

# 28L-pm03

含ケイ素抗エストロゲン様活性物質の創製

○梶田 大資<sup>1</sup>, 中村 雅陽<sup>1</sup>, 松本 洋太郎<sup>2</sup>, 橋本 祐一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東大院薬, <sup>2</sup>帝京大薬)

【目的】ケイ素は炭素と同じ第14族に属する原子である。炭素をケイ素に置換する効果として、結合距離・結合角の変化、脂溶性の向上、電気陰性度の違いにより、活性、選択性、体内動態などの変化・改善が期待される。そこで、本研究では閉経後ホルモン依存性乳がん治療薬創製を通して、ケイ素の導入が生物活性に及ぼす効果を検証する。

これまでの報告で、既知のステロイド硫酸エステル加水分解酵素 (STS) 阻害剤に硫黄を導入することで活性が向上した事例がある。発表者は、結合距離の変化に着目し、ケイ素を導入することでさらなる活性の向上が期待できると考えた。さらに、その代謝物がエストロゲン受容体 (ER)  $\alpha$  アンタゴニスト活性を示すように化合物をデザインすることで、非ステロイド型の新規二重阻害剤の創製を目指す。

【方法】合成した各化合物の STS 阻害活性及び ER $\alpha$  アンタゴニスト活性を評価する。そして、強い活性を示す化合物について、がん細胞増殖抑制効果を評価する。さらに、各化合物を計算化学で解析し、ケイ素の導入が生物活性に及ぼす影響を考察する。尚、活性評価方法の詳細については発表にて述べる。

【結果及び今後の展望】これまでの実験で、強い STS 阻害活性及び ER $\alpha$  アンタゴニスト活性を示す化合物を見出した。今後、各化合物についてがん細胞増殖抑制効果効果の検討、及び計算化学による解析を行う。



図1. 計算化学による結合距離の計算及び STS 阻害活性