

28PA-am037S

核内受容体 HNF4 α とオキソ型脂肪酸の共有結合形成に関する研究

○金森 聡¹, 伊藤 俊将¹, 山本 恵子¹ (昭和薬大)

【目的】以前、当研究室は酸化型ドコサヘキサエン酸 (DHA) である 4-oxoDHA や 17-oxoDHA が核内受容体である PPAR α 、PPAR γ と共有結合を形成することとその速さはエノンの位置に相関することを報告した。¹⁾²⁾一方、核内受容体の Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha (HNF4 α) は生活習慣病治療薬の標的分子として注目されているが、生体内のリガンドに関しては不明な点が多い。しかし、HNF4 α は脂肪酸との共結晶構造が報告されている。我々はリガンド結合ポケット表面にシステインが存在していることから、PPAR と同様にオキソ型脂肪酸が共有結合できるのではないかと考え、研究室の ω -3脂肪酸ライブラリーを活用した共有結合に関する実験を行った。

【方法・結果】HNF4 α とオキソ型脂肪酸の共有結合形成に関する検討を行うため、エノンの位置が異なる脂肪酸を用い、ESI-質量分析にて HNF4 α との共有結合形成能を評価した。その結果、4-oxo 型脂肪酸、5-oxo 型脂肪酸、6-oxo 型脂肪酸が共有結合したが、9-oxo 型脂肪酸はほとんど共有結合しなかった。これらのうち 4-oxo 型脂肪酸が最も速く、エノンの位置と共有結合形成の速さには相関があった。以上のことから HNF4 α は PPAR と同様、脂肪酸のカルボキシ基から反応点までの距離が共有結合形成に重要であることが示唆された。

1) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, *15*, 924-931. 2) *ACS Chem.*

Biol. **2016**, *11*, 2447-2455.