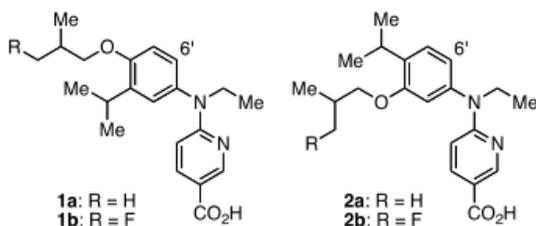


29V-am04S

アルコキシ基を有するレチノイド X 受容体アゴニストの位置異性体間における体内動態差の解明とその応用

○小林 俊貴¹, 古沢 優貴¹, 山田 翔也^{1,2}, 平野 裕之³, 竹中 文章¹, 明日 卓¹, 佐々木 崇了¹, 松浦 栄次¹, 田井 章博⁴, 加来田 博貴¹ (¹岡山大学院医歯薬, ²日本学術振興会, ³住友重機械, ⁴県立広島大生命環境)

【背景・目的】レチノイド X 受容体 (RXR) アゴニストは 2 型糖尿病やアルツハイマー病などに有効とされるものの, 血中トリグリセリド上昇, 甲状腺機能低下などの副作用が課題であった. そのような中, 我々は RXR パーシャルアゴニスト **1a**



(NET-41B: E_{\max} = 55%, EC_{50} = 169 nM) が経口投与で高い血中移行性 (30 mg/kg *p.o.*, AUC = 9.07 hr · mg/L) に加え, 上記副作用を回避しつつ 2 型糖尿病モデルマウスでの治療効果を示すことを見出した. しかし **1a** の位置異性体である RXR フルアゴニスト **2a** (NET-31B: E_{\max} = 114%, EC_{50} = 0.58 nM) の AUC は 30 mg/kg *p.o.* で 0.48 hr · mg/L と極めて低い. このように両異性体間での血中移行性が大きく異なることから, 本研究ではその原因の解明, それに基づく動態を改善した新規化合物の創出を目指した.

【方法および結果】メタノールから再結晶した **1a** と **2a** のエタノール 10% 生理食塩水での溶解性を比較したところ, **1a** が **2a** に比べ 1.5 倍高かった. **1a** の融点は **2a** と比較して 30 °C 程低く, 分子間力の差がその一因と考えられる. つぎに, 体内挙動を比較する目的で, イソプトキシ基の H 原子 1 つを ¹⁸F に変換した PET プローブ **1b**, **2b** を合成し, 体内分布と排泄を追跡した. 化合物 **1b** については, 腸肝循環が確認され, これによる安定な血中移行が示唆された. 化合物 **2a** の 6' 位は容易にヨウ素化されることから, この反応を代謝反応のモデルとして **1a** と **2a** を比較したところ, **2a** が **1a** より高い反応性を示した. 発表では得られた情報に基づく, 体内動態の改善を指向し創出した新規化合物についても報告する.