

21PO-am102

カルボランを疎水性骨格として有する核内受容体 LRH-1 機能制御剤の創製
○諸墨 樹¹, 森 修一¹, 影近 弘之¹ (¹東京医科歯科大学学生体材料工学研究所)

【背景と目的】核内受容体 Liver receptor homolog-1(LRH-1)は発生や発達に関わる様々な遺伝子の転写を制御し、成人期においては肝臓、脾臓、大腸などの働きを調節している。また最近、LRH-1 が乳がんや腸がんを含む悪性がんの増殖因子であることが明らかになった。2013年に Fletterick らは、LRH-1 の活性化構造とエストロゲン受容体 α (ER α)の活性型構造の相同性から、両受容体の不活型化構造も相同性を示すと仮定し、ER α のアンタゴニストである 4-Hydroxytamoxifen の構造をもとに LRH-1 インバーサアゴニスト活性を示す化合物 **1** を見いだした(*J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 19830.)。本研究では、より高活性な LRH-1 機能制御剤の創製を目的として、**1** をリード化合物として種々の誘導体を合成した。

【方法・結果】これまで我々は種々の核内受容体リガンドの創製研究において、疎水性部位にホウ素クラスターであるカルボランを導入することが有効であることを示してきた。そこで、化合物 **1** のビフェニル構造をフェニルカルボランに変換し、種々リンカー構造を介して二級アミンと連結した誘導体群 **2** を設計・合成した(Fig. 1)。化合物の活性は、LRH-1 の転写活性化能を評価するレポーター遺伝子アッセイおよび LRH-1 依存的に増殖する T47-D 細胞の増殖抑制アッセイによって評価した。その結果、リンカー構造としてピラゾールやアミドを持つカルボラン誘導体が LRH-1 の転写阻害活性を有することが示された。

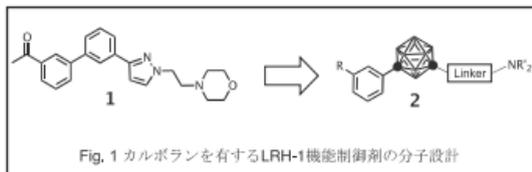


Fig. 1 カルボランを有するLRH-1機能制御剤の分子設計