

28TG-am04

LXXLL 配列を模倣した核内受容体-コアクチベーター相互作用阻害物質の創製
○三田 裕介¹, どの 孝介², 谷内出 友美¹, 宮地 弘幸³, 橋本 祐一¹, 石川 稔¹
(¹東大分生研, ²理研, ³岡大院医歯薬)

【目的】核内受容体の転写にはアゴニストの他に、核内受容体がコアクチベーターと相互作用することが必須であり、この際に核内受容体がコアクチベーター上の LXXLL (L:ロイシン、X:任意のアミノ酸) 配列を認識することが知られている。そこでこの LXXLL 配列を模倣した化合物をデザイン・合成することで、核内受容体-コアクチベーター相互作用阻害物質を創製することを目指した。

【方法】図に示した化合物をデザイン・合成し、ビタミン D 受容体 (VDR) において、TR-FRET および reporter gene assay を用いて阻害活性の評価を行った。

【結果と考察】合成した化合物はいずれの評価系においても阻害活性を示した。我々の知る限り、これは非ペプチド型 VDR-コアクチベーター相互作用阻害物質として初の報告であり、骨パジェット病への創薬展開が期待される。また阻害活性はアゴニスト濃度に依存せず、この事実はアゴニスト非競合的な機序での阻害活性発現を示唆している。さらに本化合物はエストロゲン受容体 ER α に対して阻害活性を持たず、VDR と ER α に関して選択性を持つことが示された。

