

28S-am04S

硫黄含有複素環を用いた新規エストロゲン受容体リガンドの探索

○青砥 沙也加¹, 田口 史¹, 皆瀬 麻子¹, 太田 公規¹, 遠藤 泰之¹ (¹東北薬大)

【目的】生体内におけるエストロゲンの作用は、核内エストロゲン受容体(ER)に17 β -エストラジオール(E2)が結合することで発現される。当研究室で開発されたBE360は、球状二十面体ホウ素クラスターであるカルボランを疎水性骨格とするERリガンドであり、*in vitro*においてERアンタゴニスト活性及びパーシャルアゴニスト作用を示す。また、卵巣摘出(OVX)マウスを用いた*in vivo*試験において、子宮に対しほとんど作用することなく骨にのみアゴニスト作用を示したことから、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)であることが明らかとなっている。一方で、疎水性骨格を炭化水素骨格に置き換えることで活性が大きく変化することも明らかとなっていることから、リガンド-受容体間の結合安定化および作用発現において疎水性構造が極めて重要な因子であるということが分かっている。

【方法】疎水性構造が硫黄含有複素環である化合物1~6を合成し、ER α 結合試験ならびにエストロゲン依存的に増殖するヒト乳癌細胞を用いた細胞増殖試験によって活性を評価した。

【結果・考察】ER α 結合試験では、スルフィドを有する1, 4が受容体親和性を示したのに対し、2, 3, 5, 6はほとんど示さなかった。細胞増殖試験においては1, 4がともに細胞増殖促進作用を示したが、受容体親和性を示さなかった3においても細胞増殖促進作用が見られた。

