

29U-am06

新規PPAR γ アンタゴニストの設計と合成並びに生物活性

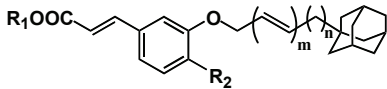
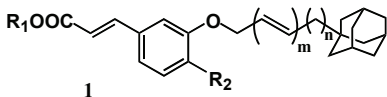
○稲葉 有香^{1,2}, 五十嵐 美晴^{1,2}, 山之上 裕^{1,2}, 岡崎 康司³, 山本 恵子¹ (¹東京医歯大・生材研, ²東京医歯大・疾患生命研, ³埼玉医大・ゲノム医学研セ)

[目的] PPAR γ のアンタゴニストが、2型糖尿病に有効であることが報告されている。

本研究は、PPAR γ リガンド結合領域(LBD)のX線結晶構造に基づいて、PPAR γ アンタゴニスト候補化合物を設計し、合成し、生物活性を検討することを目的とする。

[方法] PPAR γ -LBDのX線結晶構造に基づき、アンタゴニスト候補化合物1, 2を設計した。ヒドロキシケイ皮酸類とアダマンタン環を持つ化合物を出発原料として用い、Williamson エーテル合成法や光延反応を鍵反応として合成した。合成化合物のPPAR γ を介する遺伝子転写活性並びにアンタゴニスト活性をルシフェラーゼアッセイにより検討した。また、マウス前駆脂肪細胞3T3-L1細胞を用いて、脂肪細胞分化への影響を検討した。

[結果・考察] アンタゴニスト候補化合物を約20種合成した。ルシフェラーゼアッセイの結果、いずれの化合物もアゴニスト作用を示さなかった。一方、いくつかの化合物がピオグリタゾンによるPPAR γ の活性化を強く抑制した。また、ピオグリタゾンによる成熟脂肪細胞への分化を抑制する化合物も見出した。今後、脂肪細胞分化に関連する遺伝子発現について検討する予定である。



m=0 or 1
n=0 or 1