

Seco-ステロイド骨格の構造展開と核内受容体を介する生物活性 Structural Refinement of seco-Steroidal Skeleton and the Biological Activity through Nuclear Receptors

橋高 敦史

帝京大学薬学部

Atsushi KITAKA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

ビタミンD₃は、8炭素で構成された側鎖が構造的に強固な *trans*-ヒドリندان骨格に結合し、C環8位から *exo*-トリエンで連結したA環へと至る細長い構造を有する。トリエン部分は7-デヒドロコレステロールのB環が光開裂し、体温での[1,7]シグマトロピー転位による水素移動をともなって生成し、A環のコンフォメーション変化をともなう弾力的な構造をとる。ビタミンD₃そのものは生理作用を示さず、主として肝臓と腎臓で順次代謝活性化され1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (活性型ビタミンD₃, 構造 1) に変換され、核内受容体の一つビタミンDレセプター (VDR) を介して標的遺伝子の発現を制御する。新たに導入された25位と1 α 位の両ヒドロキシ基により、VDR結合親和性はビタミンD₃の50万倍に高められる。特に腎臓での1 α 水酸化に必要なCYP27B1の発現は、副甲状腺ホルモン (PTH) やカルシトニンにより促進され、一方、側鎖を酸化してカルシトロン酸へと代謝不活性化するCYP24A1の発現は、活性型ビタミンD₃によりVDRを介して誘導される。活性型ビタミンD₃は、血中のカルシウムやリンの恒常性維持、骨代謝に深く関わり、また細胞の増殖・分化誘導能を有し、1の誘導体は骨粗鬆症、乾癬、特定のがん領域で治療薬として研究されている。またVDRはほぼ全身組織で発現しており、免疫系や脳神経系の研究でも注目されている。我々は、A環2位の効率的な化学修飾法を開発し、変異VDRを含むVDR結合性や転写に関わるタンパク質複合体形成時のコアクチベータ選択性、アゴニスト作用の強弱、各リガンドの代謝効率、また強力なVDRアンタゴニストの創製等に興味をもち、それぞれ特長的なVDRリガンド合成を行ってきた。図に当研究室で系統的に合成された誘導体の代表的な構造を示す。VDR結合親和性増強を基盤に、天然ホルモン 1を凌駕するアゴニストを見出し、VDRとの共結晶構造解析によりリガンド結合領域 (LBD) の水分子と共存するスーパーアゴニスト構造について知見を得た。アンタゴニストについてはラクトン部の安定化とLBD内でのエキソメチレンの配置の最適化を念頭におき、IC₅₀ 7.4 pM (対10 nMの1) を実現するに至った。最後に、本研究を支えてくださった共同研究者の先生方、また大学院生、学生諸氏に深く感謝いたします。

