

平成24年度事業報告

1. 公益財団法人としての発足

平成23年10月に内閣府に新しい財団法人としての申請をおこない、平成24年4月1日から公益財団法人乙卯研究所として発足した。

2. 平成24年度 研究事業概要

医薬候補化合物の可能性のある抗菌性化合物の研究について、イヌに引き続き、サルを用いた動態と毒性についての予備試験をすすめたが、人での血中濃度が有効濃度に達しないと推定される投与量で、予想外の消化器毒性が顕著であり、さらなる評価は行わないことにした。しかし、化合物の多くのものに、結核菌に対する強い抑制効果が確かめられ、種々の薬剤耐性株にも有効であり、現在、NIHにて感受性の高い動物を用いての試験をすすめているが、今後の方向は未定である。

核内受容体 ROR のリガンド探索の過程で、レポーター転写系の活性を強く阻害する化合物 F53 がえられた。その阻害メカニズムの研究を進め、新しい種類の転写後の蛋白の修飾を起こすことがわかり、その蛋白の修飾構造は特定のリシン残基がアシル化されたものである。とりまとめた成果を投稿中である。しかし、この反応の一般性に関する展開が進まず、医薬分子の標的としての可能性は開けていない。

新レチノイドの研究は、動物試験に向けた中量規模の合成を進め、一部について協力者がえられ開発へ向けての試験を進めたが、資金難で中断している。タミバロテンをもちいたアルツハイマー病の第2相治験が、おおくの協力者のおかげもあって、小規模ながら開始され、患者のエントリーも進み、第一ラウンドは終了に向かっている。米国で同じような試験を企画しており、その進捗があると、大きなインパクトがあると見られるが、試験開始には至っていない。実質的に費用なくしての医師主導治験というものの進行に困難さがある。共同研究によっておおくの新しい知見をえた。

タミバロテンのプロドラッグとして良好な化合物がえられており、タミバロテンの後継となりうるもので、特許も迅速審査によって成立した。本化合物の代謝特性は特徴的でありタミバロテンへ効率よく変化するので、新規化合物としてアルツハ

イマー氏病の治療薬としての開発の可能性がある。

医薬品化合物のファーマコフォア構造として開発したトリペラチン、オキサペラチン構造を分子中に持つドーパミン受容体 D2 阻害活性を持つ向精神薬を合成した。これらの今後の展開は企業との協同研究になる見込みである。

癲癇薬とその周辺を目的としてケイ素含有化合物を合成した。疼痛モデルにおいてかなりの活性があり、結果と構造について前向きに評価しつつある企業にプロファイルの検討を依頼した。プレガバリンとは反対の立体構造で、ターゲット分子が異なると考えるのが自然であり、また、プレガバリンの副作用である中枢抑制作用が少ないことは大きな特徴になるとみられる。

過去に天然物合成の一環で進めたテレオシジンのアナログであるインドラクタムやベンゾラクタムが膵臓の幹細胞をベータ細胞に分化させるという報告があり、これらにケイ素官能基を導入した一連の新規化合物の合成が完成した。

トロポロンの基礎的な研究は終了し、論文の作成も終了した。ニトロトロポロンとジアゾトロポロンの構造に結論をつけたものである。

「レチノイドの臨床研究」の課題で公募助成し、随時、助成対象を募集中であるが、課題が限定されていることと、今期来期の経営状態、事業内容にかんがみ積極的な広報を控えたこともあり、24年度の採択課題は一件であった。

3. 平成24年度事業成果に基づいた平成25年度事業計画立案

平成24年度の事業結果にみられるように、およそ10年間に目指した、医薬品創製へ向けた研究は、結果的に具体的に医薬への開発にむかっているものはない。しかし、抗菌薬の研究は、現在抗結核薬としての可能性があり、研究としては成立するものである。また、その中で見出した新しいファーマコフォアは医薬化学において使用されつつあり、自らも抗精神病薬の部分構造として利用できることを示した。さらに、Si (ケイ素) 含有医薬として合成した silagaba は神経因性疼痛のモデルで確かな作用を示した。また、多くは外部研究機関との共同による成果が多いが、タミバロテンがアルツハイマー病の治療薬としての可能性を十分に示すことが出来た。

しかしながら、これらの可能性をもう一步進めるためには、現在の研究体制や方針

では、資金的にも技術的にも不十分であることを、ひしひし感じているところである。そして、新財団法人となり1年をすぎ、くわえて、平成27年度には乙卯研究所設立100年を迎えることになるので、去る3月に立案した平成25年度の事業計画はそのことを見据えての計画をたてたところで、実行にはいつている。

その計画の骨子とするところは、平成27年度に向けて硬直化をさげ、27年度の計画の自由度を得るためには職員の減員が必要であり、それを実行しつつある。事業も拡散せぬように纏めていかねばならない。また、その一環として外部との共同研究の整理など進めねばならない事項も幾つか存在する。これらが実行できれば、平成27年度の計画の立案が可能になる。

25年度の事業は計画に沿って進捗し始めており、25年度後半には26年度の事業計画を、創立100年以降(27年度以降)の事業についての基本の考え方をもった上で立案せねばならない。

4. 論文発表など

Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones with amide- or urea-substituted seven-membered [1,2,5]triazepane or [1,2,5]oxadiazepane as the C-ring.

Suzuki H, Utsunomiya I, Shudo K, Fukuhara N, Iwaki T, Yasukata T.
Eur. J. Med. Chem., submitted.

Synthesis of Am80 (Tamibarotene) Prodrug Candidates, Congeners and Metabolites.

Muratake H, Amano Y, Toda T, Sugiyama K, Shudo K.
Chem. Pharm. Bull., submitted.

Deprotonation equilibrium of 5-tropolonediazonium salt strongly favors 1,2,5-tropoquinone-5-diazide structure in certain solvents.

Ito A, Muratake H, Shudo K.
J. Org. Chem., accepted.

Design, Synthesis and Evaluation of Retinoids with Novel Bulky Hydrophobic Partial Structures.

Amano Y, Noguchi M, Nakagomi M, Muratake H, Fukasawa H, Shudo K.

Bioorg. Med. Chem., in press (DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.053).

(R)- and (S)-4-Amino-3-(trimethylsilyl)methylbutanoic acids ameliorate neuropathic pain without central nervous system-related side effects.

Muratake H, Ito A, Toda T, Suzuki H, Fukasawa H, Tsuda M, Inoue K, Sugiyama K, Shudo K.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22(24), 7602-7604.

Antibacterial oxazolidinone analogues having a N-hydroxyacetyl-substituted seven-membered [1,2,5]triazepane or [1,2,5]oxadiazepane C-ring unit.

Suzuki H, Utsunomiya I, Shudo K, Fukuhara N, Iwaki T, Yasukata T.

Eur. J. Med. Chem., 2013 Mar 14;63C:811-825. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.03.003.
[Epub ahead of print]

The retinoic acid receptor agonist Am80 increases hippocampal ADAM10 in aged SAMP8 mice.

Kitaoka K, Shimizu N, Ono K, Chikahisa S, Nakagomi M, Shudo K, Ishimura K, Séi H, Yoshizaki K.

Neuropharmacology, 2013 Apr 23. doi:pii: S0028-3908(13)00146-9.
10.1016/j.neuropharm.2013.04.009.

A retinoic acid receptor agonist tamibarotene suppresses iron accumulation in the liver.

Yoshikawa O, Ebata Y, Tsuchiya H, Kawahara A, Kojima C, Ikeda Y, Hama S, Kogure K, Shudo K, Shiota G.

Obesity (Silver Spring), 2013 Jan; 21(1):E22-5. doi: 10.1002/oby.20013.

Synthetic retinoid Am80 results in improved exploratory and emotional behavior in the P8 substrain of senescence-accelerated mice.

Nakagomi M, Shudo K, Nakatani-Pawlak A.

Pharmacol. Biochem. Behav., 2013 Mar;104:1-9. doi: 10.1016/j.pbb.2013.01.008.
Epub 2013 Jan 17.

Retinoid agonist Am80-enhanced neutrophil bactericidal activity arising from granulopoiesis in vitro and in a neutropenic mouse model.

Ding W, Shimada H, Li L, Mittal R, Zhang X, Shudo K, He Q, Prasadarao NV, Wu L.

Blood, 2013 Feb 7;121(6):996-1007. doi: 10.1182/blood-2012-06-436022. Epub 2012 Dec 13.

Structure-activity relationship study on benzoic acid part of diphenylamine-based retinoids.

Ohta K, Kawachi E, Shudo K, Kagechika H.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013 Jan 1;23(1):81-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.11.008. Epub 2012 Nov 15.

Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation.

Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Toda E, Honda F, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki J, Isobe M, Matsushima K, Tsuboi R, Miyasaka N, Nanki T.

Arthritis Rheum., 2013 Feb;65(2):503-12. doi: 10.1002/art.37784.

Enhanced lithium-induced brain recovery following cranial irradiation is not impeded by inflammation.

Malaterre J, McPherson CS, Denoyer D, Lai E, Hagekyriakou J, Lightowler S, Shudo K, Ernst M, Ashley DM, Short JL, Wheeler G, Ramsay RG.

Stem Cells Transl. Med., 2012 Jun;1(6):469-79. doi: 10.5966/sctm.2011-0046. Epub 2012 May 30.

Tamibarotene: a candidate retinoid drug for Alzheimer's disease.

Fukasawa H, Nakagomi M, Yamagata N, Katsuki H, Kawahara K, Kitaoka K, Miki T, Shudo K.

Biol. Pharm. Bull., 2012;35(8):1206-12. Review.

Natural and synthetic retinoids afford therapeutic effects on intracerebral hemorrhage in mice.

Matsushita H, Hijioka M, Hisatsune A, Isohama Y, Shudo K, Katsuki H.

Eur. J. Pharmacol., 2012 May 15;683(1-3):125-31. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.023. Epub 2012 Mar 23.

Retinoic acid receptor antagonist LE540 attenuates wakefulness via the dopamine D1 receptor in mice.

Kitaoka K, Shimizu M, Shimizu N, Chikahisa S, Nakagomi M, Shudo K, Yoshizaki K, Séi H.

Brain Res., 2011, 1423, 10-16.

Retinoids ameliorate insulin resistance in a leptin-dependent manner in mice.

Tsuchiya H, Ikeda Y, Ebata Y, Kojima C, Katsuma R, Tsuruyama T, Sakabe T, Shomori K, Komeda N, Oshiro S, Okamoto H, Takubo K, Hama S, Shudo K, Kogure K, Shiota G.

Hepatology, 2012 Oct;56(4):1319-30. doi: 10.1002/hep.25798.