

# 31Y-am07

疎水性部位アルコキシ基の変換による新規 RXR パーシャルアゴニストの創出  
森下 健一<sup>1</sup>, 〇川田 浩平<sup>1</sup>, 大澤 史宜<sup>1,2</sup>, 山田 翔也<sup>1</sup>, 大田 由衣<sup>1</sup>,  
中山 真理子<sup>1</sup>, 深井 良祐<sup>1</sup>, 篠崎 亮介<sup>1</sup>, 加来田 博貴<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岡山大院医歯薬, <sup>2</sup>理化学研)

【背景・目的】我々は, RXR パーシャルアゴニストである CBt-TMN(**1**;  $E_{max} = 68\%$ ,  $EC_{50} = 488$  nM)が RXR フルアゴニストにみられる血中トリグリセリド値の上昇などの副作用を回避しつつ 1 型 2 型糖尿病モデルマウスにおいて血糖降下作用を示すことを見出した. しかし, **1** にみられる薬理作用が RXR パーシャルアゴニストに一般的なのか, またパーシャルアゴニスト活性と所望の薬効との相関に興味を持たれた. さらに, PPAR/RXR や LXR/RXR などのヘテロダイマーは, RXR アゴニスト単独でも活性化されるが(パーミッシブ機構), RXR アゴニストの構造の違いによりヘテロダイマーの活性化に差異が生じる報告もあることから, **1** とは異なる分子構造の新規 RXR パーシャルアゴニスト創出に興味を持ち, 本研究を行った.

【結果】我々は RXR フルアゴニスト NEt-3IP(**2a**;  $R^1 = OiPr$ ,  $R^2 = iPr$ )の疎水性部位におけるアルコキシ基を種々変換すると RXR アゴニスト活性を調整できることを見出している. そこで, **2a** および **2a** に比べ低活性の **2b**( $R^1 = iPr$ ,  $R^2 = OiPr$ )のアルコキシ基を種々変換することで, RXR パーシャルアゴニストが創出できるのではないかと仮説のもと研究を行った. その結果, **2a** のアルコキシ基をメトキシエトキシ基に変換した **2c**( $R^1 = OCH_2CH_2OMe$ ,  $R^2 = iPr$ ) ( $E_{max} = 78\%$ ,  $EC_{50} = 555$  nM), また **2b** のアルコキシ基をイソブトキシ基に変換した **2d**( $R^1 = iPr$ ,  $R^2 = OiBu$ )に RXR パーシャルアゴニスト活性( $E_{max} = 62\%$ ,  $EC_{50} = 560$  nM)を見出した. これらの化合物は, 既存の RXR パーシャルアゴニストと異なる分子構造であるため, ヘテロダイマー活性化能についても興味を持たれる. 当日はこの結果も含めて発表する.

