

# I. PPAR $\alpha$ の基礎

## 3. 新規PPAR $\alpha$ モジュレーター (SPPARM $\alpha$ ) K-877のマウスとヒト肝臓のトランスクリプトーム解析

東京大学先端科学技術研究センターシステム  
生物医学分野  
佐々木裕輔

同 システム生物医学分野  
Sana Raza-Iqbal

同 システム生物医学分野 特任教授  
田中十志也

同 システム生物医学分野 教授  
児玉 龍彦

### [Summary]

強力かつサブタイプ選択性の高いSPPARM  $\alpha$ であるK-877のトランスクリプトーム解析を行った。K-877はPPAR  $\alpha$ 依存的に脂肪酸代謝を制御し、ヒト肝臓ではHMGCS2およびPDK4を強力に誘導した。また、K-877はFGF21やVLDLRなどを既存のフィブラートよりも強力に誘導した。PPAR  $\alpha$ の活性化によって取り込まれた脂肪酸はPPAR  $\alpha$ のリガンドとして、ケトン体合成によって生じた $\beta$ -ヒドロキシ酪酸はヒストン修飾を行うことでPPAR  $\alpha$ の活性化に寄与しており、正のフィードバックを形成している。

### はじめに

フィブラート系脂質異常症改善薬は強力な血清トリグリセリド(TG)低下作用とHDL-コレステロール上昇作用を併せもつPPAR  $\alpha$ 作動薬であるが、血清トランスアミナーゼやクレアチンなどの臨床検査値異常が認められることがあるため、肝機能や腎機能が低下した患者での使用が制限されている。K-877は、フィブラート系薬剤の主作用となる脂質改善効果を最大限に引き出し、副作用を最小限に抑えることをコンセプトとして開発された次世代の選択的PPAR  $\alpha$ モジュレーター(SPPARM  $\alpha$ )である。本稿では、K-877のマウス肝臓およびヒト初代培養肝細胞のトランスクリプトーム解析の成績について紹介する。

### 選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター (SPPARM $\alpha$ ) K-877

K-877 (pemafibrate)はPPAR  $\alpha$ の活性化および選択性を高めることを目的としてデザインされた新規のSPPARM  $\alpha$ で、フィブリン酸に2-アミノベンゾオキサゾール環とフェノキシアルキル鎖とを導入した化合物である(図1A)<sup>1-3)</sup>。K-877は既存のフィブラートの1/1,000以下の濃度からPPAR  $\alpha$ を活性化し、EC<sub>50</sub>は1.5 nM、

### Key Words :

SPPARM  $\alpha$  □ HMGCS2 □ 脂肪酸代謝 □ 種差