

22 位にアルキル基をもつ活性型ビタミン D 誘導体の合成と パーシャルアゴニズム/アンタゴニズムに関する 構造生物学的研究

薬学専攻 医薬分子化学研究室 穴見康昭

【論文内容の要旨】

従来、活性型ビタミン D である $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 の 22 位に *S* 配置で種々のアルキル基を導入すると、アゴニスト、パーシャルアゴニスト、アンタゴニスト活性を制御できることが見いだされていた。そこで、22 位に *R* 配置のアルキル基を有する誘導体の合成および生物評価を行い、さらにそれらのパーシャルアゴニズム/アンタゴニズム機構を明らかにするために、合成リガンドとビタミン D 受容体 (VDR) の相互作用を解析した。

22*R*-アルキルビタミン D 誘導体 10 種を設計・合成し、生物評価を行った結果、5 種のアンタゴニスト、4 種のパーシャルアゴニスト、および 1 種のアゴニストを取得した。この結果から 22 位へ *R* 配置でアルキル基を導入するとアンタゴニスト活性を示す傾向があること、及びアゴニスト活性は水酸基を有する側鎖末端の構造に依存するという知見を得た。合成リガンドと VDR-リガンド結合領域 (VDR-LBD) との共結晶化を行った結果、アゴニスト 1 種とパーシャルアゴニスト 1 種で共結晶の結晶構造を解析できた。そのうち、パーシャルアゴニストと VDR-LBD 複合体の結晶構造は、VDR-LBD に 2 種の配座で結合しており、パーシャルアゴニズムは、アゴニスト結合型配座とアンタゴニスト結合型配座の比で説明できることが示された。

さらに、共結晶化が難しい VDR-LBD/アンタゴニスト複合体の構造を得るために、溶液中の構造を解析できる X 線小角散乱解析を行った。これと分子動力学計算を組み合わせることで、信頼性の高いアンタゴニスト結合構造を得た。この構造はアンタゴニズムを説明できるものである。さらに、リガンドが結合していないアポ VDR-LBD の構造も示した。

【審査結果の要旨】

本研究は、化合物の合成、生物活性評価およびその活性発現機構を明らかにするという一貫性の高い研究であり、核内受容体を標的とする創薬研究に基盤を与えるものである。研究の内容、また公開審査会での発表・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 27 年 3 月

(主査) 田村 修

(副査) 秋澤 宏行

(副査) 久保田高明