

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成果報告書

平成27年3月17日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団  
会長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 生命科学研究所

職名・学年 助教

氏名 宮前友策

助成の種類	平成26年度・若手研究者在外研究支援・国際研究集会発表助成	
研究集会名	3rd Annual Conference of the International Chemical Biology Society 3rd Meeting	
発表題目	Cooperative activation of PPAR $\gamma$ by combination of irreversible antagonist and partial agonists: implication for novel activation mechanism based on covalent modification	
開催場所	San Francisco, California, U.S.A.	
渡航期間	平成 26年 11月 16日 ~ 平成 26年 11月 22日	
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )	
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000 円
	使用した助成金額	200,000 円
	返納すべき助成金額	0 円
	助成金の使途内訳	航空券 ----- 学会登録費 ----- 上記に200,000円を充当。 ----- ----- -----
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 開催場所がサンフランシスコと都市部であり、航空券、宿泊費に多大な費用がかかったため、本助成金を頂くことが出来て、本当にありがたかったです。謹んで御礼申し上げます。	

## 成果の概要

大学院生命科学研究科

助教 宮前友策

研究集会名：3rd Annual Conference of the International Chemical Biology Society

派遣期間：平成 26 年 11 月 16 日～22 日

派遣場所：アメリカ合衆国、カリフォルニア州、サンフランシスコ

発表題目：Cooperative activation of PPAR $\gamma$  by combination of irreversible antagonist and partial agonists: implication for novel activation mechanism based on covalent modification

### 研究集会の概要：

本研究集会は、The International Chemical Biology Society（国際ケミカルバイオロジー学会）の第 3 回大会である。国際ケミカルバイオロジー学会は、北米、ヨーロッパ、アジアを中心とした世界各地から、天然物化学、合成化学、メディシナルケミストリー、生化学、分子生物学など、「有機化学」と「生命科学」をキーワードとした多様なバックグラウンドを持つ研究者が一同に介し、議論、交流を行う国際学術会議である。第 1 回大会はボストン、昨年は京都（於本学芝蘭会館）で行われ、2015 年度はベルリンで開催予定である。本年の学会には、19 の国と地域から 200 名以上が参加し、基調講演、招待講演、一般講演、ポスター発表が行われた。開催国である米国の研究者が参加者の半分程度を占めていたが、我が国や中国などアジア地域からの参加者も数多く見られた。

### 発表内容とその成果：

報告者は学会 2 日目の夜に開催されたポスターセッションにて、以下の概要の発表を行った。核内受容体 PPAR $\gamma$  はリガンド依存的な転写因子であり、糖や脂質代謝など細胞内の重要な応答を制御する。報告者らは、PPAR $\gamma$  の不可逆的アンタゴニストとして知られる GW9662 が、植物由来のある種の小分子化合物と共存することで、逆に転写活性を顕著に増大させる作用のあることを見出した。PPAR $\gamma$  はリガンド結合ポケットが大きく、同時に複数のリガンドが結合することが知られる。このことから、GW9662 と植物由来化合物が同時にサブポケットに結合し、協調的に活性化を引き起こしている可能性が考えられたため、ドッキングソフトを用いた *in silico* 解析を行い、推定結合部位を同定した。また、両化合物をマウス由来脂肪細胞に投与し、従来のアゴニストとは真逆の生理作用を示すことを見出すとともに、協調的活性化や脂肪細胞における生理作用には GW9662 による Cys285 残基への共有結合が重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの結果は、共有結合による新規 PPAR $\gamma$  活性化メカニズムの存在を示唆するものであると同時に、本アンタゴニストをベースとした新しい PPAR $\gamma$  リガンドの構造デザイン

に向けて有用な知見になると考えられる。

セッションでは、まず、発表者全員が一分間の持ち時間で概要を口頭発表し、その後、ポスター会場に移動して各自ディスカッションを行うというスタイルであった。これは、事前に発表のポイントを共有できるという点で、発表者、聴衆双方にとって大きなメリットがあった。ポスター会場では、両化合物を融合させた化合物のデザイン、合成に関する質問を受け、建設的なディスカッションを行った。また、何名かの聴衆から、非常に興味深い、coolだという評価、感想を頂き、大きな自信を得た。一方で、共有結合の副次的な作用の克服など、今後の研究の方向性や、投稿論文執筆に向け参考にするべき有益な suggestion を受けることもでき、大変有意義な時間となった。

他の研究者の発表も、招待講演、一般講演ともにどれも興味深いものであった。特に Stanford University の Prof. Thomas Wandless のグループによる、タンパク質フォールディングやホメオスタシス制御に関する研究が印象的であった。Wandless らは、小分子化合物の添加により、細胞内のタンパク質の存在量を自在に制御できる degradation domain を独自に構築している。本講演で発表された、自前で開発した化学的研究ツールを用いて、タンパク質分解というあらゆる生物に共通する機構の解明に挑戦する姿勢、意欲は、ケミカルバイオロジーという学問そのものを体現するスタイルであり、大きな刺激を受けた。

また、学会終了後は、報告者の知人が博士研究員として勤務している Stanford University, Department of Chemical and Systems Biology を訪問した。報告者は在外研究経験がなく、渡米前に在米経験をもつ同僚などから米国の大学における研究室のシステムに関して話を聞いていたが、実際の研究現場を目の当たりにし、大きな感銘を受けた。研究機器や設備は我が国の大学も高い水準を誇り、引けを取らないと感じたが、研究者間の交流が促進されるような建物の造り、実際に交流が行われている現場を目の当たりにし、最先端の研究が如何にして効率的に産み出されるか、肌で感じる事が出来たのは貴重な経験であった。訪問時は、知人と旧交を温めたのはもちろんのこと、現地の研究者ともディスカッションや交流を行い、人的ネットワーク構築の足がかりを形成することが出来た。

今回の渡航により、ケミカルバイオロジー分野の最前線を知り、多くの研究者と意見交換することが出来た。また、学会参加のみならず、現地の大学訪問によりネットワークをさらに広げることができ、今後の研究を推進して行く上で非常に有意義な成果をあげることが出来たと考えている。

最後になりましたが、今回の渡航を助成して下さった公益財団法人京都大学教育研究振興財団に心より感謝申し上げます。