

核内受容体のケミカルバイオロジー

キーワード： 核内受容体 リガンド分子設計 創薬 アンドロゲンアンタゴニスト

人間文化創成科学研究科自然・応用科学系 専門分野 創薬化学 棚谷 綾

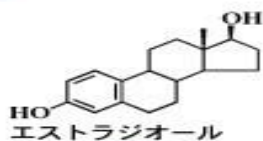
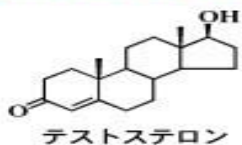
E-mail: tanatani.aya@ocha.ac.jp URL: <http://www.sci.ocha.ac.jp/chemHP/tanataniHP/index.html> TEL:5978-2716

核内受容体は、ステロイドホルモンや脂溶性ビタミン等の脂溶性低分子化合物が結合して初めて特異的遺伝子発現の制御を行うリガンド依存的転写因子であり、分化、発生、代謝などの重要な生命現象を厳密に調節している。核内受容体の機能は、癌、骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化など様々な疾患の発症と治療に密接に関わっており、薬剤開発の重要な分子標的と考えられてる。本研究では、核内受容体のリガンド依存的構造転換に基づいた「核内受容体活性制御仮説」を提唱し、本仮説の検証と新たな核内受容体リガンド分子設計を行っている。本年度は、以下の研究を行っている。1)新規アンドロゲンアンタゴニストの創製本研究者が報告したアンドロゲンアンタゴニストISOPの構造を展開して、新規骨格を有するアンタゴニストPYROPを得た。本化合物はある種の変異アンドロゲン受容体にも有効である。2)新規プロゲステロンアンタゴニストの創製サリドマイドの構造をテンプレートとするリガンド創製研究により、非ステロイド骨格をもつ新規プロゲステロン誘導体を創製した。

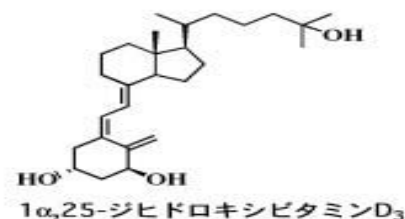
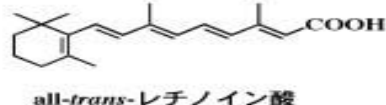
核内受容体を分子標的とした医薬化学研究

核内受容体は、リガンド依存的転写因子であり、分化、発生、代謝などの重要な生命現象を厳密に調節している。本研究では、核内受容体のリガンド依存的構造転換に基づいた「核内受容体活性制御仮説」を提唱し、本仮説の検証と新たな核内受容体リガンド分子設計を行っている。

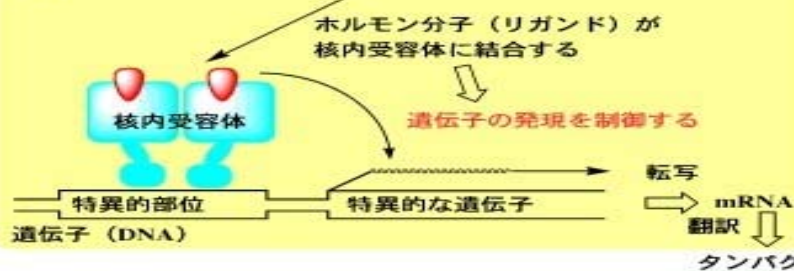
ステロイドホルモン



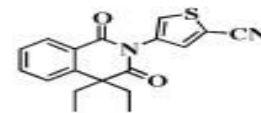
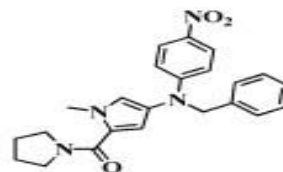
活性型ビタミン



【核】



開発した合成リガンドの例



開発した合成リガンドの例