

# 31Y-am06

3つのオキソ型脂肪酸の PPAR $\gamma$  への結合様式の比較

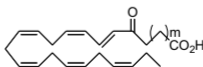
○伊藤 俊将<sup>1</sup>, 吉本 暢子<sup>1</sup>, 山本 恵子<sup>1</sup>(<sup>1</sup>昭和薬大)

【目的】2型糖尿病治療薬チアゾリジンジオン誘導体の標的分子である PPAR $\gamma$  は多様な不飽和脂肪酸により活性化される。近年我々は oxo 型脂肪酸である 4-oxoDHA が PPAR $\gamma$  へ共役付加する事を報告した。共役カルボニルを有する oxo 型脂肪酸は天然に多数存在するが PPAR $\gamma$  への結合様式はほとんど解明されていない。我々は新規 oxo 型脂肪酸の合成を行い PPAR $\gamma$  への結合様式に関する構造生物学的研究を行った。

【方法】4-oxoDHA(m=1)を基に、増炭した脂肪酸 5-oxoTrHA(m=2)および 6-oxoTHA(m=3)を合成した。共有結合の存在は ESI 質量分析にて、PPAR $\gamma$  活性化能はルシフェラーゼアッセイにより評価した。次いで PPAR $\gamma$  と両脂肪酸複合体の結晶化を行い X-線回折実験(高エネ研)及び結晶構造解析を行った。

【結果および考察】質量分析により 5-oxoTrHA と 6-oxoTHA は PPAR $\gamma$  に共有結合する事が示された。また両脂肪酸は PPAR $\gamma$  を活性化した。結合様式は PPAR $\gamma$  リガンド結合領域と脂肪酸の複合体の X-線結晶構造解析により決定した。4-oxoDHA と 5-oxoTrHA 及び 6-oxoTHA の共有結合様式は、それぞれ異なった。興味深い事に、5-oxoTrHA と 6-oxoTHA は Farglitazar 等の合成リガンドと同様 PPAR $\gamma$  に induced fit している事が示された。PPAR $\gamma$  はリガンド結合ポケットが大きく多様な脂肪酸に応答するリピッドセンサーと考えられている。oxo-脂肪酸が PPAR $\gamma$  に共有結合し induced fit

(PPAR $\gamma$  が extra cavity を形成)したことから PPAR $\gamma$  は多様な脂肪酸に応答し、結合様式も多様である事が示唆された。



m=1: 4-oxoDHA  
m=2: 5-oxoTrHA  
m=3: 6-oxoTHA

