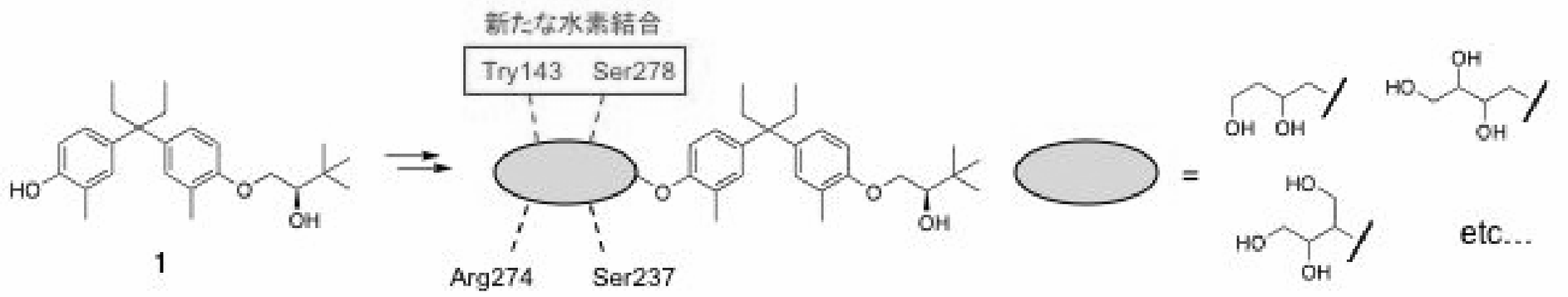
28TG-am03

水素結合救済型ノンセコ VDR リガンドの設計と合成

○高橋　健男[1], 出水　庸介[1], 佐藤　由紀子[1], 落合　鋭士[2], 堀江　恭平[2], 角田　真二[2], 上村　みどり[2], 奥田　晴宏[1], 栗原　正明[1]([1]国立衛研, [2]帝人ファーマ生医研)

【目的】我々はこれまでに、ノンセコ型 VDR リガンド LG190178 の 4 種異性体の 1 つである YR301[(*S*, *R*)体]が強い転写活性を持つこと [1)]、さらに VDR との複合体 X 線構造解析に成功し、その結合様式を明らかにしている [2)]。X 構造解析の結果より、YR301 は 2 つのアミノ酸残基(Tyr143, Ser278)と水素結合していないことが明らかとなった。今回、この 2 つのアミノ酸残基(Tyr143, Ser278)と水素結合を形成し VDR との親和性が高くなるようなノンセコ型 VDR リガンドを設計・合成し、転写活性を調べた。

【方法・結果】ビスフェノール誘導体 1 に対して、2 つのアミノ酸残基(Try143, Ser278)と水素結合を形成するような置換基を導入した。本発表ではこれらのリガンドの合成、および転写活性について報告する。



1) W. Hakamata, M. Kurihara, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 120-123.
2) S. Kakuta, *et al.*, *Acta Cryst.* **2008**, *F64*, 970-973.