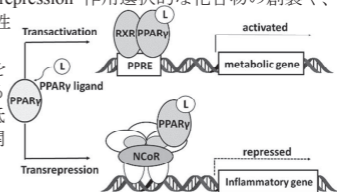


25Q-pm06

transrepression 作用を指標とした PPAR γ リガンドの構造活性相関

○豊田 洋介¹, 野村 さやか¹, 槇島 誠², 橋本 祐一¹, 石川 稔¹ (¹東大分生研, ²日本大医)

【目的】核内受容体の1つである peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) は、リガンド依存的に標的遺伝子の転写を調節することで、脂質代謝や糖代謝において重要な役割を果たしている。元来知られている転写促進作用である transactivation 作用に対し、炎症性遺伝子の転写を抑制する transrepression 作用が近年注目されている。現在のところ transrepression 作用選択的な化合物の創製や、transrepression 作用を指標とした構造活性相関の取得はなされていない。transrepression 作用を指標とした構造活性相関を所得することで、免疫関連疾患に対する画期的新薬の創出や、既存薬の副作用低減につながると考え、この構造活性相関の取得と、活性の増強を目指した。



【方法・結果】transrepression 作用の報告のある PPAR γ リガンドである rosiglitazone や pioglitazone をリード化合物とし、類縁体の合成を行った。transrepression 作用は、HEK293 細胞を用いたルシフェラーゼアッセイによる NF- κ B の発現抑制により評価した。rosiglitazone や pioglitazone よりも強い transrepression 作用を有する化合物を見出すことができた。