

第 49 回松本歯科大学大学院セミナーのお知らせ

日時： 10月30日(木) 午後5時より

場所： 実習館2階総合歯科医学研究所セミナールーム

演者： 清水 正人 先生
(東京医科歯科大学疾患生命科学研究所 教授)

タイトル： **ビタミンD誘導体から骨疾患治療薬の創製：レセプター構造を基盤とした創薬分子デザイン**

約30年前に1,25-ジヒドロキシビタミンD₃がビタミンDの活性型の本体として同定された後、その代謝経路や生物作用発現機序が次々に明らかにされてきた。Ca代謝調節作用の他に腫瘍細胞の分化誘導作用が新たに発見され、ビタミンD構造を基盤とした創薬研究は、ビタミンD代謝異常に伴う疾患治療薬からCa作用からの分離を目指した癌や自己免疫疾患治療薬の開発へと広範なアプローチが始まっている。

我々は、組織・細胞選択的に作用する合成ビタミンD誘導体の開発を目的に研究を行っている。ビタミンDは抗くる病因子として発見され、骨代謝に重要なホルモンであることから、我々はビタミンD誘導体から理想的な骨治療薬を誕生させるために挑戦している。構造及び活性特異性のある19-ノルビタミンDをリード化合物として、ビタミンDレセプター(VDR)に対する結合親和性およびコンピュータ上でVDRとのドッキングモデルを指標にしながら創薬分子のデザインおよび合成を行った。合成した化合物について、COS7細胞中での転写活性化能、HL-60による細胞の分化誘導活性あるいはMG63細胞を用いた生物活性評価を行った。今回、興味深い活性を持つ誘導体に関して、VDRリガンド結合ポケットを構成するアミノ酸残基をアラニンに変えた変異VDRを用いて、構造と活性との相関に言及した。また骨粗鬆症や先天性くる病等をターゲットとした骨疾患治療薬にも焦点をあて、我々の治療薬開発の取り組み方と現在まで得られている結果について概説したい。

大学院歯学独立研究科長 小澤 英浩
硬組織疾患制御再建学 宇田川 信之