

# ヒスチジン残基を標的とした共有結合型ビタミン D 誘導体の創製

薬学専攻 医薬分子化学研究室 吉澤 麻美

## 【論文内容の要旨】

共有結合型医薬品は古くから知られているものの、タンパク質との非特異的な共有結合形成によって、予期せぬ作用を引き起こす可能性が懸念されるため、その積極的な開発は少ない。一方、共有結合型化合物には作用持続時間の延長や活性の増強等の利点がある。この観点から、ビタミン D 受容体 (VDR) と共有結合を形成するビタミン D (VD) 誘導体が合成されているが、いずれもシステイン残基を修飾するものであり、システイン以外の残基と共有結合を形成するビタミン D 誘導体を創製することが出来れば、共有結合型リガンド設計の選択肢を拡大できる。その標的として、ヒスチジン残基のイミダゾール基が選択され、共有結合型ビタミン D 誘導体を見いだすことを目的としている。

まず、側鎖にエノン、インエノン、ジエノン構造を有する 4 種の VD 誘導体を合成し、アゴニスト活性試験及び VDR との共有結合実験を行ない、4 種が何れもアゴニストであること、及び、結合形成速度が最も速いのは、末端にメチル基を有するエノンであることを明らかにした。また、さらに VDR/リガンド複合体の X 線結晶構造解析から、エノン部またはイノン部が His301 と 1,4-共役付加により共有結合を形成していることも明らかにした。

次いで、エノン側鎖に芳香環を導入し活性の制御を試みた。その結果、導入したベンゼン環の *p*-位が無置換の場合はアゴニスト、*p*-位に比較的小さい置換基を持つ場合はパーシャルアゴニスト、芳香環が嵩高い場合はアンタゴニスト活性を示した。ESI-質量分析により、これらは何れも VDR と共有結合を形成することが明らかとなった。上記のアゴニストやパーシャルアゴニストとラット VDR-リガンド結合領域複合体の X 線結晶解析から、この場合も His301 と共有結合を形成することが示唆された。また、アリール基とヘリックス 11 上の Leu400 の立体反発が確認されたことから、ヘリックス 11 の不安定化がアゴニスト活性を抑制する原因であることも示唆された。

## 【審査結果の要旨】

本研究は、化合物のデザイン、合成、共有結合実験及びその活性評価という一貫性の高いものである。通常は用いられないヒスチジン残基がリガンドとの共有結合形成に用いることができることを実証したことは意義が深く、独創性が高い。さらに、研究の内容、また公開博士論文発表会での発表・質疑応答からも、博士(薬学)論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

平成 31 年 3 月  
(主査) 田村 修  
(副査) 岡本 巖  
(副査) 久保田高明