

31-1090 W20-5

パーシャルアゴニスト活性をもつ新規ビタミンDアンタゴニストの合成と構造活性相関

○吉本 暢子^{1,2}, 阿部 大二朗^{1,2}, 五十嵐 美晴^{1,2}, 田中 崇¹, 山本 恵子¹, 清水 正人², 山田 幸子^{1,2} (¹東京医歯大・生材研,²東京医歯大・疾患生命研)

【目的】核内受容体アンタゴニストには2つのタイプがある。嵩高い側鎖を持ち、これがC末のヘリックス12(H12)と立体衝突し、活性型コンフォメーションを取れないI型アンタゴニスト、および、嵩高い基を持たないII型アンタゴニストである。両タイプの新規ビタミンDアンタゴニストを合成し、受容体(VDR)親和性、転写活性、転写阻害活性を検討する。次いで、当研究室で開発したリガンド結合ポケット(LBP)残基の2次元アラニンスキャニング解析(2D-ASMA)法を用い、2つのタイプのアンタゴニストの作用機序の違いを検討する。

【方法・結果】I型アンタゴニストとして化合物**1**を、II型アンタゴニストとして化合物**2**を設計・合成した。VDR親和性は天然のホルモン1,25(OH)₂D₃を1とした時**1a** 1/50, **1b** 1/160, **2a** 1/10, **2b** 1/30であった。1,25(OH)₂D₃による転写の阻害活性(IC₅₀)は**1a** 0.4 μM, **2a** 0.3 μM, **2b** 1 μM, **2c** 0.3 μM, **2d** 0.1 μMであり、**2d**の阻害活性は**3**の約1/2であった。**1a**および**2d**はそれ自身かなりの転写活性もあり、選択的VDRモジュレーターとしても興味を持たれる。2D-ASMAにより化合物**1**および**2**の作用機序の違いも明らかにした。

