

29【P2】 I -388

変異ビタミン D レセプター (R274L) を活性化する 19-ノルビタミン D 誘導体

○三堀 美佳¹, 清水 正人², 岩崎 由紀子¹, 阿部 大二朗², 山本 恵子¹, 森園 大輔¹, 山田 幸子^{1,2} (1) 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, (2) 東京医科歯科大学 疾患生命研)

【目的】天然リガンドである 1,25-(OH)₂D₃ に対して、低感受性あるいは全く応答しない変異ビタミン D レセプター (VDR) の機能を活性化させるビタミン D 誘導体の探索と、変異により発症するくる病治療薬としての可能性を検討する。

【方法・結果】R274L は、先天性ビタミン D 依存性 II 型くる病に見出されているミスセンス変異 VDR である。部位特異的変異誘発により作成した R274L 変異体を用い、8 種の 19-ノルビタミン D 誘導体 **1**~**4** により標的遺伝子に対する転写活性化能を測定した。アッセイは、COS7 細胞中でマウスオステオポンチン VDRE を組み込んだルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いて行った。天然リガンドは野生型 (WT) VDR に対し、10 nM で優位に転写を誘導したが、R274L の転写を誘導するには約 1 μM の高濃度を必要とした。検討した誘導体の中で、WT VDR に対し天然リガンドより十倍以上の活性を示した **1b** および **3b** は、R274L に対しても数十倍と活性が強く、ED₅₀ はそれぞれ 15 nM および 25 nM であった。R274 は、1 位の水酸基と水素結合する重要なアミノ酸残基であるが、変異 VDR ではこの水素結合能力が消失している。代わりに **1b** や **3b** の 2 位に導入した置換基の末端水酸基が新たな水素結合をしている可能性が考えられる。変異 VDR (R274L) に対する誘導体 **1**~**4** のドッキング解析についても報告する。

