

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22136013

研究課題名(和文)核内受容体を介した生体システム状態変動の細胞階層における解析

研究課題名(英文)Development of specific modulators for nuclear receptors and elucidation of their functions

研究代表者

影近 弘之(KAGECHIKA, Hiroyuki)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：20177348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 48,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、リガンド依存的転写制御因子である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た。具体的には、ホウ素クラスター(カルボラン)や高周期14族元素(ケイ素やゲルマニウム)含有官能基を基盤とした新規核内受容体機能制御剤の創製、核内受容体機能解析のための蛍光性リガンドの創製、代謝活性化を想定したビタミンK誘導体の創製と機能解析、新規ストア作動性カルシウム濃度制御剤の創製を行った。また、核内受容体研究を他の転写因子の機能制御剤開発へと応用し、Hippoシグナル伝達系の鍵転写因子であるTAZの活性を制御する分子を創製した。

研究成果の概要(英文)：Novel specific modulators of various nuclear receptors such as receptors for retinoids, vitamin D, and steroid hormones were developed, and their functions were elucidated. First, novel nuclear receptor ligands bearing a carborane or silyl-/germyl-containing substituents as the hydrophobic pharmacophore were developed. Second, the fluorescent ligands for steroid hormone receptors were synthesized, and their biological functions and fluorescent properties were elucidated. Third, novel derivatives of vitamin K as possible active metabolite were designed and synthesized. Furthermore, the strategies of the research on nuclear receptors were applied to the development of modulators of Store-Operated Calcium Entry (SOCE) and transcriptional cofactor, TAZ. These novel compounds of nuclear receptors and related molecules would be useful for the fundamental research on nuclear receptors and their clinical applications.

研究分野：医薬化学

キーワード：核内受容体 遺伝子転写制御 脂溶性ファーマコフォア カルボラン 高周期第14族元素 蛍光性リガンド 脂溶性ビタミン

1. 研究開始当初の背景

生体システムは、個体、臓器、組織、細胞といった多階層における相互作用と恒常性維持の上に成り立っており、その機能の理解と制御が21世紀の生命科学研究に求められている。細胞階層においては、各種受容体群、代謝・生合成酵素群などのタンパク質の発現を担う転写制御機構が生体システム機能維持に重要な役割を担っている。特に、核内受容体群は、固有のシグナル(リガンド)と結合することにより特異的な遺伝子の転写活性とタンパク質の量的な変動を引き起こし、その結果として、発生、代謝、恒常性といった生命維持の根幹に関わる現象を厳密に調節している。すなわち、核内受容体リガンドである各種ホルモン類(ステロイドホルモン、甲状腺ホルモンや活性型ビタミンA・D)や代謝関連化合物(脂肪酸や胆汁酸など)などの小分子が、細胞階層における状態変動を起こし、より上位の各階層における機能制御に密接に関わっている。

核内受容体機能は、様々な転写因子群との相互作用やエピジェネティックな変化によって制御されているため、単に活性化(または不活性化)を引き起こすリガンド分子との結合親和性だけでは論じられず、以下のような複雑な様相や問題点が明らかとなっている。

(1) 核内受容体の機能発現は、リガンド依存的な受容体立体構造のダイナミックな変化に伴う、核内受容体同士、各種転写共役因子などのタンパク複合体との相互作用に基づいている。

(2) 核内受容体機能はヒストン、転写共役因子もしくは受容体自身のエピジェネティックな化学反応(アセチル化、メチル化、リン酸化など)によって制御されている。

(3) 核内受容体作用機序として、核内にて他の転写因子と相互作用してその機能を制御したり、核外にて 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。

以上のような問題点を踏まえ、核内受容体が発揮する多彩な生物機能の理解と制御が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景をふまえ、研究代表者のこれまで得た核内受容体リガンドの構造情報とリガンド探索手法を展開し、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する。これらの化合物をプローブとしたケミカルバイオロジー研究を展開することにより、核内受容体とそのリガンドの機能解明および医薬応用基盤の構築を目的とする。

3. 研究の方法

本研究課題は主に、リガンド-受容体相互作用

の解析と分子設計、リガンド候補化合物やバイオプローブの合成と構造解析、受容体機能制御活性を含む生物活性評価からなる。具体的には、以下の項目を中心に行った。

(1) ホウ素クラスターを基盤とした新規核内受容体機能制御剤の創製

(2) 高周期14族元素を活用した新規核内受容体機能制御剤の創製

(3) 核内受容体機能解析のための蛍光性リガンドの創製

(4) 代謝活性化を想定したビタミンK誘導体の創製と機能解析

(5) 新規ストア作動性カルシウム濃度制御剤の創製

(6) 化合物ライブラリーを用いた転写制御剤の創製

4. 研究成果

(1) ホウ素クラスターを基盤とした新規核内受容体機能制御剤の創製: カルボランは、炭素原子2個、ホウ素原子10個からなる疎水性のホウ素クラスターで、正二十面体という形状と、炭化水素に匹敵する高い疎水性および安定性を有する分子である(図1)。本研究者はカルボランが種々の生理活性化合物の疎水性骨格構造として有用であることを示してきた。特に、カルボランがステロイド骨格のBC環構造に相当する嵩高さ分子を有することに着目し、ステロイド骨格に代わる疎水性ファーマコフォアとしてカルボランを利用することで、ステロイドホルモン核内受容体であるアンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体などに対する高活性リガンドの創製に成功した(図1)。

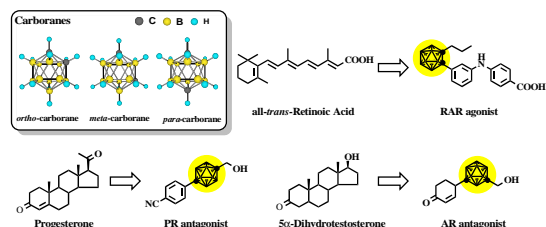


図1 カルボランの構造とカルボラン含有核内受容体リガンドの例

本研究では、これまでに創製したアンドロゲン受容体およびプロゲステロン受容体リガンドの構造展開を行い、より高活性なリガンドもしくはアンドロゲンに対しては臨床で問題となっている変異受容体にも有効なアンタゴニストの創製に成功した(図2)。

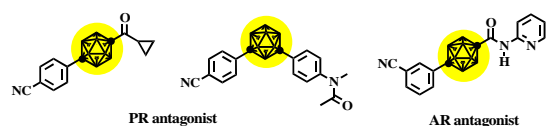


図2 新規 AR および PR アンタゴニスト

一方、ステロイドホルモンにおける CD 環構造をカルボランが代替するという点に着

目し、セコステロイド構造を有するビタミン D の構造にカルボランを組み込んだ化合物を設計、合成した。その結果、化合物 2 に活性型ビタミン D₃ (1,25α-Dihydroxyvitamin D₃) と同程度の活性を有していた。さらに、より構造の単純化をはかり、A 環構造およびトリエン構造を持たない化合物 2 に活性型ビタミン D₃ よりも一桁弱い活性を見いだした。

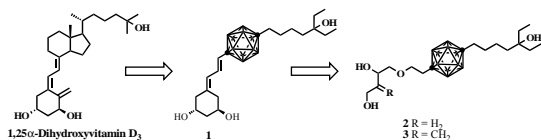


図3 カルボラン含有ビタミン D₃ 誘導体

化合物 2 を用いて、ビタミン D₃ 受容体 (VDR) の Ligand Binding Domain (LBD) との複合体の結晶構造を解析した (図 4)。化合物 2 は活性型ビタミン D₃ の場合と同様の受容体構造を誘起しており、また、受容体アミノ酸との相互作用様式も類似していた。さらに、この結晶構造をもとに、よりリガンド結合空間にフィットする分子として化合物 3 を設計したところ、本化合物は活性型ビタミン D₃ と同程度の高い活性を示した。化合物 3 のように、カルボランに鎖状側鎖を導入しただけの単純な構造で活性型ビタミン D₃ の特異的な作用を発揮するのは興味深い。

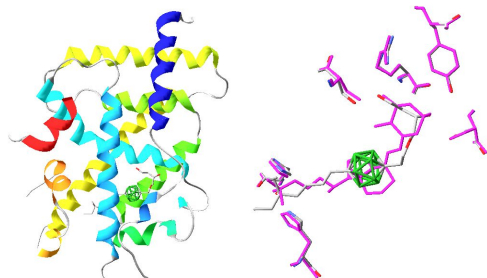


図4 化合物 2 と VDR LBD 複合体の結晶構造。左は活性型ビタミン D₃ の VDR LBD 複合体との重ね合わせた図。

(2) 高周期 14 族元素を活用した新規核内受容体機能制御剤の創製：上述したカルボラン研究でもわかるように、核内受容体リガンドにおいて疎水性構造は標的分子との疎水性相互作用の形成や化合物の物性の決定に寄与し、その活性や ADME に大きく影響する。本研究代表者は、疎水性基としてケイ素含有官能基であるトリメチルシリル基を導入した化合物 Am555S (TAC101) が RAR 選択性の高い高活性レチノイドであることをみだし、ケイ素官能基が生理活性低分子の疎水性構造として有効であることを示した。一方で、ケイ素をはじめとする高周期 14 族元素を含有する官能基の性質に関する系統的な検討は報告されていない。そこで、種々の *p*-トリアルキルシリルおよびトリアルキルゲルミルフェノール誘導体を合成し、化合物および置換基の疎水性パラメータの決定と、エストロゲン受容体 (ER) リガンドとしての機

能を検討した。オクタノール/水分配係数 *P* を HPLC 法により算出した結果、ケイ素誘導体は、同じ置換基をもつ炭素誘導体と比較して約 0.6 高い log *P* 値を持ち、炭素原子をケイ素原子へと置換することにより疎水性がほぼ一律に上昇することがわかった。一方、ゲルマニウム官能基も対応する炭素官能基と比較して約 0.6 高い log *P* 値を持ち、ケイ素置換とゲルマニウム置換では疎水性に大きな差がないことを明らかにした。また、合成した化合物の ER に対する活性を、ヒト ER に対する結合親和性およびエストロゲン依存的に増殖する MCF-7 細胞の増殖促進活性で評価した。その結果、シリルおよびゲルマニウム官能基を持つフェノール誘導体は、対応する炭素誘導体と比べて高いエストロゲン活性を示し、特に *p*-トリエチルシリルフェノール 4 および *p*-トリエチルゲルミルフェノール 5 (図 5) は MCF-7 評価系でそれぞれ 3.4 nM、2.1 nM の E₅₀ 値を示し、非常に単純な構造でありながら高い ER アゴニスト活性を有することを見いだした。本結果は、ケイ素およびゲルマニウム置換が新規生理活性化合物創製の強力なツールとなることを示すとともに、生理活性化合物の分子設計や定量的構造活性相関における有益なパラメータとなるものである。

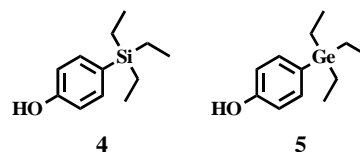


図5 ケイ素、ゲルマニウムを含有する高活性エストロゲンアゴニスト

以上の結果をふまえ、トリエチルシリルおよびトリエチルゲルミル基を有するレチノイド X 受容体 (RXR) アゴニストの創製を行った。これらの化合物はヒト白血病細胞 HL-60 の分化誘導活性において、単独では活性を持たず、共存するレチノイドの作用を増強するレチノイドシナジスト作用を示し、その活性は既存の RXR リガンドよりも強かった。RXR は種々の核内受容体とヘテロダイマーを形成する。本研究代表者が開発した RXR リガンド HX630 や HX531 はヘテロダイマーのパートナーによって異なる作用を発揮し、パートナー受容体を識別する性質を有していることを示した。今回新たに合成したシリル、ゲルマニウムを含む RXR アゴニストについても、パートナー受容体識別能の検討を進めている。

(3) 核内受容体機能解析のための蛍光性リガンドの創製：核内受容体の多様な核内、核外作用の解析には蛍光性リガンドが有用である。そこで、核外作用が報告されているステロイドホルモン受容体に対する蛍光性リガンドを設計、合成した。まず、エストロゲ

ン受容体の蛍光性リガンドとして、エストラジオールにリンカーを介して蛍光団を結合させた化合物を合成した。このような蛍光性リガンドは受容体親和性が低下する。そこで、蛍光団であるクマリンをリガンド構造の一部となるような分子の開発を行った。クマリンの蛍光特性を明らかとするために、クマリン環上の置換基効果を詳細に解析した。その結果、クマリン環6位にセンサーの認識部位を持つ化合物において、7位の置換基の種類によってセンサー機能の特性が変化することがわかった。すなわち、7位にジエチルアミノ基を持つ場合は、蛍光強度増大型のセンサーとして機能し、7位にメトキシ基もしくは水酸基を持つ場合は蛍光波長変化型のセンサーとなる。これをもとに、プロゲステロン受容体 (PR) の蛍光性リガンドを設計、合成した。その結果、化合物 6 (図6) が高いPRアンタゴニスト活性を有し、PRとの結合によって著しい蛍光強度の増大を引き起こすことがわかった。本化合物はPR機能解明のツールとして有用であると考えている。

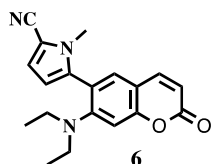


図6 PRの蛍光性アンタゴニスト

(4)代謝活性化を想定したビタミンK誘導体の創製と機能解析：ビタミンKは、従来骨組織や血管内皮細胞の石灰化などに関わるビタミンと捉えられてきた。一方、最近、ビタミンKの機能として、オーファン核内受容体SXRのリガンドとして作用し、骨の恒常性維持に関わることが示されたり、肝癌細胞の増殖を抑制することなどが報告された。本研究代表者が研究してきたビタミンAやビタミンDの場合、生体内で代謝活性化を受け、核内受容体リガンドとして機能するホルモン作用が明らかにされ、それを基盤とした医薬化学展開がなされている。ビタミンKについても同様の可能性があるとして、ビタミンKの側鎖酸化誘導体を種々合成した。合成した化合物の生物活性評価として、RAW264.7細胞におけるLPS刺激後の炎症性サイトカイン発現抑制効果、ヒト肝癌細胞株の増殖抑制能を検討したところ、末端にカルボキシル基を有する化合物に活性が認められた。

(5)新規ストア作動性カルシウム濃度制御剤の創製：T細胞等の免疫細胞の活性化は細胞質カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度の上昇によって制御されている。 Ca^{2+} 濃度の上昇は二つの経路から供給され、ひとつは小胞体ストアからの Ca^{2+} 放出であり、もう1つは小胞体の Ca^{2+} 枯渇によって引き起こされる細胞外からの Ca^{2+} 流入である。後者はStore-Operated

Calcium Entry (SOCE)と呼ばれ、後発的であるが持続的に細胞質 Ca^{2+} レベルの維持に寄与している。T細胞の Ca^{2+} 濃度を制御する化合物は、新しいタイプの免疫抑制剤として期待されており、SOCE阻害剤としていくつかの化合物が報告されている。本研究では、新しい骨格構造を有するSOCE阻害剤の探索を目的として、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行った。研究代表者が保有する化合物ライブラリーを用いて、ヒトT細胞性白血由来のJurkat細胞においてSOCEを阻害する分子のスクリーニングを行った。SOCEの活性化は小胞体カルシウムポンプ阻害剤であるThapsigarginの添加によって行い、細胞質 Ca^{2+} 濃度は蛍光プローブFura 2を用いて評価した。その結果、カルボン酸などの酸性官能基と、嵩高い疎水性構造を有する化合物群にT細胞の Ca^{2+} 濃度上昇を阻害する活性を有することがわかった。特にいくつかのRARやRXRのリガンドに高い阻害活性を見出した。これらの分子の Ca^{2+} 濃度上昇阻害活性は、RAR、RXRリガンドとしての活性とは相関せず、また、化合物添加後数十分という短い時間で Ca^{2+} 濃度上昇を阻害することから、一般的なレチノイドの転写制御機構とは異なるメカニズムによってJurkat細胞の Ca^{2+} 濃度上昇機構に関与しているものと考えられる。

(6)化合物ライブラリーを用いた転写制御剤の創製：核内受容体研究を応用して、他の転写因子の機能制御剤の創製を行った。転写共役因子TAZはHippoシグナル伝達系の鍵転写因子であり、TAZの活性を直接、あるいはHippo pathwayを介して間接的に制御する薬剤は癌、骨粗鬆症、筋萎縮症等の治療に有益と考えられている。本研究では、TAZ活性化の評価系を培養細胞で構築し、本学の化合物ライブラリーが保有する約18,000種の化合物の3段階スクリーニングによりマウス筋芽細胞C2C12の筋細胞分化能をもつ化合物を見いだした。本化合物はマウス筋肉の損傷時の修復を促進し、ステロイドによる筋萎縮を抑制した。更に、本化合物の誘導体を種々合成し、活性に必要な構造要素を明らかとした。

以上のように、遺伝子転写を特異的に制御する新規化合物群の創製に成功した。現在、これらの化合物の機能解明や疾病治療への応用に向けた共同研究を展開している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計51件)(すべて査読有り)

- 1) Brun, P.-J.; Grijalva, A.; Rausch, R.; Watson, E.; Yuen, J. J.; Das, B. C.; Shudo, K.; Kagechika, H.; Leibel, R. L.; Blaner, W. S. Retinoic acid receptor signaling is required to maintain glucose-stimulated insulin secretion and β -cell mass. *FASEB J.* **2015** (Feb), 29, 671-683. DOI: 10.1096/fj.14-256743

- 2) Ma, F.; Liu, S.-Y.; Razani, B.; Arora, N.; Li, B.; Kagechika, H.; Tontonoz, P.; Nunez, V.; Ricote, M.; Cheng, G. Retinoid X receptor a attenuates host antiviral response by suppressing type I interferon. *Nat. Commun.* **2014** (Nov. 24), 5, 5494. DOI: 10.1038/ncomms6494
- 3) Fujii, S.; Yamada, A.; Nakano, E.; Takeuchi, Y.; Mori, S.; Masuno, H.; Kagechika, H. Design and synthesis of nonsteroidal progesterone receptor antagonists based on C,C'-diphenylcarborane scaffold as a hydrophobic pharmacophore. *Eur. J. Med. Chem.* **2014** (July 10), 84, 264-277. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.034
- 4) Fujii, S.; Kano, A.; Songkram, C.; Masuno, H.; Taoda, Y.; Kawachi, E.; Hirano, T.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Synthesis and structure-activity relationship of *p*-carborane-based non-secosteroidal vitamin D analogs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014** (Jan 21), 22, 1227-1235. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.01.015
- 5) Takeuchi, H.; Yokota-Nakatsuma, A.; Ohoka, Y.; Kagechika, H.; Kato, C.; Si-Young Song, S.-Y.; Iwata, M. Retinoid X Receptor Agonists Modulate Foxp3 + Regulatory T Cell and Th17 Cell Differentiation with Differential Dependence on Retinoic Acid Receptor Activation. *J. Immunol.* **2013** (Oct. 1), 191, 3725-3733. DOI:10.4049/jimmunol.1300032
- 6) Fujii, S.; Miyajima, Y.; Masuno, H.; Kagechika, H. Increased Hydrophobicity and Estrogenic Activity of Simple Phenols with Silicon and Germanium-Containing Substituents. *J. Med. Chem.* **2013** (Dec. 5, 2012), 56, 160-166. DOI: 10.1021/jm3013757
- 7) Hirano, T.; Kubo, H.; Shiraishi, T.; Hiromoto, K.; Fujiwara, T.; Kagechika, H. Fluorescent properties of coumarins with dual functions constructed by two sequential reactions. *Tetrahedron Lett.* **2012** (Aug. 31), 53, 5916-5919. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.08.085
- 8) Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Oda, A.; Masuno, H.; Endo, Y.; Kagechika, H. Development of androgen receptor ligands by application of ten-vertex *para*-carborane as a novel hydrophobic core structure. *Med. Chem. Commun.*, **2012**, 3, 680-684. DOI: 10.1039/c2md00294a
- 9) Fujii, S.; Masuno, H.; Taoda, H.; Kano, A.; Wongmayura, A.; Nakabayashi, M.; Ito, N.; Shimizu, M.; Kawachi, E.; Hirano, T.; Endo, Y.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane. *J. Am. Chem. Soc.* **2011** (Nov. 8), 133, 20933-20941. DOI: 10.1021/ja208797n
- 10) Sakai, H.; Hirano, T.; Mori, S.; Fujii, S.; Masuno, H.; Kinoshita, M.; Kagechika, H.; Tanatani, A. 6-Arylcoumarins as novel nonsteroidal type progesterone antagonists: An example with receptor-binding-dependent fluorescence. *J. Med. Chem.*, **2011** (Sep. 14), 54, 7055-7065. DOI: 10.1021/jm2005404
- 11) Fujii, S.; Yamada, A.; Tomita, K.; Nagano, M.; Goto, T.; Ohta, K.; Harayama, T.; Endo, Y.; Kagechika, H. *p*-Carborane-based androgen antagonists active in LNCaP cells with a mutated androgen receptor. *Med. Chem. Commun.*, **2011**, 2, 877-890. DOI: 10.1039/c1md00001b
- 12) B 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** (Dec. 5, 2012), 14, 45-53. DOI: 10.1038/nn.2702
- {学会発表}(計99件)
- 1) Kagechika, H., Nakano, E., Yamada, A., Takeuchi, Y., Mori, S., Masuno, H., Fujii, S. Design and Synthesis of C,C'-Diphenylcarborane Derivatives as Novel Progesterone Receptor Antagonists. IMEBoron XV, Prague, Czech Republic, Aug. 24-28, 2014.
- 2) 藤井晋也, 八田健司, 増野弘幸, 河内恵美子, 影近弘之. カルボランを基盤とする非セコステロイド型 VDR リガンドの疎水性部位の構造展開. 日本ビタミン学会第 66 回大会, 姫路, 兵庫, 2014 年 6 月 13-14 日.
- 3) 平野智也, 白石拓也, 齋藤俊樹, 影近弘之. 蛍光物質ライブラリー構築を基にした蛍光センサー群の開発. ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会, 大阪, 2014 年 6 月 11-13 日.
- 4) Ishigami-Yuasa, M., Mori, S., Watanabe, Y., Kagechika, H. Novel Store-Operated Calcium Entry (SOCE) inhibitors. FASEB Retinoids Meeting, Chicago, USA, June 1-6, 2014.
- 5) Kagechika, H. D Development of Novel Synthetic Retinoids with Unique Hydrophobic Core Structure. FASEB Retinoids Meeting, Chicago, USA, June 1-6, 2014.
- 6) Kagechika, H. D Development of novel synthetic retinoids and their biological functions. 1st International Retinoids Meeting 2013, Italy, Sep. 11-14, 2013.

- 7) Shiraiishi, T., Hirano, T., Kubo, H., Hiromoto, K., Kagechika, H. Facile method for development of various fluorescent sensors based on coumarin scaffold. The 2nd HD Physiology International Symposium on Multi-Level Systems Biology, Tokyo, June 28-29, 2013.
- 8) Mori, S., Takaguchi, A., Fujiwara, T., Hirano, T., Kagechika, H. Discrimination between lysine and N-methyllysine using S_NAr reactions. The 2nd HD Physiology International Symposium on Multi-Level Systems Biology, Tokyo, June 28-29, 2013.
- 9) Masuno, H., Miyajima, Y., Fujii, S., Kagechika, H. Development of Novel Estrogen Receptor Agonists Based on Silicon- and Germanium-Containing Hydrophobic Functionalities. The 2nd HD Physiology International Symposium on Multi-Level Systems Biology, Tokyo, June 28-29, 2013.
- 10) 平野智也、影近弘之. 補酵素構造を基にしたヒストンメチル化酵素阻害剤の開発. 日本薬学会第133年会、横浜、神奈川、2013年3月27-30日.
- 11) Fujii, S., Miyajima, Y., Masuno, H., Kagechika, H. Hydrophobic parameters, substituent constants and estrogenic activities of silyl- and germyl-containing phenols. Int Symp Med Chem, Berlin, Sep. 2-6, 2012.
- 12) Hirano, T., Shiraiishi, T., Kubo, H., Hiromoto, K., Kagechika, H. Facile method for development of various fluorescent sensors based on coumarin scaffold. 13th Tetrahedron symposium, Amsterdam, The Netherlands, June 26-29, 2012.
- 13) Kagechika, H. Development of Nuclear Receptor Ligands and Their CLinical Application. The 5th International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society, Okayama, Mar. 15-16, 2012.
- 14) Masuno, H., Fujii, S., Kawach, E., Kagechika, H. Development of novel RXR ligands bearing tralkylsilyl or trialkylgermyl groups. The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems, Tokyo, Jan. 19-21, 2012.
- 15) Fujii, S., Yamada, A., Ohta, K., Endo, Y., Kagechika, H. Development of Nuclear Receptor Ligands Based on Carborane as Hydrophobic Core Structure. The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems, Tokyo, Jan. 19-21, 2012.
- 16) Hirano, T., Sakai, H., Mori, S., Fujii, S., Masuno, H., Kinoshita, M., Tanatani, A., Kagechika, H. Development of Fluorescent Ligands for Nuclear Hormone Receptor. The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems, Tokyo, Jan.

19-21, 2012.

- 17) Fujii, S., Iwashita, M., Ito, S., Hirano, T., Kagechika, H. Efficient and Diversity-Oriented Total Synthesis of Riccardin C. AIMECS11, Tokyo, Nov. 19-Dec. 2, 2011.
- 18) Hirano, T., Shiraiishi, T., Kubo, H., Hiromoto, K., Kagechika, H. Facile Method for the Development of Various Fluorescent Sensors Based on the Construction of Coumarin Compound Library. AIMECS11, Tokyo, Nov. 19-Dec. 2, 2011.
- 19) Yamada, A., Fujii, S., Tomita, K., Nagano, M., Harayama, T., Ohta, K., Endo, Y., Kagechika, H. Development of novel carborane-based androgen receptor antagonists effective for mutated receptor. IME Boron XIV, Niagara Falls, Canada, Sep. 11-15, 2011.
- 20) Fujii, S., Masuno, H., Nakabayashi, M., Hirano, T., Kawachi, E., Ito, N., Kagechika, H. Development and structural basis of novel non-secosteroidal VDR ligands based on hydrophobic carborane cage. IME Boron XIV, Niagara Falls, Canada, Sep. 11-15, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：新規アンドロゲン受容体アンタゴニスト

発明者：影近弘之、藤井晋也、山田歩

権利者：東京医科歯科大学

種類：

番号：特願2012-043959

出願年月日：2012年2月29日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.tmd.ac.jp/mri/omc/index1.html>

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・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：20177348

(2) 研究分担者：なし

(3) 研究連携者

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

藤井 晋也 (FUJII, Shinya)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：60389179