

## AL05 核内受容体リガンドの創製とそれらの作用メカニズム解明に関する研究 Discovery of Nuclear Receptor Ligands and Elucidation of Their Mechanism of Action

山本 恵子 (Keiko YAMAMOTO)

昭和薬科大学 (Showa Pharmaceutical University)

核内受容体は発生、代謝など、生命維持に係わる遺伝子の転写に関与している重要なタンパク質でヒトでは48種類存在する。分子生物学の進展と相まって近年核内受容体研究は急速に進歩し、化学・生物学・医学の領域を超えた学際的研究の中でも最先端を走る研究領域の一つとなっている。転写因子である核内受容体は、ホルモンなどの特異的リガンドの結合により活性化され、標的遺伝子の転写を制御することで作用を発現する。そのため核内受容体は創薬研究の魅力的なターゲットである。実際、米国食品医薬品局 (FDA) に承認されている医薬品の13%が核内受容体リガンドである。

活性型ビタミンD及び長鎖脂肪酸代謝物はそれぞれ核内受容体の一員であるビタミンD受容体及びペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) に結合し、遺伝子転写を介して作用を発現する。我々は、ビタミンD誘導体及び長鎖脂肪酸誘導体の設計と合成並びにリガンドと受容体の相互作用に関する研究を、有機化学 (反応と合成) を基盤とし、分子生物学、構造生物学を統合的に活用して行ってきた。その結果、アゴニスト、パーシャルアゴニスト、アンタゴニストの創製に成功し、それらの作用メカニズムを構造生物学的に解明し、核内受容体リガンド研究を大きく前進させた。

活性型ビタミンDはカルシウム代謝を調節するホルモンであるが、それ以外に細胞の分化誘導・増殖抑制、免疫調節など多彩な生理作用を示すことから、作用分離したアナログの創製研究が活発に展開されてきた。長鎖脂肪酸は脂質改善や血糖降下作用をもつことから生活習慣病治療薬として期待され、PPARリガンド創製が活発に展開されてきた。創薬研究を合理的に推進するためには受容体との相互作用解明が極めて重要である。我々は自ら設計・合成したリガンドを用いて受容体/リガンド複合体のX線結晶構造解析を行い、リガンドと受容体の相互作用を明らかにし、作用メカニズムを明らかにしてきた。<sup>1,2)</sup>特にパーシャルアゴニスト作用がアゴニスト結合型とアンタゴニスト結合型構造の存在比 (平衡) で説明できることを構造生物学的に初めて明らかにした。<sup>3,4)</sup>また、最近では溶液中のタンパク質の構造解析法であるX線小角散乱 (SAXS) 解析を分子動力学計算と組み合わせて行い、今まで不明瞭であったアンタゴニスト結合構造を明らかにした。更に、不明であったリガンドが結合していないAポ型構造も明らかにした。<sup>5)</sup>加えて、溶液中のタンパク質のゆらぎを分析する方法である水素-重水素交換質量分析 (HDX-MS) 法を用いてアゴニストとアンタゴニストによる受容体のゆらぎの違いを明らかにした。<sup>6)</sup>以上の成果を踏まえて、アゴニスト、パーシャルアゴニスト、アンタゴニストの作用メカニズムを受容体タンパク質の構造の変化 (違い) で説明した。核内受容体は共通のメカニズムで作用発現していることから、本研究で明らかになった構造変化は他の核内受容体にも適用できると考えられ、核内受容体研究並びに創薬研究の新しい展開に大いに貢献するものと考えている。

### References

- 1) *PNAS*, **2000**, 97, 1467-1472. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 1438-1449; **2010**, 53, 5813-5826; **2012**, 55, 4373-4381.
- 2) *BMCL*, **2005**, 15, 517-522. *BMC*, **2006**, 14, 98-108. 3) *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 4351-4367. 4) *Bioconjugate Chem.*, **2015**, 26, 690-698. *ACS Chem. Biol.*, **2016**, 11, 2447-2455. 5) *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 7888-7900. 6) *Bioconjugate Chem.*, **2016**, 27, 1750-1761.