

ビタミン D 受容体に対する PROTAC の開発研究

(東農工大院工¹・富山県大院工²)

○堤 梨乃¹・坂本 良太¹・岡本 侑樹²・安田 佳織²・榎 利之²・長澤 和夫¹

Synthetic studies of PROTAC for vitamin D receptor

(¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Toyama Prefectural University) ○Rino Tsutsumi,¹ Ryota Sakamoto,¹ Yuki Okamoto,² Kaori Yasuda,² Toshiyuki Sakaki,² Kazuo Nagasawa¹

The vitamin D receptor (VDR) mediates diverse physiological functions through binding to 1,25D₃ (**1**), and its overexpression has been implicated in the pathogenesis of autoimmune diseases, making it a potential therapeutic target. In this study, we explored a PROTAC-based protein degradation strategy targeting VDR. Compounds **3-5** were designed and synthesized, and their biological evaluation revealed that all compounds retained VDR binding affinity. Notably, compound **4** exhibited pronounced VDR degradation activity.

Keywords : PROTAC; Nuclear Receptor; Vitamin D; VDR, E3 Ligase

【目的】ビタミン D 受容体 (VDR) は、1,25D₃ (**1**) との結合を介して多様な生理機能を担っている。一方、*Vdr* プロモーター多型に伴う VDR の過剰発現は、T 細胞依存性炎症を増強し、自己免疫状態を悪化させることが報告されている¹⁾。従って VDR は、当該自己免疫疾患に対する有望な分子標的である。PROTAC (proteolysis targeting chimera) は、標的タンパク質結合リガンドに E3 リガーゼリガンドを連結することで、プロテアソーム分解を誘導する分子であり、過剰発現タンパク質を時空間的に制御可能な新規創薬戦略である。本研究では、VDR の分解を目的とし、**1** に pomalidomide を導入した VDR-PROTAC の創製を検討した。

【実験・結果】**1** の 1, 3, 25 位の水酸基は、水素結合を介した VDR との相互作用に必須である²⁾。そこで **1** の 2β 位にリンカーを介して、E3 リガーゼリガンド pomalidomide を導入することとした。**2** の 2β 位水酸基に、鎖長の異なるリンカーを有する **3-5** を合成した (Fig 1)。**3-5** について、分割型ルシフェラーゼアッセイにより VDR 結合能を確認した³⁾。そこでこれらについて VDR 分解能を検討したところ、**4** が顕著な VDR 分解活性を示すことを見出した (Fig 2)。

【参考文献】1) G.F. Lahore and R. Holmdahl *et al.*, *PNAS*, **2020**, *117*, 24986-24997; 2) D. Moras *et al.*, *Mol. Cell*, **2000**, *5*, 173-179; 3) T. Sakaki *et al.*, *Vitamins (Japan)*, **2017**, *91*, 165-172.

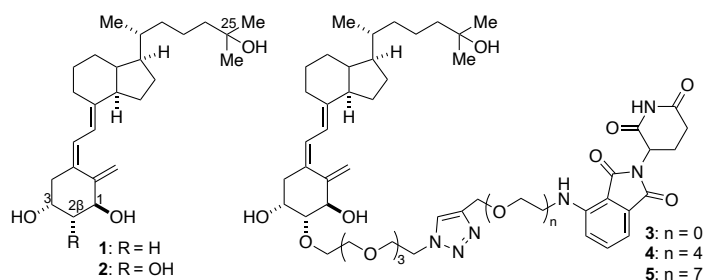


Figure 1. Structures of 1,25D₃ (**1**) and VDR-PROTAC **3-5**.

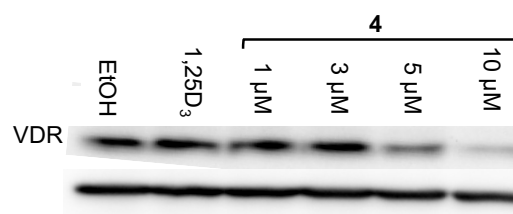


Figure 2. Dose-dependent degradation by VDR-PROTAC **4**.