

31-1091 W20-6

PPAR を標的とする高度不飽和脂肪酸配座固定アナログの設計と合成

伊藤 俊将¹, ○山之上 裕¹, 山本 恵子¹, 阿部 大二朗^{1,2}, 清水 正人², 山田 幸子^{1,2} (¹東京医歯大・生材研,²東京医歯大・疾患生命研)

【目的】 遺伝子転写調節因子である PPAR は生活習慣病治療の標的分子として注目されている。PPAR γ の活性化は脂肪細胞の分化を促進し、インスリン感受性を高めることから 2 型糖尿病に有効である。PPAR α の活性化は脂質の異化代謝を促進することから高脂血症などの循環器系疾患に有効である。本研究は PPAR を標的とする新しいタイプのリガンドの設計と合成を目的とする。

【方法】 我々はすでに 4-OH DHA が PPAR γ を強く活性化すること、そして 5 位付近の共役二重結合が重要であることを報告した。そこで、共役二重結合の配座を固定することで活性が増強するものと考え、新しい PPAR リガンドの開発を目指した。高度不飽和脂肪酸に由来する尾部 RCH₂ とクマル酸を基本骨格とした配座固定頭部を結合させた DHA 誘導体を設計した。合成は EPA を出発原料として行った。得られた誘導体の PPAR 標的遺伝子転写活性をルシフェラーゼアッセイ法により評価した。

【結果・考察】 合成した高度不飽和脂肪酸誘導体はいずれも PPAR α を活性化させた。特に *m*-クマル酸誘導体と結合させた脂肪酸アナログは強い PPAR α 選択性を示した。

