

# 29P-pm238

## 新規低脂溶性 RAR $\beta$ 選択的アゴニストの創製研究

○大澤 史宜<sup>1</sup>, 山田 翔也<sup>1</sup>, 山本 篤毅<sup>1</sup>, 深井 良祐<sup>1</sup>, 鄭 霞曉<sup>1</sup>, 槇島 誠<sup>2</sup>, 杉本 幸雄<sup>1</sup>, 田井 章博<sup>3</sup>, 加来田 博貴<sup>1</sup> (岡山大院医歯薬, <sup>2</sup>日本大医, <sup>3</sup>県立広島大生命環境)

【目的】RAR (Retinoic Acid Receptor)  $\beta$ は、核内受容体の一種である RAR のサブタイプの一つである。そのアゴニストは、細胞増殖抑制作用、アポトーシス誘導作用、制癌作用など、抗癌薬として興味をもたれている。演者らは、既存の RAR $\beta$  アゴニストの脂溶性の高さを問題視し、低脂溶性 RAR $\beta$  選択的アゴニストの創製を目的に本研究を行った。

【方法】RAR アゴニストは、その分子構造を脂溶性部位、酸性部位、リンカー部位に分けることができる。演者らは、脂溶性部位に極性基であるアルコキシ基を、酸性部位に含窒素芳香環などを導入することでその脂溶性低減を図った。デザインした化合物を合成し、*in vitro* において RAR アゴニスト活性について COS-1 細胞を用いたレポータージーンアッセイにより評価した。

【結果・考察】合成した化合物のほとんどが RAR $\beta$  選択性を示し、本骨格により RAR $\beta$  選択性を獲得することが可能であると示唆された。その中でも、脂溶性を大幅に低減するためヒドロキサム酸構造を酸性部位に導入した化合物 **1** は、RAR $\beta$  アゴニスト活性とともに優れた RAR $\beta$  選択性を示した。また、化合物 **2** に高い RAR $\beta$  アゴニスト活性および RAR $\alpha$ 、 $\gamma$  パーシャルアゴニスト活性を見出した。本会では、細胞増殖抑制能、アポトーシス誘導能のほか、開発化合物の血中濃度測定など *in vivo* における評価も含めて発表する予定である。

