

29K-am05S

2-メトキシエストラジオールをリード化合物とした新規疎水性骨格を有するチューブリン重合阻害剤の開発

○皆瀬 麻子¹, 太田 公規¹, 遠藤 泰之¹(¹東北薬大)

【背景・目的】生体内エストロゲンである 17β -エストラジオール(E2)が女性ホルモンとして女性生殖器の発達や機能維持、骨代謝制御などの作用を示すのに対し、その代謝物である2-メトキシエストラジオール(2-ME)の生理作用は E2 のそれとは大きく異なっている。なかでも抗腫瘍作用および血管新生作用が近年注目されており、これらを引き起こす主たるメカニズムとして微小管の構成タンパクであるチューブリンの重合阻害作用が明らかとなっている。

本研究では 2-ME の構造を基に、当研究室で見出されたカルボラン含有エストロゲン化合物である **BE120** を構造展開し、新たなチューブリン重合阻害剤の開発を目指した。

【方法・結果】**BE120** と 2-ME の構造を基に、下図の化合物をデザイン、合成し、その生物活性をエストロゲン受容体(ER)への結合試験、チューブリン重合阻害試験及び癌細胞を用いた細胞増殖抑制試験により評価した。合成した化合物の ER への親和性は顕著に低下し、いくつかの化合物に 2-ME に匹敵する抗腫瘍活性を見出した。

