

構造生物学解析が拓く, 特徴的PPAR γ アゴニストへの合理的構造転換

宮地 弘幸

東京大学創薬機構 構造展開ユニット

核内受容体はリガンド依存性の転写因子であり, ヒトにおいては 48 種類の核内受容体の存在が明らかにされています。核内受容体は, 内因性リガンドの結合を介して, 発生・恒常性・代謝など生命現象の維持・恒常性の根幹に係わる遺伝子群の発現を正または負に制御しています。従いまして, 核内受容体の機能および産生量の変調は, 各種疾病の発症や進展に直結し, 核内受容体は重要な創薬標的の一つとして長年注目されて参りました。実際, これまでに多くの核内受容体を分子標的としたアゴニストやアンタゴニストが, 抗がん剤や生活習慣病治療薬として創製・上市されています。

本フォーラムにおきましては, これまでに演者が創製してまいりました, 糖や脂質の恒常性維持に重要な核内受容体として見出され, さらに近年においてはアレルギーや免疫にも深く関与することが判明し, その多能性が注目されておりますペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)選択的リガンドを題材とし, その構造生物学解析に基づく合理的創製を目指した、

- 1) リガンドスーパーファミリーコンセプトに基づく PPAR パンアゴニストの創製
- 2) フェニルプロピオン酸スキップホールドを用いた PPAR パンアゴニストの創製
- 3) 同スキップホールドを用いた PPAR γ 選択的アゴニストの創製
- 4) PPAR γ パーシャルアゴニストの構造生物学的特性

の四項目に関しご紹介させていただきます。