

自己評価報告書

平成23年 5月10日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2012

課題番号：20390035

研究課題名 (和文) 新規立体的疎水性構造の活用による受容体機能制御とその創薬への応用

研究課題名 (英文) Modulation of nuclear receptors by the use of novel hydrophobic structures and its application for medicinal drug design

研究代表者

遠藤 泰之 (ENDO YASUYUKI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80126002

研究分野：創薬化学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬分子設計、核内受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、疎水性相互作用、アンタゴニスト、ホウ素クラスター、分子認識

1. 研究計画の概要

新規立体的疎水性構造単位の医薬分子設計への応用は、既存の骨格の修飾では得られない新しい知見を与えている。例えば、エストロゲン受容体におけるカルボランの球状構造のステロイドに優る親和性、形状の類似した炭化水素との形状認識の差による活性表現の方向性の制御、アンドロゲン受容体における新しい機構のアンタゴニズム様式等である。これら本研究者の独自の知見を本研究では、核内受容体の活性の機能制御機構をより分子化学的に解析し、各受容体における新しい機能制御領域という概念の元に、エストロゲン、アンドロゲン受容体に適用する。各受容体の制御薬、さらに、受容体の変異に対抗しうる新しい阻害機構のエストロゲン受容体拮抗薬及びアンドロゲン受容体拮抗薬の創製を主眼とする以下の研究を展開する。

(1) エストロゲン受容体上の新しい機能制御領域の解析と ER 拮抗物質および組織選択的エストロゲン受容体制御物質の設計、合成

(2) 中心疎水性骨格の変換によるエストロゲン受容体リガンドのアゴニスト/アンタゴニスト バランスの制御

(3) エストロゲン受容体受容体サブタイプ選択性の解析と ER β 選択的化合物の設計・合成

(4) アンドロゲン受容体-アンタゴニスト複合体の結晶構造に基づく新規立体的疎水性構造を用いた AR 拮抗物質の設計、合成

(5) 疎水性骨格の変換によるアンドロゲン受容体リガンドのアゴニスト/アンタゴニスト バランスの制御

(6) アンドロゲン受容体の点変異に対抗しうる新規 AR 拮抗物質の設計・合成と実用化

への展開

(7) ER-AR デュアルモデューレーターの新製と前立腺がん治療への可能性の検討

2. 研究の進捗状況

(1) 研究計画1に関して、*m*-カルボランを骨格としたビスフェノールに側鎖アミノ基を導入した化合物に抗エストロゲン活性を見出し、側鎖のアミド及びチオアミドへの変換と構造活性相関により、アンタゴニスト活性と受容体構造との作用様式を明らかにした。

(2) 研究計画2に関して、エストロゲン受容体リガンドのアゴニスト/アンタゴニストバランスの制御を目的として、活性を見出しているシクロペンチルジフェニルメタン骨格化合物に側鎖アミノ基を導入した化合物の疎水性構造の種々の変換と酵素による光学分割を含む合成法の検討を行い、構造最適化を行った。

(3) 研究計画4に関して、カルボラン含有アンドロゲン受容体アンタゴニスト BA321の構造をリードとして、ジフェニル *m*-カルボラン構造を用いて、形状的に再現し適切な親水性基を配置した化合物を合成し、新規 AR アンタゴニストを得た。

(4) 研究計画6に関して、*p*-カルボラン骨格を有する新規アンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストを見出し、その化合物が変異 AR に対してもアンタゴニスト活性を示すことを明らかにした。

(5) 研究計画7に関して、ピアリール-*m*-カルボランで得られた知見に基づき、AR アンタゴニスト活性に必要なニトロ基と ER アゴニスト活性に必要なヒドロキシ基を有す

る化合物を設計、合成し、前立腺がん治療に有効な、この両活性を併せもつ化合物を見出した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

研究計画1、2、4、6、7について、順調に成果を達成し、新規の各受容体制御化合物を得ている。研究計画3及び5に関して、対象化合物合成の方法は確立しており、研究終了時には、十分な成果が得られるものと考えている。

4. 今後の研究の推進方策

全般的に順調に成果を達成しているが、特に計画2において、炭化水素骨格の変換により、これまでにない単純な骨格を有する強力なエストロゲン受容体アンタゴニストを見出しており、抗がん薬としての可能性を視野に、さらに検討を行いたい。研究計画3及び5に関しては生物活性評価を早急に進める。

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16件)

1. Design and Synthesis of Potent Androgen Receptor (AR) Antagonists Bearing a *p*-Carborane Cage: Promising Ligand for Antiandrogen Withdrawal Syndrome.

Goto, T.; Ohta, K.; Fujii, S.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.

J. Med. Chem. 2010, 53, 4917-4926. 査読有

2. A novel carborane analog, BE360, with a carbon-containing polyhedral boron-cluster is a new selective estrogen receptor modulator for bone.

Hirata, M.; Inada, M.; Matsumoto, C.; Takita, M.; Ogawa, T.; Endo, Y.; Miyaura, C.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009, 830, 218-222. 査読有

3. Novel estrogen receptor (ER) modulators: Carbamate and thiocarbamate derivatives with *m*-carborane bisphenol structure

U; Ogawa, T.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.

Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 7958-7963. 査読有

4. Synthesis and biological evaluation of *p*-carborane bisphenols and their derivatives: Structure-activity relationship for estrogenic activity

Ogawa, T.; Ohta, K.; Iijima, T.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.

Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 1109-1117. 査読有

5. Design and synthesis of carborane-containing

androgen receptor (AR) antagonist bearing a pyridine ring

Ohta, K.; Goto, T.; Fujii, S.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.

Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 8022-8028. 査読有

[学会発表] (計41件)

1. 新規立体的疎水性構造の活用による受容体機能制御とその創薬への応用 (招待講演)

遠藤泰之

創薬懇話会 2010 in 蔵王, 2010年11月12日, 蔵王ロイヤルホテル

2. Application of Carboranes for Medicinal Drug Design Utilizing Their Globular Geometry and Hydrophobicity.

Endo, Y.

JSPS Japan-Spain Joint Research Project, September, 25, 2010, Institut de Ciència de Materials de Barcelona (C.S.I.C.) Campus U.A.B., Barcelona, Spain,

3. ジフェニルメタン骨格を有するエストロゲン受容体リガンドの創製

北尾聡一朗, 小川卓巳, 太田公規, 猪股浩平, 遠藤泰之

第28回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2009年11月26日, 東京

4. Design and Synthesis of halogenated carboranylphenols as estrogen receptor β selective ligands.

Ogawa, T.; Ohta, K.; Miyazawa, M.; Endo, Y.

13th International Conference on Boron Chemistry, September, 23, 2008, Platja d'Aro, Spain.

5. ジフェニルアミン骨格を有するエストロゲン受容体(ER)制御化合物の構造活性相関

千葉由紀, 小川卓巳, 太田公規, 遠藤泰之

第128回日本薬学会年会, 2008年3月29日, 横浜