

# PPAR $\gamma$ /酸化型不飽和脂肪酸複合体の結晶構造

## Crystal structures of PPAR $\gamma$ with complex of oxidized fatty acids

伊藤 俊将, 吉本 暢子, 山本 恵子  
昭和薬科大学

2 型糖尿病治療薬の標的分子である PPAR $\gamma$  は核内受容体の一員であり、天然に存在する多様な不飽和脂肪酸により活性化されることから、生体内でリピッドセンサーの役割を果たしていると考えられている。近年我々は酸化型不飽和脂肪酸である 4-oxoDHA が PPAR $\gamma$  へ共役付加する事を報告した。4-oxoDHA のように共役カルボニルを有する oxo 型不飽和脂肪酸は数多く天然に存在するが脂肪酸の構造の違いと PPAR $\gamma$  に与える構造変化に関する研究はなされていない。

我々は、新たに 4-oxoDHA( $m=1$ ) を基に増炭した脂肪酸 5-oxoTrHA( $m=2$ ) および 6-oxoTHA( $m=3$ ) を合成し、共有結合型脂肪酸の炭素鎖長が PPAR $\gamma$  リガンド結合ポケット構造に与える変化を比較検討した。共有結合の存在は ESI 質量分析にて、PPAR $\gamma$  活性化能はルシフェラーゼアッセイにより評価した。次いで PPAR $\gamma$  と両脂肪酸複合体の共結晶化を行い X-線結晶構造解析を行った。

質量分析により、5-oxoTrHA と 6-oxoTHA は、4-oxoDHA と同様 PPAR $\gamma$  に共有結合する事が示された。またこれらの脂肪酸は PPAR $\gamma$  を活性化した。結合様式は、PPAR $\gamma$  リガンド結合領域と脂肪酸の複合体の X-線結晶構造解析により決定した。

4-oxoDHA と 5-oxoTrHA 及び 6-oxoTHA の共有結合様式は、それぞれ異なった。興味深い事に、5-oxoTrHA と 6-oxoTHA は Farglitazar 等のかさ高い合成リガンドと同様 PPAR $\gamma$  に induced fit している事が示された。PPAR $\gamma$  はリガンド結合ポケットが大きく多様な脂肪酸に応答するリピッドセンサーと考えられている。oxo-脂肪酸が PPAR $\gamma$  に共有結合し induced fit (extra cavity を形成)したことから PPAR $\gamma$  は多様な脂肪酸に応答し、結合様式も多様である事が示唆された。

