

# 26Q-am182

作用選択的なビタミン D リガンドに関する理論的研究

○元吉 沙也加<sup>1</sup>, 山岸 賢司<sup>2</sup>, 榎島 誠<sup>3</sup>, 山田 幸子<sup>2,3</sup>, 常盤 広明<sup>1,2,3</sup> ( <sup>1</sup>立教大理, <sup>2</sup>立教大極限生命情報研セ, <sup>3</sup>日本大医 )

【目的】ビタミン D 受容体 (VDR) はリガンド依存的に標的遺伝子の転写を制御し、血中 Ca 濃度調節作用および細胞分化誘導活性作用を誘導する核内受容体である。近年、細胞分化誘導活性作用の癌や免疫疾患治療への応用に向け、2つの作用を選択的に分離できる新規 VDR リガンドとして、天然型リガンド 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (1) の A 環において 19 位エチレン部位を削除した骨格構造をもつ 19-nor 誘導体 [1] が注目されている。本研究では、19-nor 誘導体が作用分離能を示す分子構造的メカニズムを明らかにするため、実験的 X 線結晶構造が得られていない 19-nor 誘導体/VDR 複合体に対し、その立体構造を Fragment MO 法 [2] により理論的に推定し、さらにリガンド-受容体間の相互作用エネルギー解析を行った。

【結果および考察】今回は 19-nor 誘導体 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D<sub>3</sub> (2) をターゲットとし、VDR との複合体に関して水素結合様式の異なる複数の構造を得た。各立体構造の違いがリガンド-受容体間の相互作用に与える影響について、天然型ビタミン D<sub>3</sub>/VDR 複合体との比較を行い、19-nor 誘導体が作用分離能をもつ要因を考察した。

Reference

- [1] K. L. Perlman, H. F. DeLuca, et al. Tetrahedron lett., (1990), 1823-4.
- [2] K. Kitaura, et al. Chem. Phys. Lett., (1999), 313, 701-706

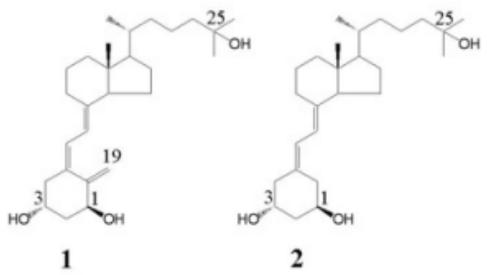


図 1. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1) および 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D<sub>3</sub> (2)