

特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門,

後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会

平成19年4月20日 於 ゲノム医学研究センター 6階会議室

内分泌受容体かつ代謝センサーである デュアル機能型核内受容体VDRの活性化機構

榎島 誠

(日本大学 医学部 生化学)

核内受容体は、リガンド結合領域とDNA結合領域を有する転写因子である。近年の研究により、オーファン受容体として同定されていた核内レセプターが代謝センサーとして機能することが明らかになった¹⁾。LXRは、オキシステロールの受容体として生体のコレステロール代謝を調節する。LXRとアミノ酸配列の相同性が高いFXRは、コレステロールの主要な代謝産物である胆汁酸の受容体として機能する²⁾。肝細胞内の高胆汁酸濃度に反応したFXRは、胆汁酸排出トランスポーターの発現を誘導し、また抑制性核内レセプターSHPの発現を誘導することで胆汁酸の合成と流入を抑制する。生体異物受容体として知られていたPXRは、腸内細菌が合成する二次胆汁酸に反応し、それらの解毒機構を誘導する。我々は、ビタミンD受容体(VDR)のアミノ酸配列が、PXR、LXR、FXRと相同性が高いことに着目し、VDRのコレステロール胆汁酸代謝における関連性を検討した結果、二次胆汁酸であるリトコール酸がVDRの第二の生理的リガンドであることを同定した³⁾。これまで、骨・カルシウム代謝の調節因子である活性型ビタミンD3の受容体として知られていたVDRが、胆汁酸に反応し、その代謝を調節する代謝センサーとしての機能も有しているのである。

培養細胞や動物を用いた研究により、活性型ビタミンD3には白血病などの悪性細胞の増殖抑制・分化誘導作用や免疫調節作用があることが知られている。多くの活性型ビタミンD3の誘導体が開発され、骨・カルシウム代謝異常に加え悪性疾患や免疫疾患への応用が試みられたが、高カルシウム血症を誘導する作用との分離が困難であり、いまだ有効な臨床応用には至っていない。VDRを標的とする創薬において、作用選択的なリガンド開発が必要であるが、その科学的根拠となる作用選択性の分子機構は十分に解明されてい

ない。我々は、活性型ビタミンD3とリトコール酸という生体での役割が異なる化合物に反応する“デュアル機能型”核内受容体としてのVDRの性質に着目し、リガンドが受容体に結合してから遺伝子発現に至るまでの作用選択性の分子機構について解析を行っている⁴⁾。活性型ビタミンD3とVDRとの結合様式のモデリング解析から、VDRアンタゴニストとして機能する3種類のビタミンD3誘導体をデザインし活性を評価した結果、それらは細胞特異的にアゴニスト/アンタゴニスト活性を示す選択的VDRモデュレーターであることが明らかになった⁵⁾。リガンドの活性には、まず①受容体への結合が重要である(図)。②活性型ビタミンD3はVDRの核移行を起こすが、アンタゴニストはVDRに結合してもVDR核移行を起こしにくい(図)。③細胞の種類によりコファクターの発現量に相違があり、また④リガンドによりコファクターのリクルートのパターンに違いがある(図)。今後、胆汁酸の誘導体の解析も進め、作用選択的なVDR活性化機構の解明を目指したい。

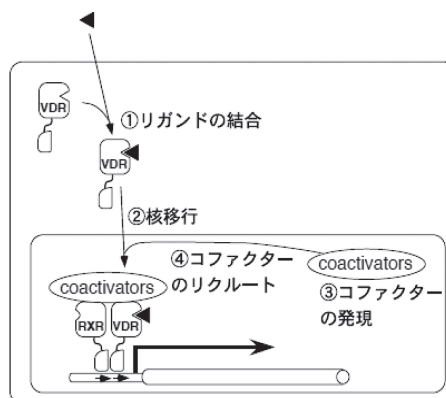


図. 選択的VDRモデュレーターの活性を規定する因子。

参考文献

- 1) Makishima M. Nuclear receptors as targets for drug development: regulation of cholesterol and bile acid metabolism by nuclear receptors. J. Pharmacol. Sci. 2005;97:177-83.
- 2) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science 1999;284:1362-5.
- 3) Makishima M, Lu TT, Xie W, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. Science 2002; 296: 1313-6.
- 4) Adachi R, Shulman AI, Yamamoto K, et al. Structural determinants for vitamin D receptor response to endocrine and xenobiotic signals. Mol. Endocrinol. 2004;18:43-52.
- 5) Inaba Y, Yamamoto K, Yoshimoto N, et al. Vitamin D3 Derivatives with adamantane or lactone ring side chains are cell type-selective vitamin D receptor modulators. Mol. Pharmacol. in press.

(文責 岡崎康司)