

23T-am02

Hit-to-lead approach から得られた Farnesoid X receptor (FXR) アンタゴニストの創出と、脂肪細胞分化抑制作用

○増田 有沙¹, 山下 ユキコ², 井口 裕介², 藤森 功³, 合田 圭吾⁴, 手納 直規¹ (¹広島国際大薬, ²広島国際大薬, ³大阪薬大, ⁴関西分子設計研究会)

Farnesoid X receptor (FXR) は胆汁酸を内因性リガンドに持つ核内受容体であり、肝臓において胆汁酸の合成、代謝、輸送に関連する遺伝子発現を調節することで、脂質異常症や糖尿病やがんなど様々な疾病に関与していることが知られている。事実、FXR アンタゴニストである guggulsterone は 3T3-L1 cell において脂肪細胞の分化抑制作用やアポトーシス誘導作用があることが報告されており、FXR アンタゴニストは脂質異常症の治療薬としての応用が期待されている

当研究室が有する化合物ライブラリーの中から、FXR 阻害活性を持つ化合物としてベンゾイミダゾール scaffold を持つヒット化合物が得られた。そのヒット化合物の骨格を基に、構造活性相関を検討した結果、化合物 1 が TR-FRET binding assay と luciferase assay 共に FXR に対して強力な拮抗作用を示した。

加えて、その他の核内受容体への親和性、FXR の下流の遺伝子発現、脂肪分化抑制作用についても報告する。

