

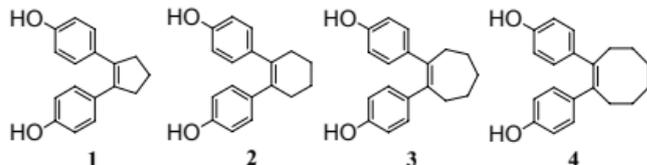
29U-am04

シクロアルケンを疎水性構造として利用した高活性エストロゲン受容体(ER) リガンド

○田口 史¹, 小川 卓巳¹, 太田 公規¹, 遠藤 泰之¹ (¹東北薬大)

【目的】当研究室では、これまでに強力な ER アゴニスト活性を有する BE120、*in vivo* において組織選択的な ER アゴニスト活性を有する BE360 を見出している。BE360 の構造を基に創製した BE1050、BE1060 は、疎水性骨格構造の相違により、アゴニスト/アンタゴニストバランスに顕著な違いが見られた。これより、リガンドの疎水性骨格構造が ER との結合及びその作用の制御に対し、重要な要素の一つであると示唆された。そこで、疎水性骨格部分を 5 ~ 8 員環のシクロアルケンに変換し、ER の疎水性ポケットに対する構造活性相関を精査することとした。

【方法および結果】リガンドの疎水性構造部分を単純な 5 ~ 8 員環シクロアルケンとしたビスフェノール類(1-4) を設計、合成した。ER α/β への競合結合試験では、いずれの化合物(1-4) も ER α/β の選択性は乏しかったが、環系が拡大するに伴い、親和性は向上した。これは、疎水性の向上はもとより、疎水性骨格がより三次元的となり ER リガンド結合領域の疎水性空間により適合する形状になったためと考えられる。MCF-7 を用いた細胞増殖試験では、これら 4 化合物すべてにアゴニスト活性が見られた。



Compound	relative binding affinity (E2=100)	
	ER α	ER β
1	4.1	5.0
2	3.8	4.5
3	34.2	41.5
4	47.0	40.7