

# 29pmA-087

疎水性球状分子を骨格とする新規 PR アンタゴニストの創製

○竹内 由起<sup>1</sup>, 中野 英一<sup>1</sup>, 森 修一<sup>1</sup>, 藤井 晋也<sup>1</sup>, 棚谷 綾<sup>2</sup>, 影近 弘之<sup>1</sup> (1東京医歯大院 疾患生命, 2お茶大院理)

【目的】 プログステロン受容体 (PR) は、プロゲステロンの結合により女性生殖機能の制御を担い、そのリガンド分子は婦人科領域疾患に適応されている。しかし、臨床応用されている PR リガンドはステロイド骨格をもつ化合物に限られ、非ステロイド型 PR リガンドの創製が望まれている。本研究では、代表的な PR アンタゴニストである mifepristone をリード化合物として、その活性発現に重要な構造要素をステロイドと異なる骨格に導入することで、新規非ステロイド型アンタゴニストの創製を行った。高い活性を有する PR アンタゴニストの創製を目指すとともに、疎水性部位の違いがリガンド活性に与える影響を評価する。

【方法・結果】 新規非ステロイド型 PR リガンドの基本骨格として、疎水性ホウ素クラスターであるカルボランおよび、それと大きさや形状が類似したアダマンタンを設定した。これらの疎水性球状構造上に、mifepristone のアンタゴニスト活性に重要なステロイド骨格 11 位のアリール基と、PR 結合に重要な A 環部位に相当するシアノフェニル基を導入した化合物を設計、合成した。ヒト乳癌細胞株 T47D 細胞を用いたアルカリホスファターゼアッセイによって PR に対する活性を評価した結果、カルボラン誘導体 **1** およびアダマンタン誘導体 **2** 等に強い PR アンタゴニスト活性を見出した。

