

## ▶ Drug Discovery Science

創薬科学研究部門

# 薬化学分野

Dept. Organic and Medicinal Chemistry

教授 影近 弘之  
Prof. Hiroyuki Kagechika

准教授 藤井 晋也  
Assoc. Prof. Shinya Fujii

助教 石田 良典  
Assist. Prof. Ryosuke Ishida



## 分子の立体特性と機能から創薬へ Drug Discovery Based on Molecular Structure and Function

- 1 レチノイドおよび核内受容体の医薬化学  
Medicinal Chemistry of Retinoid and Nuclear Receptors
- 2 難治疾患治療を志向した遺伝子転写およびシグナル伝達制御剤の創製  
Development of Novel Modulators of Gene Transcription or Signaling Pathway for Clinical Application toward Intractable Diseases
- 3 新規脂溶性ファーマコフォアの開発による機能性分子の創製  
Development of Novel Hydrophobic Pharmacophore and Application to Develop Novel Bioactive Molecules
- 4 芳香族アミドの立体特性と機能性分子創製  
Aromatic Architecture Based on the Amide Conformational Properties

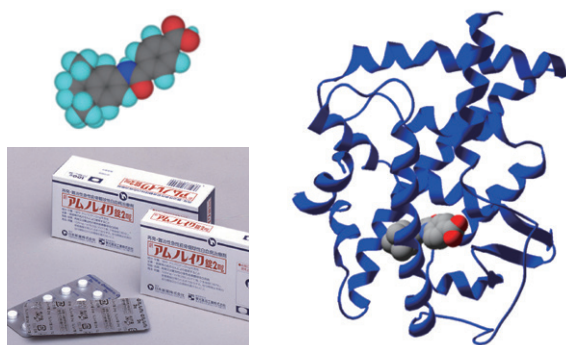
薬化学分野では、有機化学を基盤として、創薬や材料科学への応用を念頭に機能性分子の開発を行っています。特に、ステロイドホルモン類や活性型脂溶性ビタミンといった、高次の生命現象を厳密に制御している生体内シグナル分子の機能解明、疾患との関連性の追究と治療への応用のための医薬化学、ケミカルバイオロジー研究を進めています。

レチノイド（活性ビタミンA）は、細胞内に存在するレチノイン酸受容体という核内受容体を介して、細胞の分化・増殖あるいは発生などの基本的な生命現象を厳密に制御しています。当分野ではレチノイドの医薬品としての応用を目的に、特徴ある性質を持った誘導体を種々創製してきました。なかでも、Am80と名付けた化合物を、急性前骨髄球性白血病治療薬として医薬品化することに成功しました。現在さらに、その他の疾病、例えば、がん、心血管系疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患など、現代社会が抱える様々な難治疾患の治療薬への展開を行っています。また、当分野で開発された様々なレチノイド誘導体は、生命科学の基礎研究における分子ツールとして国内外で幅広く利用されています。

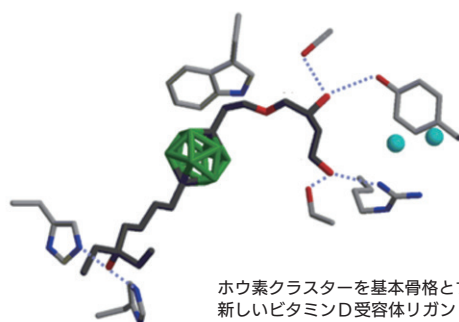
レチノイン酸受容体の他にも、様々な核内受容体が種々の疾病に関与していることが知られており、当分野では種々の核内受容体の機能を制御する化合物（リガンド）の創製を行っています。特に、ホウ素クラスターやケイ素・ゲルマニウムといった、これまでの医薬品とは全く異なる骨格／ファーマコフォアを有するユニークなリガンドを数多く創製し、新しい医薬化学の領域を開拓しています。

また当分野では、生体材料工学研究所が保有するケミカルライブラリーを基盤とした医歯工連携に貢献しています。例えば、先天性腎性尿崩症に関わるAQP2の活性化を導く低分子をライブラリーから見だし、その詳細な機能解明に向けた化合物展開を行っています（東京医科歯科大学病院腎臓内科との共同研究）。また、筋肉の収縮を司るRyR1の異常活性化を阻害する低分子を見だし、高活性、高選択的な新規阻害剤の開発にも成功しています（順天堂大学医学部との共同研究）。このように、有機化学を基盤とし、他領域研究分野と連携することによって、新たな疾病治療候補化合物の創出を行っています。

以上のように薬化学分野では、独自の有機化学（基礎研究）の展開を基盤として、医療現場で役立つ化合物の創製（応用研究）を行っていきたくと考えています。



左) 合成レチノイド Am80（一般名タミバロテン）  
右) レチノイン酸受容体と合成レチノイドの結合様式



ホウ素クラスターを基本骨格とする  
新しいビタミンD受容体リガンド

