

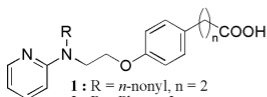
26G-pm02

糖尿病治療薬を志向した GPR120 選択的アゴニストの創製

○猪狩 聡¹, 鈴木 孝禎¹, 平澤 明², 畑 美絵³, 中川 秀彦¹, 石黒 正路⁴, 辻本 豪三², 宮田 直樹¹ (¹名市大院薬, ²京大院薬, ³科学技術振興機構, ⁴新潟薬大応用生命科学)

【目的】GPR120、GPR40 は α -リノレン酸(α -LA)などの長鎖不飽和脂肪酸をリガンドとする G タンパク質共役型受容体であり、類似する薬理特性を持っている。GPR120 は腸管内分泌細胞に存在し、脂肪酸の刺激により glucagon-like peptide-1 を介した血糖値依存的なインスリンの分泌を促す。また、GPR120 の活性化は血中脂質の低下、膵 β 細胞の保護や摂食障害にも関係していることから、GPR120 選択的アゴニストは GPR120 の機能解明のためのバイオプローブとしてだけでなく、副作用の少ない新規糖尿病治療薬、抗肥満薬として期待されている。これまでに数多くの GPR40 アゴニストが報告されているが、GPR120 アゴニストについての報告は少なく、GPR120 選択的アゴニストに関しては報告例が皆無である。そこで、我々は GPR120 選択的アゴニストの創製を目指し、本研究に着手した。

【方法・結果】我々はこれまで、核内受容体である PPAR アゴニストの創製を行ってきた。PPAR γ アゴニストである troglitazone、ciglitazone の GPR120 アゴニスト活性が報告されていたことから、まず、我々が見出した PPAR アゴニスト **1** およびその誘導体のスクリーニングを行った。その結果、弱い GPR120 および GPR40 アゴニスト活性



- 1: R = n-nonyl, n = 2
- 2: R = Ph, n = 2
- 3: R = Ph, n = 3

をもつ化合物 **2** を見出した。さらに、GPR120、GPR40 のホモロジーモデルを基にしたドラッグデザインにより、化合物 **3** を設計、合成した。GPR120 および GPR40 のアゴニスト活性は FLIPR を用いた細胞内 $[Ca^{2+}]$ の測定により調べたところ、 α -LA よりも高い GPR120 アゴニスト活性、選択性を示した。

【文献】 Suzuki, T. Igari, S. *et al. J. Med. Chem.*, 2008, DOI: 10.1021/jm800970b