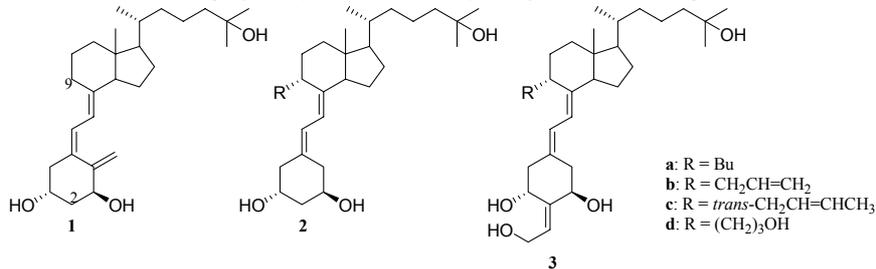


変異ビタミンD受容体(W286R VDR)構造を基盤としたくる病治療薬の創製

岩崎 由紀子<sup>1</sup>, ○塚原 義人<sup>2</sup>, 島崎 美佳<sup>1</sup>, 山本 恵子<sup>1</sup>, 阿部 大二朗<sup>2</sup>, 森園 大輔<sup>1</sup>, 山田 幸子<sup>1,2</sup>, 清水 正人<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東京医歯大・生材研,<sup>2</sup>東京医歯大・疾患生命研)

【目的】W286R VDR は天然リガンド **1** に対して全く応答しないため先天性ビタミン依存症 II 型くる病を引き起こす。変異受容体の機能を活性化するビタミン D 誘導体の探索とくる病治療薬としての可能性を検討する。

【方法・結果】W286R VDR の三次元構造モデルを構築し、このリガンド結合ポケットにフィットするリガンド分子を理論的に設計した。9 $\alpha$ -ブチルビタミン D 誘導体が適切な大きさを持つ分子であることが分かった。9-置換ビタミン D 誘導体は、A 環ケトン体と 9 位に置換基(a-d)を持つ C/D 環アリルスルフォン体との Julia オレフィン化反応により合成した。COS-7 細胞中で W286R 変異体を用いてルシフェラーゼレポーター遺伝子に対するビタミン D 誘導体の転写活性化能を測定した。9 $\alpha$ -butyl, alkenyl および hydroxyalkyl 誘導体 **2a**, **2b** および **2d** は W286R VDR に対して全く転写を誘導しなかったが、2 位に受容体結合性を増強する *E*-hydroxy ethylidene 基<sup>1)</sup>を導入した 19-ノルビタミン D 誘導体 **3b-d** では、**3b** が転写活性化能を持つことが判明した。現在、構造の最適化を検討中である。



<sup>1)</sup>J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2004, 89/90, 75-81.