

組織および遺伝子選択的活性を持つ 新規ビタミンD受容体モジュレーター(SVDRM)の開発

医学部 教授 榎島 誠 元客員教授、東京医科歯科大学名誉教授 山田 幸子 立教大学教授 常盤広明

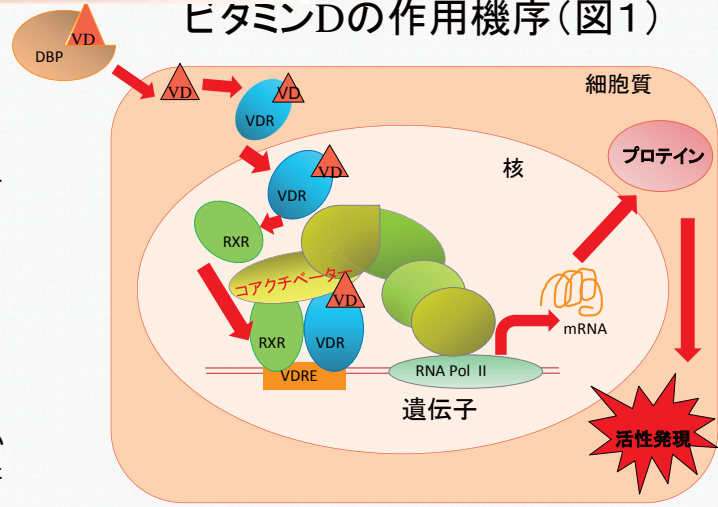
目的・背景・抄録

*活性型ビタミンD3 (VD)は、ビタミンD受容体 (VDR)を介して、生体のカルシウム・リン代謝を調節している。VDの欠乏はくる病や骨軟化症、二次性副甲状腺機能亢進症などを引き起こす。VDやその誘導体はこれらの病気や骨粗鬆症の治療薬として用いられている。また、VDには、悪性腫瘍の増殖抑制・分化誘導作用、免疫調節・抗炎症作用、自然免疫増強作用、心血管機能維持・代謝調節作用も報告されている。これらの症状へのVD製剤の適応は、血中カルシウム上昇作用により多くは阻まれているが、唯一、乾癬の治療薬として外用薬が臨床応用されている。

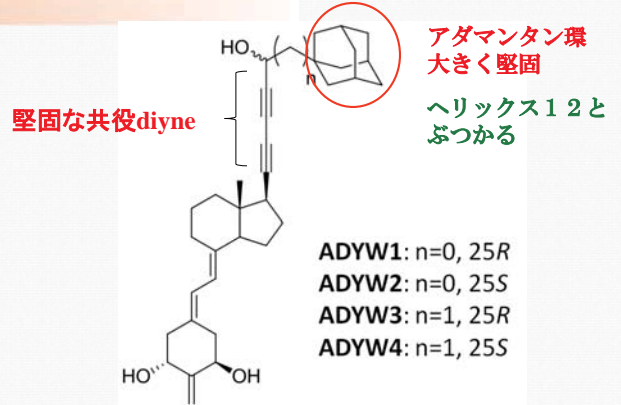
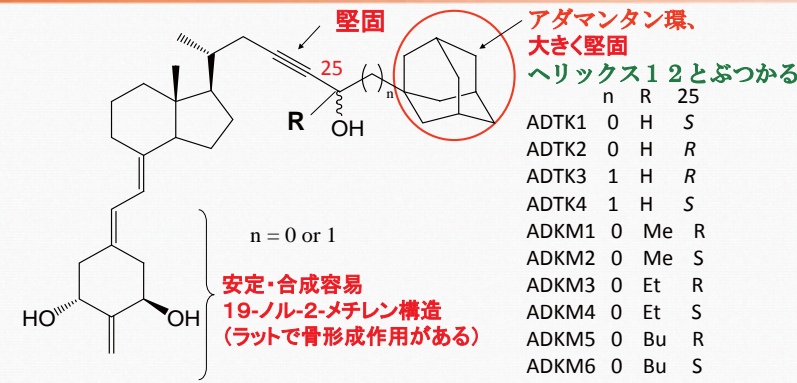
*従来知られている活性型ビタミンD製剤は、体内動態の特徴を利用して、その作用選択性を出し、臨床応用されている。その為、その医薬応用には制限があった。

*VDRは核内受容体の一種であり、その作用機序には共通点が多い(図1)。その作用発現にはヘリックス12(H12:活性化機能2:AF2)が重要な役割を果たしている。H12が活性の位置にあれば、遺伝子の活性化が起こり、不活性の位置にあると、遺伝子は不活性化する。

抄録: 今回、我々は、H12と相互作用し、VDRを活性型と不活性型の平衡状態にし、組織選択的に機能できる化合物(ADTK1-4, ADKM1-6, およびADYW1-4) (図2)を設計合成した。生物活性検討の結果、本化合物群が遺伝子発現を組織レベルで制御し、選択性を演出していると考えられた(表1)。ADTK1のin vivoの血中カルシウム上昇作用検討も有効な結果を示した(図4)。(共同研究者: 日本大学 石澤通康; 立教大学 工藤健、渡會友祐、前川和樹; スペイン サンティアゴ・デ・コンポステーラ大学 Antonio Mouraño)

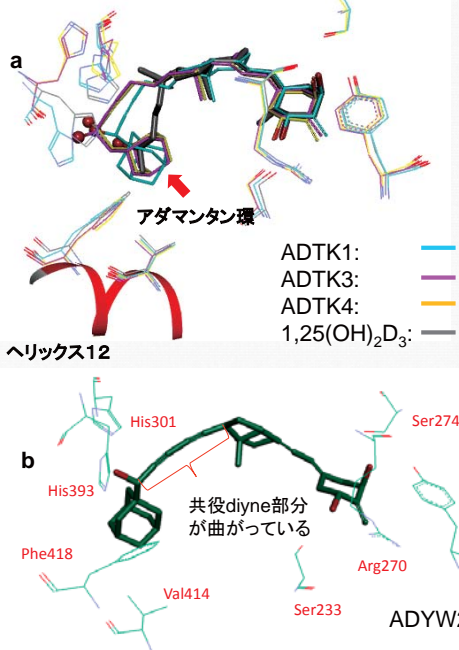


化合物(図2)



結果・まとめ

X線結晶構造(図3)



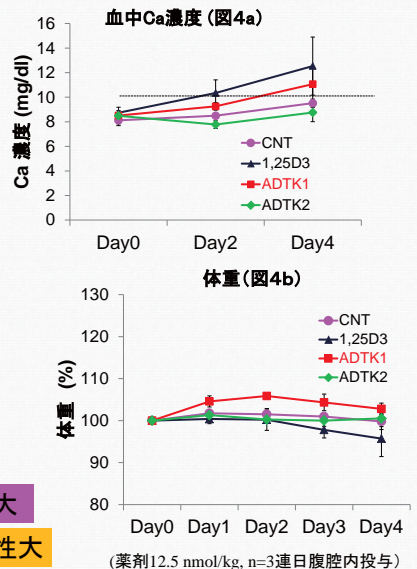
Cyp24A1遺伝子発現の組織選択性(表1)

(Heck293細胞を100 nMのサンプルで24時間処理し、遺伝子の発現を検出した)

	HEK293 腎臓	SW480 小腸	MG63 骨	THP1 骨髄	U937 骨髄	HaCaT 皮膚	A549 肺
1,25D ₃	100	100	100	100	100	100	100
ADTK1	100	50	50	70	90	30	36
ADTK2	15	32	5	1	1	22	21
ADTK3	45	19	51	27	53	13	24
ADTK4	30	14	43	18	49	11	17Z
ADKM1	35	17	28	46	51	49	64
ADKM2	33	44	63	90	78	85	109
ADKM3	23	26	36	52	54	53	95
ADKM4	93	124	73	98	86	92	136
ADKM5	10	14	14	22	22	26	73
ADKM6	61	72	53	82	78	72	84
ADYW1	<1	4	<1	<1	<1	<1	19
ADYW2	15	35	15	23	21	19	55
ADYW3	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1
ADYW4	<1	3	2	2	2	1	7

活性大
選択性大

In vivoマウス血中Ca上昇解析 ADTK1,2及び1,25(OH)₂D₃(図4)



応用分野・用途

- 骨粗鬆症に対する治療
- 悪性新生物(骨髄性白血病、乳癌、前立腺癌、大腸癌など)の予防・治療
- 免疫調節作用(自己免疫・炎症性疾患の治療)、自然免疫増強作用(抗結核作用)
- 心臓血管・代謝疾患(動脈硬化性疾患、肥満、糖尿病、脂肪肝)の予防・治療