Masashi Takano, Atsushi Kittaka, Horng-Heng Juang, Shih-Wei Yang and Tai C. Chen "MART-10, a Novel Vitamin D Analog, Inhibits Head and Neck Squamous Carcinoma Cells Growth through Cell Cycle Arrest at G0/G1 with Upregulation of p21 and p27 and Downregulation of Telomerase" *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *138* (11), 427-434. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.002 「査読有」
13. 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 $\alpha$ -(tetrazolylethyl)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as a high affinity ligand for vitamin D receptor" *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *144*, 201-203. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.001 「査読有」
14. Toshiyuki Sakaki, Kaori Yasuda, Atsushi Kittaka, Keiko Yamamoto, and Tai C. Chen "CYP24A1 as a Potential Target for Cancer Therapy" *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2014**, *14* (1), 97-108. doi: 10.2174/18715206113139990307 「査読有」
15. 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 $\alpha$ -Heteroarylalkyl Active Vitamin D<sub>3</sub> 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」 PubMed Central Archive: PMID# PMC4027143
16. Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Masashi Takano, and Atsushi Kittaka "Synthesis of  $\beta$ -Chiral Peptide Nucleic

Acids Bearing Lysine Side Chains” *Peptide Science* **2012**, **2013**, **49**, 385-386. 「査読有」

17. Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Jun-Te Hsu, Ta-sen Yeh, Yi-yan Jan, Chun-Te Wu, Huang-Yang Chen, Shyh-Chuan Jwo, Masashi Takano, Atsushi Kittaka, Horng-Heng Juang and Tai C. Chen “Evaluation of the Potential Therapeutic Role of a New Generation of Vitamin D Analog, MART-10, in Human Pancreatic Cancer Cells in Vitro and in Vivo” *Cell Cycle* **2013**, **12** (8), 1316-1325. doi.org/10.4161/cc.24445 「査読有」

18. 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 $\alpha$ -Hydroxypropoxy-1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-nortachysterol and its hVDR Binding” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, **136**, 27-29. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.014 「査読有」

19. Hiroshi Saito, Kenichiro Takagi, Kyohei Horie, Shinji Kakuda, Midori Takimoto-Kamimura, Eiji Ochiai, Takayuki Chida, Yoshifumi Harada, Kazuya Takenouchi, and Atsushi Kittaka “Synthesis of Novel C-2 Substituted Vitamin D Derivatives Having Ringed Side Chains and Their Biological Evaluation on Bone” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, **136**, 3-8. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.02.004 「査読有」

20. Toru Sugiyama and Atsushi Kittaka “Chiral Peptide Nucleic Acids with a Substituent in the N-(2-Aminoethyl)glycine Backbone” *Molecules* **2013**, **18** (1), 287-310. doi: 10.3390/molecules18010287 「査読有」

21. Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Shin-Cheh Chen, Shih-Che Shen, Jun-Te Hsu, Ta-sen Yeh, Jong-Hwei S. Pang, Li-Jen Su, Masashi Takano, Atsushi Kittaka, Horng-Heng Juang, and Tai C. Chen “MART-10, a New Generation of Vitamin D Analog, Is More Potent than 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Inhibiting Cell Proliferation and Inducing Apoptosis in ER+ MCF-7 Breast Cancer Cells” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2012**, Vol. **2012**, Article ID 310872, 10 pages. doi: 10.1155/2012/310872 「査読有」

22. Kaori Yasuda, Shinichi Ikushiro, Masaki Kamakura, Masashi Takano, Nozomi Saito, Atsushi Kittaka, Tai C Chen, Miho Ohta, and Toshiyuki Sakaki “Human Cytochrome P450-Dependent Differential Metabolism Among Three 2 $\alpha$ -Substituted-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Analogs” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, **133** (1),

84-92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.006 「査読有」

23. 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. doi: 10.4155/fmc.12.130 「査読有」

24. 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 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,25- and 1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,25-Trihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and Their Metabolism by Human CYP24A1 and UDP-glucuronosyltransferase” *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, **60** (10), 1343-1346. doi: 10.1248/cpb.c12-00526 「査読有」

25. Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Masashi Takano, and Atsushi Kittaka “Synthesis of  $\beta$ -Chiral Peptide Nucleic Acids and Their DNA Binding Properties” *Peptide Science* **2011**, **2012**, **48**, 353-354. 「査読有」ら  
〔学会発表〕(計 51 件)

1. 杉山 亨、高野真史、橘高敦史ら「デアザグアニン誘導体を持つ PNA モノマーの合成」日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日(神戸)

2. 樋口恵理香、安田佳織、高野真史、榊 利之、橘高敦史「2 位にテトラゾリルプロピル基を有する 19-ノル活性型ビタミン D<sub>3</sub> の合成と代謝」日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日(神戸)

3. 高野真史、橘高敦史ら「2-(3-トリアゾリルプロピル)-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-19-ノルビタミン D<sub>3</sub> の合成」日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日(神戸)

4. 高野真史、K. C. Chiang、安田佳織、榊 利之、T. C. Chen、橘高敦史ら「2 $\alpha$ -(3-ヒドキプロピル)活性型ビタミン D<sub>3</sub> (MART-10) の合成と制がん活性」第 32 回ゲノミクス・システム・バイオサイエンス国際会議、2014 年 11 月 26-28 日(神戸国際会議場)

5. 松本洋太郎、澤田大介、橘高敦史ら「8,9-ジヒドロ-19-ノルタキソール誘導体の合成と生物活性評価」第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、2014 年 11 月 10-11 日(東北大・萩ホール)

6. T. Sugiyama, M. Takano, A. Kittaka ら「Modified Deazaguanines for the Synthesis of PNA」第 51 回ペプチド討論会、2014 年 10 月 22-24 日(徳島大学)

7. 橘高敦史「ビタミン D: 驚異のセコステロイド骨格」芝浦工業大学大学院講義(招待講演) 2014 年 10 月 7 日(芝浦工業大学)

8. 小川圭瞳、高野真史、橘高敦史ら「2 位置換基上にトリアゾリル環を有する 19-ノルビタミン D<sub>3</sub>

- の合成研究」第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日 (昭和薬科大学)
9. 松本洋太郎、澤田大介、橘高敦史「8,9-ジヒドロ-19-ノルタキステロールの合成研究」同上関東支部大会、2014 年 10 月 4 日 (昭和薬科大学)
10. 石澤通康、高野真史、橘高敦史、榎島 誠ら「細胞選択的、遺伝子選択的活性を有するビタミン D 誘導体の生物活性評価」第 344 回脂溶性ビタミン総合研究委員会、2014 年 9 月 26 日 (東京農業大学)
11. 高野真史、竹内明子、澤田大介、橘高敦史ら「2 $\alpha$ -アセチル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロ-19-ノルタキステロール D<sub>3</sub> の合成と生物活性評価」第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 10-12 日 (札幌市民ホール)
12. 橘高敦史「ビタミン D と太陽光」近畿化粧品原料協会学術講演会 (招待講演)、2014 年 7 月 22 日 (薬業年金会館、大阪)
13. M. Takano, D. Sawada, T. Sakaki, and A. Kittaka ら「Synthesis and biological activity of 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,25-, 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,25- and 1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,25-trihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with metabolic studies」17th Vitamin D Workshop、2014 年 6 月 17-20 日 (Chicago)
14. 安田佳織、高野真史、橘高敦史、榎 利之ら「 $\beta$ -グルコシダーゼ SC4MOL による 2 位置置換基付加型ビタミン D 誘導体の代謝」日本ビタミン学会第 66 回大会、2014 年 6 月 13-14 日 (姫路)
15. 高野真史、澤田大介、橘高敦史ら「2 $\alpha$ 位にアセチル基を有する 19-ノル型ビタミン D<sub>3</sub> の合成と生物活性評価」日本ビタミン学会第 66 回大会、2014 年 6 月 13-14 日 (姫路)
16. 橘高敦史「ビタミン D 誘導体設計・合成・生物活性～ビタミン D 作用の多様性～」長崎大学大学院講義 (招待講演)、2014 年 5 月 27 日 (長崎大学)
17. 橘高敦史「新規セコステロイド合成と受容体相互作用」長崎大学学術講演会 (招待講演)、2014 年 5 月 26 日 (長崎大学)
18. K. C. Chiang, A. Kittaka, T. Sakaki, G. Norstedt and T. C. Chen ら「MART-10 has enhanced chemotherapeutic potency: in vitro and in vivo pre-clinical studies」5th International Symposium Vitamin D and Analogs in Cancer Prevention and Therapy、2014 年 5 月 2-3 日 (Krefeld, Germany)
19. T. C. Chen, K.-C. Chiang, and A. Kittaka「Pre-clinical Studies of MART-10, a Less Calcemic Vitamin D Analog, for Cancer Prevention and Treatment」Translational Science 2014 Annual Meeting、2014 年 4 月 9-11 日 (Washington DC, USA)
20. 杉山 亨、栗原正明、高野真史、橘高敦史ら「側鎖に金属錯体を持った $\beta$ -PNA による配列特異的 DNA 切断」日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 27-30 日 (熊本)
21. 高野真史、澤田大介、橘高敦史ら「2-[3-( $\beta$ -トリアゾール-2-イル)プロピル]-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-19-ノルタキステロール D<sub>3</sub> の合成」同上年会、2014 年 3 月 (熊本)
22. 澤田大介、松本洋太郎、橘高敦史ら「14-Epi-8,9-ジヒドロ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロ-19-ノルタキステロールの合成」同上年会、2014 年 3 月 (熊本)
23. 澤田大介、橘高敦史ら「14-epitachysterol 類の合成、生物活性評価、及び受容体結合様式の解明」第 31 回ケイナルケミストリソポジウム、2013 年 11 月 20-22 日 (広島)
24. T. Sugiyama, M. Takano, A. Kittaka ら「Sequence-Specific Cleavage of DNA by a Chiral Peptide Nucleic Acid Bearing a Pendant Metal Complex」第 50 回ペプチド討論会、2013 年 11 月 6-8 日 (大阪府立医科大学、大阪)
25. 澤田大介、橘高敦史ら「7,8-cis-vitamin D<sub>3</sub> 類の合成、活性評価、及び VDR 結合様式の解明」第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 5-6 日 (九大・医学部百年記念講堂)
26. 橘高敦史「ビタミン D とくすり」帝京大学公開講座 (企画)、2013 年 10 月 31 日 (帝京大学板橋キャンパス)
27. 樋口恵理香、高野真史、澤田大介、橘高敦史「2 $\alpha$ 置換基上にアゾール環を有する 19-ノル型ビタミン D<sub>3</sub> の合成研究」第 57 回日本薬学会関東支部大会、2013 年 10 月 26 日 (帝京大学板橋キャンパス)
28. 澤田大介、橘高敦史ら「7,8-cis-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-19-norvitamin D<sub>3</sub> の合成と活性評価」第 57 回日本薬学会関東支部大会、2013 年 10 月 26 日 (帝京大学板橋キャンパス)
29. 橘高敦史、高野真史、澤田大介ら「2 $\alpha$ -アゾールエチル基を有する 1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の合成と生物活性評価」第 340 回脂溶性ビタミン総合研究委員会、2013 年 9 月 27 日 (芝浦工大芝浦キャンパス)
30. M. Takano, D. Sawada, A. Kittaka ら「C5-C6 Coupling of MART-10 Synthesis and Its Clinical Implication in Cancer Treatment and Prevention」第 10 回加藤アキ化学国際会議、2013 年 9 月 23-26 日 (同志社大学)
31. D. Sawada, A. Kittaka ら「Synthesis of 14-Epi-19-Nortachysterol and Elucidation of Its Binding Affinity and Configuration for the Human Vitamin D Receptor」14th Tetrahedron Symposium、2013 年 6 月 25-28 日 (Vienna)
32. M. Matsuo, M. Takano, D. Sawada, and A. Kittaka ら「Design and Synthesis of 2 $\alpha$ -Heteroaralkyl 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Analogs as Strong Ligands for Vitamin D Receptor」16th Vitamin D Workshop、2013 年 6 月 11-14 日 (San Francisco, USA)
33. 橘高敦史「ビタミン D 誘導体設計・合成と初期的生物活性及び制癌活性の新しい見」キッセイ薬品工業株式会社 (招待講演)、2013 年 5 月 21 日 (松本)
34. 澤田大介、橘高敦史ら「14-epitachysterol 類の合成と VDR 結合様式の解明」日本ビタミン学会第 65 回大会、2013 年

5月17-18日(一橋講堂、東京)

35. 杉山 亨, 栗原正明, 高野真史, 橘高敦史 ら「 $\beta$ -Lys PNA の合成」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日(横浜)

36. 塩谷亜実, 高野真史, 澤田大介, 榊 利之, 橘高敦史 ら「 $2\alpha$ -(3-ヒドロキシプロポキシ)活性型ビタミン D<sub>3</sub> の代謝物の同定」日本薬学会第 133 年会、同上(横浜)

37. 澤田大介, 橘高敦史 ら「7,8-*cis*-14-*epi*-19-Norvitamin D<sub>3</sub> 誘導体の合成と活性評価」日本薬学会第 133 年会、同上(横浜)

38. M. Takano, D. Sawada, T. Sakaki, A. Kittaka ら「Synthesis of  $1\alpha,2\alpha,25$ -Trihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Major Metabolite of  $2\alpha$ -(3-Hydroxypropoxy)- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by CYP3A4」チトクローム P450 発見 50 周年記念シンポジウム、2012 年 12 月 2-3 日(九州大学医学部コラボレーション)

39. 出水庸介, 野尻久雄, 橘高敦史, 栗原正明 ら「長鎖アルキル基を有するノルコステロイド型 VDR リガンドの創製」第 30 回ケイカルケミストリ-シンポジウム、2012 年 11 月 28-30 日(夕ホール船堀)

40. 高野真史, 澤田大介, 榊 利之, 橘高敦史 ら「 $2\alpha$ -アルキル置換活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体の代謝と合成研究」第 30 回ケイカルケミストリ-シンポジウム、2012 年 11 月 28-30 日(夕ホール船堀)

41. A. Kittaka, M. Takano, D. Sawada ら「Synthesis of New C15-Substituted 16-Ene- $1\alpha,25$ -dihydroxy- vitamin D<sub>3</sub> Analogs and the Receptor- ligand Interaction Studies」13th Tetrahedron Symposium、2012 年 11 月 27-30 日(台北)

42. T. Sugiyama, M. Takano, A. Kittaka ら「Synthesis of  $\beta$ -Chiral Peptide Nucleic Acids Bearing Lysine Side Chains」第 49 回ペプチド討論会、2012 年 11 月 7-9 日(かごしま県民交流センター)

43. 澤田大介, 橘高敦史 ら「14-*epi*- $1\alpha,25$ -dihydroxytachysterol の合成と生物活性評価」第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012 年 11 月 5-6 日(タワーホール船堀)

44. 大屋さおり, 高野真史, 澤田大介, 榊 利之, 橘高敦史 ら「 $1\alpha,2\alpha,25$ -トリヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の合成研究」第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012 年 10 月 13 日(昭和大学)

45. 橘高敦史「優れた医療人の育成と基礎研究の両立を目指して」第 56 回日本薬学会関東支部大会(招待講演)、2012 年 10 月 13 日(昭和大学)

46. 高野真史, 澤田大介, 橘高敦史 ら「 $2\alpha$ - $\Delta^7$ アルキル活性型ビタミン D<sub>3</sub> の合成と生物活性:  $2\alpha$ 側鎖長の研究」第 42 回複素環化学討論会、2012 年 10 月 11-13 日(京都府)

47. 橘高敦史, 高野真史, 澤田大介, 榊 利之 ら「 $2\alpha$ -(3-ヒドロキシプロポキシ)- $1\alpha,25$ -ジヒドロ-19-*ul* ビタミン D<sub>3</sub> (MART-10) とその類縁体の合成と制がん活性等」第 336 回脂溶性ビタミン総合研究委員会、2012 年 9 月 28 日(東京農業大)

48. D. Sawada, A. Kittaka ら「14-*epi*-19-Nortachysterol as a New Lead Compound

in Vitamin D Family and Its Unprecedented Binding Configuration for the Human Vitamin D Receptor」XXIInd International Symposium on Medicinal Chemistry (ISMC 2012)、2012 年 9 月 2-6 日(Berlin, Germany)

49. 高野真史, 榊 利之, 澤田大介, 野尻久雄, 橘高敦史 ら「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」日本ビタミン学会第 64 回大会、2012 年 6 月 22-23 日(長良川国際会議場)

50. H. Saito, A. Kittaka ら「Synthesis of Novel C-2 Substituted Vitamin D Derivatives Having Ringed Side Chains and Their Biological Evaluation on Bone」15th Vitamin D Workshop、2012 年 6 月 20-22 日(Houston, USA)

51. D. Sawada, A. Kittaka ら「Revisiting the Minor Vitamin D Family: A New Tachysterol Analog and Its Unprecedented Binding Configuration for the Human Vitamin D Receptor」15th Vitamin D Workshop、2012 年 6 月 20-22 日(Houston, USA)

〔図書〕(計 2 件)

1. 橘高敦史 領域担当編集 スタンダード薬学シリーズ 3 化学系薬学 「化学物質の性質と反応」日本薬学会編 東京化学同人(東京)2015 年 2 月 20 日発行 . 445 頁 ISBN978-4-8079-1705-1 C3347

2. 橘高敦史 分担執筆「ビタミン D と疾患～基礎の理解と臨床への応用～」岡野登志夫編 医薬ジャーナル社(大阪)2014 年 1 月 15 日発行 . 246 頁(24-32 頁) ISBN 978-4-7532-2656-2 C3047

〔その他〕

ホームページ:

<http://researchmap.jp/read0025684/>

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

橘高 敦史 (Atsushi Kittaka)

帝京大学薬学部教授

研究者番号: 00214833

(2)研究分担者

高野 真史 (Masashi Takano)

帝京大学薬学部助教

研究者番号: 50386611

(3)連携研究者

澤田 大介 (Daisuke Sawada)

帝京大学薬学部准教授

研究者番号: 00338691

杉山 亨 (Toru Sugiyama)

東京大学大学院総合文化研究科助教

研究者番号: 40242036

榊 利之 (Toshiyuki Sakaki)

富山県立大学工学部教授

研究者番号: 70293909