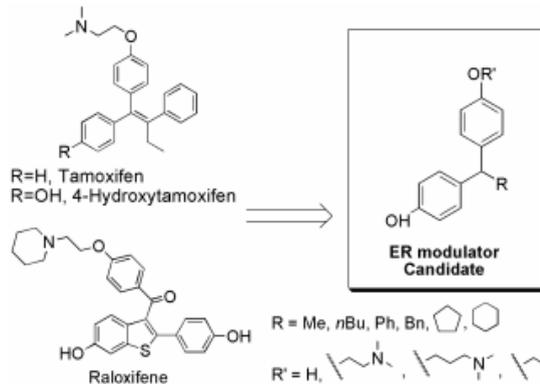


29TG-am10

ジフェニルメタン骨格を利用したエストロゲン受容体制御化合物の探索

○北尾 聡一郎¹, 小川 卓巳¹, 太田 公規¹, 猪股 浩平¹, 遠藤 泰之¹ (¹東北薬大)

【背景、目的】エストロゲン受容体(ER)は核内受容体の一種であり、女性生殖器の発達や機能維持の他、骨代謝制御など多様な作用を示す。ERをターゲットにした代表的なものに生体内ホルモンである17β-estradiol(E2)や、乳癌や骨粗鬆症治療薬として用いられているタモキシフェンやラロキシフェンが存在する。エストロゲン活性の発現には、フェノール性水酸基とその先に適度な疎水性部位が必須であり、アンタゴニスト活性には塩基性側鎖が重要である。そこでこれら条件を加味し、ジフェニルメタン誘導体をデザイン合成し、その構造活性相関について精査した。



【方法、結果】ジメトキシベンゾフェノンを出発物質として3段階を経てビスフェノール体へ誘導し、塩基性側鎖を導入することで種々の誘導体を合成した。続いて、ERへの競合結合試験ならびに、MCF-7細胞を用いた細胞増殖試験により生物活性を評価した。その結果、シクロペンタン環を有し、環状の塩基性側鎖を導入した誘導体で高いER親和性と強いアンタゴニスト活性を示した。本発表ではその他のアルキル置換基を導入した誘導体の活性についても併せて報告する。

