

平成22年4月30日現在

研究種目： 若手研究 (A)  
研究期間： 2007 ~ 2010  
課題番号： 19689004  
研究課題名 (和文)  
核内受容体シグナル制御の医薬化学研究  
研究課題名 (英文) Regulation of Nuclear Receptor Functions  
研究代表者 棚谷 綾 (TANATANI AYA)  
お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・准教授  
研究者番号： 40361654

研究代表者の専門分野： 医薬化学  
科研費の分科・細目： 薬学・創薬化学  
キーワード： 核内受容体、リガンド、アンドロゲン、プロゲステロン、ビタミン D

### 1. 研究計画の概要

核内受容体研究は、内因性リガンドの同定に加え、核内受容体リガンド結合領域の結晶構造の解明、転写制御に関与する共役因子の同定など、急速な発展をみせているが、多様な核内受容体機能の未解明な部分も多く、それを化学的に制御する化合物の論理的な分子設計法が確立していないために、核内受容体の医薬化学は立ち遅れている。本研究では、これまでの核内受容体リガンド創製研究の成果から提案することとなった「核内受容体活性制御仮説」を基盤として、本作業仮説の実験的検証と、それに基づく新規核内受容体リガンドを創製することにより、核内受容体を標的とした医薬リード創製を行うことを目的とする。具体的には、以下の項目について、検討を行う。

- (1) 変異受容体にも有効な高活性アンドロゲンアンタゴニストの創製
- (2) 非天然型の構造を有するビタミン D 誘導体の創製
- (3) 他の核内受容体リガンド創製への応用
- (4) 組織特異性を有する各種核内受容体リガンドの創製

### 2. 研究の進捗状況

(1) アンドロゲンアンタゴニスト研究：これまでのアンドロゲン (AR) アンタゴニスト研究の知見をもとに、新規ピロールカルボキサミド誘導体に AR アンタゴニスト活性を見だし、その構造活性相関を詳細に検討した結果、幾つかの化合物が変異 AR を有する LNCap 細胞に対しても強い AR アンタゴニスト活性を示すことがわかった。

(2) ビタミン D 研究：ヒト白血病細胞

HL-60 に対する分化誘導活性を指標に、非ステロイド型ビタミン D 受容体リガンドの創製を行った。ホウ素クラスターであるカルボランを含むポリアルコール誘導体を種々合成したところ、天然の活性型ビタミン D と同程度の活性をもつ化合物をみいだした。更に、本化合物と VDR リガンド結合部位との共結晶を得た。この結晶構造を解析し、カルボラン誘導体と VDR との結合様式を明らかとして、高活性リガンドの分子設計に応用した。また、ビタミン D 活性を有するリトコール酸をリード化合物として新規ビタミン D 誘導体の創製を行った。リトコール酸と VDR の結合様式の解析から、特に、リトコール酸の 3 位置換基の効果を明らかとした。

(3) プロゲステロンアンタゴニストの創製研究：AR アンタゴニストの手法をもとに、ホモフタルイミドを基本骨格とした非ステロイド型プロゲステロン (PR) アンタゴニストの創製を行い、IC<sub>50</sub> が数 10 nM オーダーという強力な PR アンタゴニストを見いだした。また、6-フェニルクマリン-3-カルボン酸誘導体にも PR アンタゴニスト活性を見だし、その構造活性相関を明らかとするとともに、その蛍光特性を明らかとして、PR 作用機序解明のための蛍光性ケミカルツールに応用しうることを示した。

### 3. 現在までの達成度

【おおむね順調に進展している。】

「核内受容体活性制御仮説」を基盤とした核内受容体リガンド創製については計画通り、新規構造を持つ高活性リガンド数種の開発に成功している。また、結晶構造解析によるリガンド-受容体相互作用解析も行い、更なる

分子設計への知見を得た。

#### 4. 今後の研究の推進方策

これまでに見いだしたリガンド分子の機能を詳細に解析し、研究計画にあるように、組織特異性の追究や *in vivo* における作用を検討する予定である。また、蛍光性リガンドを用いたケミカルバイオロジー手法による検討も行う。

#### 5. 代表的な研究成果

(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9件)

- 1 Kudo, M.; Hanashima, T.; Muranaka, A.; Sato, H.; Uchiyama, M.; Azumaya, I.; Hirano, T.; Kagechika, H.; Tanatani, A. Identification of Absolute Helical Structures of Aromatic Multilayered Oligo(*m*-phenylurea)s in Solution. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8154-8163.
- 2 Hirano, T.; Osaki, T.; Fujii, S.; Komatsu, D.; Azumaya, I.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Fluorescent visualization of the conformational change of aromatic amide or urea induced by N-methylation. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 488-491.
- 3 Okamoto, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. External Stimulus-Responsive Control of Aromatic Amide Conformations. *J. Synth. Org. Chem., Jpn* **2009**, *67*, 1240-1249.
- 4 Wakabayashi, K.; Imai, K.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y.; Tanatani, A. 4-(Anilino)pyrrole-2-carboxamides: Novel non-steroidal/non-anilide type androgen antagonists effective upon human prostate tumor LNCaP cells with mutated nuclear androgen receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6799-6812.
- 5 Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. Redox-Induced Conformational Alteration of N, N-Diarylamides. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5545-5547.

[学会発表] (計31件)

- 1 Tanatani, A.; Sakai, H.; Mori, S.; Fujii, S.; Hirano, T.; Kagechika, H. Development of Novel Progesterone Antagonists Bearing A 6-Arylcoumarin Skeleton. ICE2010 Official Satellite Symposium - Nuclear Receptor and its Frontier, Kyoto, Mar. 31, 2010.
- 2 棚谷綾「芳香族アミド分子の立体構造

制御と機能」階層横断生命科学シンポジウム (独立行政法人理化学研究所 2009年8月8日)

- 3 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. 21-25, 2008.
- 4 Nakagawa, A.; Tanatani, A.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor Antagonists Derived from Thalidomide. the 6<sup>th</sup> AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, Istanbul, Turkey, July 8-11, 2007.
- 5 棚谷綾「新規非 *seco*-ステロイド型新規ビタミンD誘導体-VDR、ARデュアルリガンドの創製」第317回脂溶性ビタミン総合研究委員会 (芝浦工業大学工学部、2007年9月7日)

[図書] (計2件)

- 1 棚谷綾、影近弘之「超分子サイエンス&テクノロジー」(監修: 国武豊喜、第3章超分子の新しい展開とナノマテリアル、第1節エマージング超分子、1フォルダマー) 2009年5月発行 467-476 ページ
- 2 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1件)

名称: PRアンタゴニスト活性を有するクマリン誘導体  
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  
種類:  
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