

29U-am05

抗アンドロゲン活性およびエストロゲン活性を併せ持つdiarylcaborane誘導体の創製

○後藤 徳仁¹, 太田 公規¹, 小川 卓巳¹, 藤井 晋也², 鈴木 智晴³, 太田 茂³, 遠藤 泰之¹ (¹東北薬大, ²徳島文理大香川薬, ³広島大院医歯薬)

【目的】アンドロゲンは前立腺の成長に関与することから、bicalutamide を代表とするアンドロゲン受容体(AR)アンタゴニストが前立腺がんの治療に広く用いられている。また、男性ホルモンの分泌を抑制する目的でエストロゲンも前立腺がんの内分泌療法の一つとして応用されている。当研究室で見出された phenol 誘導体 1 はエストロゲンアゴニスト、及びパーシャルアゴニスト活性を示す。カルボラン含有エストロゲンリガンドの構造活性相関研究の結果、カルボラニルフェノール構造がエストロゲン受容体(ER)との結合に重要であることを見出している。また、我々は AR アンタゴニスト作用を有する diarylcaborane 誘導体 2 を見出している。2 は AR アンタゴニストであるのに加え、ER リガンドの特徴であるカルボラニルフェノール構造を有する為、抗アンドロゲン活性/エストロゲン活性を併せ持つ可能性が期待できる。そこで、これら両活性を有するリガンドを見出すべく *in vitro* において 2 のより詳細な活性評価、及び構造展開を行った。

【方法・結果】2 の構造を基に種々の誘導体を合成し、MCF-7 細胞を用いた細胞増殖試験によりエストロゲン活性を評価した。その結果 2 及びその誘導体の中に 10^{-8} ~ 10^{-7} M でエストロゲン作用を示す化合物を見出した。これら誘導体の中には抗アンドロゲン活性/エストロゲン活性を併せ持つ化合物も見られた。これら AR/ER

デュアルリガンドは前立腺がん治療におけるスーパーリガンドとなる可能性が期待できる。

