

29P-pm237

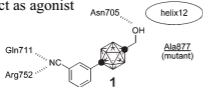
変異受容体にも有効な新規アンドロゲンアンタゴニストの創製

○山田 歩¹, 富田 景子², 長野 麻央², 藤井 晋也¹, 原山 尚², 太田 公規³, 遠藤 泰之³, 影近 弘之¹ (¹東京医歯大院疾患生命・生材研, ²徳島文理大香川葉, ³東北薬大薬)

【背景】アンドロゲン受容体 (AR) は前立腺癌の発症と進展に深く関与しており、前立腺癌の治療薬として AR アンタゴニストが臨床応用されている。しかし既存の AR アンタゴニストは、変異 AR を有する前立腺癌細胞に対しては無効またはアゴニストとして作用することが問題である。演者らは疎水性ホウ素クラスターであるカルボラン (C₂B₁₀H₁₂) を骨格に用いた AR アンタゴニスト **1** を創製したが、**1** も変異 AR を有する LNCaP 細胞にはアゴニスト活性を示した。そこで **1** の構造を基盤として、LNCaP 細胞に対してもアンタゴニスト活性を有する新規 AR アンタゴニストの創製を検討した。

【方法・結果】LNCaP 細胞が有する AR の変異部位近傍に位置するリガンド構造部位に嵩高い置換基を導入することで AR の活性化に必要な立体構造変化を阻害し、変異 AR に対してもアンタゴニスト活性を有する化合物の創製が可能であると考へた。置換基の導入方法として、水素結合能を持ち、かつ多彩な誘導体展開が可能なアミド構造を用い、種々の置換基を有するカルボランアミド化合物を設計、合成した。合成化合物の生理活性を、野性型 AR を有する SC-3 細胞および LNCaP 細胞に対する細胞増殖亢進/抑制活性で評価した結果、アミド基窒素原子上の置換基として芳香環を有する化合物において、上記 2 種の細胞に対するアンタゴニスト活性が見られた。

act as agonist



act as antagonist

