

26G-pm10

PPAR γ -LBD/ 高度不飽和脂肪酸複合体の X 線結晶構造

○伊藤 俊将^{1,2}, 稲葉 有香¹, Louise FAIRALL², Laszlo NAGY³,
John W.R. SCHWABE², 山本 恵子¹(¹昭和健康大, ²英レスター大, ³ハンガリーデブ
レツェン大)

【目的】TZD 誘導体は 2 型糖尿病治療薬として臨床応用されているが PPAR γ のアゴニストであることがわかっている。現在問題視されている副作用の減弱を目指し世界各国で PPAR γ リガンドの開発競争が行われている。それに比例するように多数の PPAR/合成リガンド複合体の X 線結晶構造が報告されている。一方 PPAR γ の天然リガンドは酸化脂肪酸が有力視されているが実証されておらず、不明な点が多い。数多くの脂肪酸が天然のリガンドとして提唱されているが、意外なことに PPAR γ との複合体の結晶構造は皆無であった。脂肪酸との結合様式を解明するため、我々が見出した有力な酸化脂肪酸 (4-HDHA、4-oxoDHA) および DHA との複合体の構造解析を行った。

【方法】結合様式を解明するため X 線結晶構造解析をおこなった。PPAR γ のリガンド結合領域(LBD)に結合した DHA 及び酸化 DHA を比較し相互作用を分析した。

【結果および考察】脂肪酸は不安定であるが窒素雰囲気下、暗所で行うことにより PPAR γ との複合体の結晶化に成功した。DHA は予想したとおりロシグリタゾンと類似の結合様式であった。4-HDHA はラセミ体を用いたが興味深いことに S エナンチオマー選択的に結合していることが明らかになった。さらにデュアルアゴニスト AZ-242 に類似の配座をとっていることが分かった。驚くべきことに 4-oxoDHA は PPAR γ の Cys285 の SH 基に共有結合していることが判明した。

