

23N-am03S

Non-Edg 型 LPA 受容体 LPA4-6 及び GPR55 の作動薬創製

○金藤 奨¹, 井上 飛鳥^{1,2}, 可野 邦行^{1,3}, 尾谷 優子⁴, 大和田 智彦⁴, 青木 淳賢^{1,3,5} (1東北大院薬, 2AMED-PRIME, 3AMED-LEAP, 4東京大院薬, 5AMED-CREST)

[背景・目的] 近年、P2Y GPCR ファミリーに属するリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体 LPA_{4,5,6}、リゾホスファチジルイノシトール (LPI) 受容体 GPR55、リゾホスファチジルセリン (LysoPS) 受容体 LPS_{1,2,3} が同定されその機能が着目されている。しかし、以前同定された EDG ファミリーリゾリン脂質受容体 (LPA₁₋₃、S1P₁₋₅) に対しては高選択性・高親和性の作動薬が多く報告されているのに対し、P2Y 型リゾリン脂質受容体の作動薬はほとんど開発されていなかった。当研究室ではこれまで有機化学的に修飾を加えた約 400 種の LysoPS 構造類似体を合成し、構造活性相関解析から LPS₁₋₃ に特異的かつ強力な作動薬の創製を行なってきた。LPS₁₋₃ は LPA₄₋₆、GPR55 とアミノ酸配列の相同性が高く (30~40%)、リガンド認識部位の構造が類似すると想定される。そこで我々は、保有する約 400 種類の LysoPS アナログを利用し、LPA₄₋₆、GPR55 の作動薬を探索することとした。

[方法] LysoPLD (LPA 産生酵素オートタキシン) と数種類の放線菌由来 PLD を用い、LysoPS アナログを LPA アナログに変換し、LPA₄₋₆ に対する活性と選択性を GPCR 活性化検出法である TGF α 切断アッセイにより評価した。また、LysoPS が LPI の 1/10 程度の GPR55 活性化能を有することを見だしたため、LysoPS アナログそのものの GPR55 活性化能を TGF α 切断アッセイにより評価した。

[結果・考察] LPA₄₋₆ に対し高い活性・選択性を有する化合物や GPR55 に対し高い活性を有する化合物を複数見出した。LysoPS の 100 倍近く GPR55 を活性化する LysoPS アナログも存在した。この LysoPS アナログの極性頭部をイノシトールに変換することで、LPI の千倍近い活性を有する LPI アナログが創生できると考えられる。現在、有機化学的な合成を進めている。