

## 論文要旨

学位論文題目 「ビタミン D およびアンドロゲン核内受容体の新規機能制御剤の創製研究」

氏名 数井優子

核内受容体は、リガンド依存的転写因子であり、内因性リガンドであるステロイドホルモン、ビタミン A やビタミン D などの脂溶性シグナル分子の機能を担い、発生、代謝、免疫機能、恒常性など、生命維持の根幹に係わる遺伝子転写を制御している。多くの核内受容体とそのリガンドが、がん、代謝疾患、自己免疫疾患などの病気の発症や治療に深く関係していることが示されており、これらの疾患治療薬開発の重要な分子標的と考えられている。本研究では、核内受容体のうち、ビタミン D 受容体及びアンドロゲン受容体に焦点を合わせ、これらの受容体の機能を制御する新規化合物の創製を行った。

第2章では、リトコール酸を基盤としたビタミン D 受容体(VDR)のリガンドを創製した。これまでに VDR リガンドとして開発された化合物のほとんどは天然リガンドである活性型ビタミン D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) と同じセコステロイド骨格を持っている。セコステロイド骨格は合成が煩雑で、化学的安定性に乏しい物が多く扱いにくいなどの欠点があり、それがビタミン D の医薬応用を狭めているとも考えられ、非セコステロイド型 VDR リガンドの開発が望まれている。

本研究では、2002 年に槇島らにより第二の内因性 VDR リガンドとして同定された二次胆汁酸であるリトコール酸 (LCA、Fig.1) をベースに、より高活性な新規誘導体を創製することを目指した。LCA の VDR アゴニストとしての活性は VD<sub>3</sub> と比べると遥かに弱い。リトコール酸と VDR との複合体の結晶構造をもとに、リトコール酸 3 位及び側鎖を修飾した誘導体を設計、合成し、HL-60 細胞の分化誘導試験を用いてビタミン D 活性を評価した。LCA の 3 位誘導体については、窒素官能基の導入を試みた。合成した含窒素誘導体のうち、3-スルホンアミド誘導体が HL-60 細胞の分化誘導活性を有していた。その活性は、対応する酸素官能基 (スルホンエステル基) をもつ化合物よりも低かったものの、LCA よりは高い活性を有していた。スルホンアミド結合はスルホンエステル基と比べると化学的に安定であり、本化合物をもとに構造最適化することで、より高活性な非セコステロイド型のビタミン D 誘導体の開発が可能であると考えている。

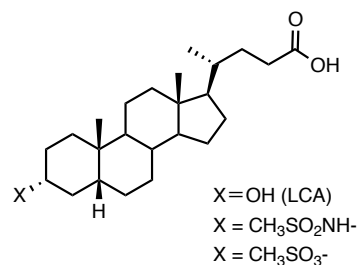


Fig.1 リトコール酸 と 3 位誘導体の構造

第3章及び第4章では、アンドロゲン受容体 (AR) のリガンドの創製を行った。AR のアンタゴニストは前立腺癌治療薬として用いられており、これまでにステロイド骨格を持つもの及び非ステロイド型の多くの誘導体が創製され、臨床応用されている。しかし、既存の AR アンタゴニストは、長期

の治療により、薬剤耐性もしくは癌の増悪化（去勢抵抗性前立腺癌；CRPC）を引き起こすことが問題となっており、CRPC に対して有効な AR アンタゴニストの開発が望まれている。

第3章ではカルボランを疎水性骨格とする AR アンタゴニストとしてジアリールカルボラン誘導体類 (Fig.2) を設計、その AR アンタゴニストとしての活性を評価した。 $p$ -カルボランに対して Ullmann 型カップリング反応により芳香環を導入することで種々の誘導体を合成した。今回合成した化合物には AR に対し高い活性を示す化合物は得られなかったが、アゴニスト活性とアンタゴニスト活性の両方を示す興味深い化合物を得た。本研究で得られた構造情報をもとに、今後はさらに活性の高い化合物の設計、合成を行うとともに、詳細な機能解析を行いたいと考えている。

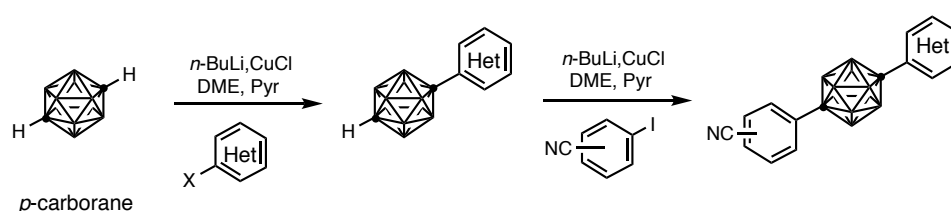


Fig.2 ジアリールカルボラン誘導体の構造と合成スキーム

第4章では、クルクミンの構造要素を基盤として設計したフェノキシフェノール骨格を有する化合物を設計、合成した。所属研究室の先行研究で得られた化合物をもとに、様々な置換位置異性体、 $N$ アルキルアミド誘導体、スルホンアミド誘導体を系統的に合成した。活性評価の結果、化合物 **4-71** 及び **4-73** (Fig.3) などの化合物が、AR 依存的に増殖する SC-3 細胞の増殖抑制能を示すことがわかった。これらの化合物は臨床で問題となっている変異 AR を持つ LNCaP 細胞や 22Rv1 細胞に対しても増殖抑制能を持つ。一方で、AR 非依存的に増殖する PC-3 細胞の増殖も抑制することから、AR を介さない作用を持つ可能性も示された。

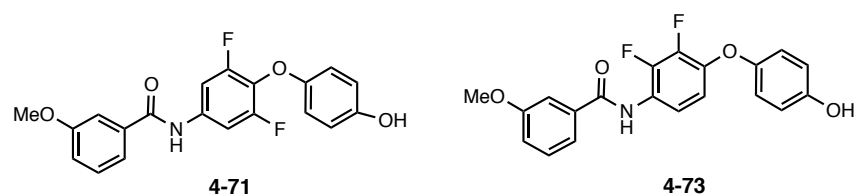


Fig.3 AR アンタゴニスト活性を有する化合物 **4-71** 及び **4-73** の構造

以上、本研究では、ビタミン D 受容体及びアンドロゲン受容体の機能制御剤を設計、合成した。その結果、新規構造を有する VDR アゴニストや AR アンタゴニストを見出すとともに構造相関に関する知見を得た。特に AR アンタゴニストである化合物 **4-71** 及び **4-73** は、臨床問題となっている変異 AR に対してもアンタゴニストとして働くことから、さらなる構造展開や詳細な解析により、臨床応用可能な化合物へと展開できると考えている。