

平成 22 年 4 月 8 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19201044

研究課題名（和文） 遺伝子転写制御のケミカルバイオロジー研究

研究課題名（英文） Chemical Biology on Regulation of Gene Transcription  
by Small Molecules

研究代表者

影近 弘之（KAGECHIKA HIROYUKI）

東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所・教授

研究者番号：20177348

研究代表者の専門分野： 医薬化学

科研費の分科・細目：

キーワード：

## 1. 研究計画の概要

本研究では、低分子化合物により活性化されることによって特異的な応答遺伝子の発現を制御する種々の核内受容体の作用制御物質を創製することを目的とする。当面の標的とする核内受容体はレチノイド（RAR と RXR）、ビタミン D（VDR）、甲状腺ホルモン（TR）、脂質・糖質・コレステロール代謝等での重要な働きをする核内受容体 PPAR、LXR、FXR、そしてリガンド未知のオーファン受容体群である。具体的な研究計画は主に以下の 6 項目からなる。

（1）オーファン核内受容体の内因性および合成リガンドの探索

（2）ヘテロダイマーパートナー選択的なレチノイド受容体 RXR リガンドの創製

（3）リガンド依存的な核内受容体と種々の転写因子との相互作用解析

（4）受容体変異解析法によるリガンド依存性の解析

（5）核内受容体機能解析のためのバイオプローブの開発と応用

（6）疎水性ファーマコフォアとしてのホウ素クラスター研究

## 2. 研究の進捗状況

（1）オーファン核内受容体の内因性および合成リガンドの探索：オーファン受容体 TR2/TR4 のリガンドとして、脂肪酸誘導体を同定し、その機能を解析した。また、その脂肪酸誘導体をリードとして新規リガンドの創製を進めている。

（2）ヘテロダイマーパートナー選択的な RXR リガンドの創製：これまでに合成した RXR リガンドのうち、HX600 シリーズに目

的とする特異性を見いだしており、その特異性の向上、作用機序解析を進めている。

（3）種々の転写因子との相互作用解析：主に、転写因子 KLF5 と RAR との相互作用について解析を行い、その作用機序を明らかにした。

（4）受容体変異解析法によるリガンド依存性の解析：当初予定していたアラニンスキヤニングについては、計画を変更し、ステロイドホルモンに関して、変異受容体に有効なリガンドの探索を進め、幾つかの化合物に有効な活性を見いだした。

（5）バイオプローブの開発と応用：環境応答型蛍光分子を開発し、それを骨格とした核内受容体リガンドの創製に成功した。現在、プローブ分子としての機能解析を進めている。

6 ホウ素クラスター研究：カルボランを含有する各種核内受容体リガンドの創製および VDR についてはリガンドを結合した受容体の X 線結晶構造解析に成功した。

## 3. 現在までの達成度

【おおむね順調に進展している。】

上記のように、リガンド開発においては、当初の計画通り、ヘテロダイマーパートナー選択性リガンド、変異受容体に有効なリガンド、他の転写因子を制御する化合物の創製、オーファン受容体リガンドの同定など、多くの研究成果を挙げることができた。

## 4. 今後の研究の推進方策

これまでに見いだしたりガンド分子を用いて、in vivo での作用、疾患モデルにおける有効性を明らかにしていく予定である。また、

蛍光性プローブやホウ素クラスター含有化合物などの化学的性質を活かした核内受容体機能解析、臨床応用への検討も進める。

#### 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17件)

- 1) Tsai, N.-P.; Huq, M.; Gupta, P.; Yamamoto, K.; Kagechika, H.; Wei, L.-N. Activation of Testicular Orphan Receptor 4 by Fatty Acids. *Biochim. Biophys. Acta- Gene Regul. Mech.* **2009**, *1789*, 734-740.
- 2) Eshima, K.; Fukaya S.; Sugimoto, A.; Mori, T.; Yokoi, H.; Yamamoto, Y.; Sugiura, S.; Honda, S.; Masuko, N.; Murakami, K.; Yamasaki, Y.; Kagechika, H. Contribution of AP-1 interference induced by TAC-101 to tumor growth suppression in a hepatocellular carcinoma model. *Tumor Biol.* **2009**, *30*, 1-7.
- 3) 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.
- 4) Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Kagechika, H.; Endo, Y. Acidic heterocycles as novel hydrophilic pharmacophore of androgen receptor ligands with a carborane core structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 344-350.
- 5) Nishimaki-Mogami, T.; Tamehiro, N.; Sato, Y.; Okuhira, K.; Sai, K.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Abe-Dohmae, S.; Yokoyama, S.; Ohno, Y.; Inoue, K.; Sawada, J. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell line. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1006-1013.

[学会発表](計48件)

- 1) Kagechika, H. Development of Novel Synthetic Ligands for Nuclear Receptors. The 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (ICE2010), 2010年3月30日、京都.
- 2) 影近弘之「ビタミンA 新しい構造、機能、そして医薬へ」第326回脂溶性ビタミン総合研究委員会、2009年12月4日、静岡.
- 3) Fujii, A.; Kano, A.; Sekine, R.; Kawachi, E.; Masuno, H.; Hirano, T.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Development of Novel Non-secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands Based on Carborane as A Hydrophobic Core Structure. 14<sup>th</sup> Vitamin D

Workshop, 2009年10月4日、Brugge, Belgium

- 4) 影近弘之「レチノイド：活性ビタミンAの医薬展開」第386回国際治療談話会例会、2008年9月18日、東京.
- 5) Kagechika, H.; Muratake, H.; Amano, Y.; Noguchi, M.; Shudo, K. Novel synthetic RAR- and RXR-selective agonists bearing a unique structure in the hydrophobic part. FASEB meeting on Retinoid, 2008年6月15日。

[図書](計3件)

- 1) Hirano, T.; Kagechika, H. Thyromimetics: a review of recent reports and patents (2004 - 2009). *Expert Opinion* **2010**, *20*, 213-228.
- 2) Hirano, T.; Kagechika, H. Construction of Coumarin Library for Development of Fluorescent Sensors, In 'Combinatorial methodologies for development of chemical and biological sensors' Ed. by Potyrailo, R. A.; Mirsky, V. M. Chapter 18, Springer, pp 441-451, 2009.
- 3) 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2件)

名称：レチノイドXレセプター機能調節剤  
発明者：影近弘之  
権利者：東京医科歯科大学  
種類：  
番号：特願2009-4977  
出願年月日：2009年3月3日  
国内外の別：国内

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