

生物物理学的手法による PPAR とオキソ脂肪酸及び ビタミン D 受容体とコアクチベーターペプチドの相互作用解析

薬学専攻 医薬分子化学研究室 江川 大地

【論文内容の要旨】

核内受容体は、ステロイドやビタミン等のリガンドやコアクチベーター等と複合体を形成し転写を制御する受容体であり、創薬における重要な研究標的である。本研究では生物物理学的手法を用いて、核内受容体であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) と、オキソ脂肪酸及びビタミン D 受容体 (VDR) とコアクチベーターペプチドの相互作用を明らかにすることにより、核内受容体を標的とした創薬研究に貢献することを目的とした。

始めに PPAR γ と共有結合型リガンドであるオキソ脂肪酸の反応性について検討した。ESI-MS と X 線結晶構造解析を用いて比較した結果、PPAR γ -リガンド結合領域 (LBD) に対するオキソ脂肪酸の反応性には、カルボン酸と共役付加部位の距離、全炭素数が重要であることが示唆された。

続いて、炎症収束作用を有するレゾルビンやプロラクチンの前駆体として知られている 17(*S*)-ヒドロキシドコサヘキサエン酸の酸化代謝物である 17-オキソドコサヘキサエン酸 (17-oxoDHA) に着目し、PPAR α , γ および δ における遺伝子転写活性を評価した結果、17-oxoDHA は PPAR α/γ を活性化した。ESI-MS 等を用いてこれらを詳細に解析し、17-oxoDHA の共有結合部位は PPAR α -LBD では Cys275 であり、PPAR γ では Cys285 であることを明らかにした。

最後に VDR とコアクチベーターペプチドの相互作用について検討した。DRIP205 および steroid receptor coactivator 2-3 (SRC2-3) ペプチドの VDR-LBD への親和性を表面プラズモン共鳴装置により測定し、結晶構造解析により結合様式を比較した。その結果、SRC2-3 は DRIP205 より VDR-LBD との親和性がアゴニスト結合時約 300 倍強く、その要因は水素結合及び塩橋に富む為であることを示した。

以上の結果は、従来研究の遅れていた共有結合型リガンドやコアクチベーターの相互作用に関する有益な知見であり、将来的に核内受容体に対する共有結合やコアクチベーターのリクルート制御を目的とした創薬研究へ大きく貢献することが期待される。

【審査結果の要旨】

提出された論文および公開口頭発表における内容は、新規且つ有益であると認められ、またそれを踏まえ、学位授与にあたり申請者を総合的に評価したところ、申請者は提出されている自身の研究課題を十分に理解し、科学的に説明する能力があることが認められた。

従って申請者は、博士 (薬学) を授与するに相応しい学力を備えていると判定する。

平成 28 年 3 月

(主査) 岡本 巖

(副査) 久保田 高明

(副査) 田村 修