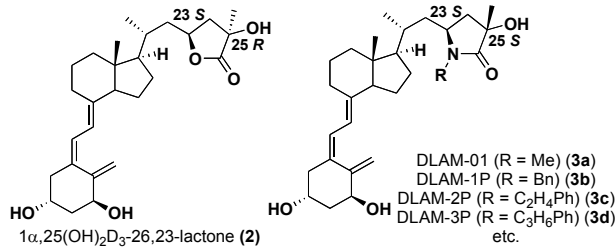


新規ビタミン D アンタゴニストの創製と活性評価

○中野 祐輔¹, 棚谷 綾¹, 今井 啓介², 橋本 祐一¹, 長澤 和夫³, 加藤 優子⁴, 落合 鋭士⁴, 滑川 淳一⁴, 三浦 大志郎⁴, 石塚 誠一⁴, 竹之内 一弥⁴ (¹東大分生研,²藤沢薬品工業,³東京農工大院工,⁴帝人ファーマ生医研)

【目的】 活性型ビタミン D₃ ($1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃) (**1**) は骨代謝調節、免疫調節、細胞の分化誘導・増殖抑制などを示す核内レセプターリガンドである。これまで数多くのビタミン D 誘導体が合成されているが、アンタゴニストは主に 2 系統しか知られていない。新規アンタゴニストの創製はビタミン D の作用メカニズム解明に有用なツールとなるだけでなく、骨パジェット病や高 Ca 血症の治療薬となることが期待される。そこで VDR (Vitamin D Receptor) に対して親和性を持つことが既知であるラクトン代謝物 (**2**) に注目し、側鎖にラクタム環を有する誘導体 (DLAM) (**3**) を新たに設計・合成した。ラクタム環の窒素上置換基を変えることで側鎖の高さを変換でき、活性に重要な VDR 中の helix 12 と置換基が相互作用してアンタゴニスト活性を発現できると考えた。



【結果】 種々 DLAM (**3**) 中、(2*S*,2*S*) 体は VDR に対して **1** と競合的に強く結合した。(S,S)体は **1** によるヒト前骨髄球性白血病細胞 (HL-60) の分化誘導活性を阻害したことから **1** に対するアンタゴニスト活性を有することが分かった。さらに (S,S)-**3b** はヒトおよびラット双方の VDR にアンタゴニストとして作用した。また VDR とのドッキングスタディより、(S,S)-**3b** は、ラクタム環上 Bn 基が VDR 中 helix 12 の Phe422 と立体障害を起こし阻害活性を示していることが示唆された。