

特別講演

主催 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成15年1月15日 於 埼玉医科大学第四講堂

核内ステロイドレセプターの分子医学

加藤 茂明

(東京大学 分子細胞生物学研究所 核内情報分野 教授)

エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドなどのステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、レチノイン酸等の脂溶性リガンドは細胞内に存在する選択的な受容体(核内レセプター)に結合し、その機能を発揮している。最近のヒトゲノムプロジェクトの成果により核内レセプターは48個の遺伝子が存在することが明らかとなった。多くの核内レセプターはその構造と機能上の特徴からA~E (F)の領域に分けて考えることが出来る。核内レセプターの転写活性化能は特異的なDNA配列への結合を担うC領域を挟んでA/B領域とE領域の2箇所が存在し、それぞれAF-1, AF-2と呼ばれている。AF-2はリガンド結合によりその活性が誘導されるが、一方AF-1は恒常的に転写活性化能を保持している。最近の核内レセプター研究の進展により、転写をおのおの正負に制御するコアアクチベーターとコリプレッサーの存在が明らかにされた。

p160ファミリー(SRC-1, TIF-2, AIB1)のコアアクチベーターは、N末端にbHLH-PASドメインと称される領域を持ち、中央部に核内レセプターとヒストンアセチラーゼ(HAT)活性を持つCBPに結合する領域を有する。C末端付近にはHAT活性を持つ配列が存在する。DNAはヒストンと強固に結合してクロマチン構造をとっており、このような状態では転写因子はDNAに結合できない。HAT活性によりヒストンはアセチル化されてクロマチン構造はゆるみ、転写因子が結合でき

るようになり転写が活性化される。

コリプレッサー NcoRとSMRTはホモロジーの高い分子で、転写抑制活性を持つ領域とC末端側に核内レセプターとの結合ドメインが存在する。NcoR/SMRTはクロマチン構造を安定化させ転写を抑制するヒストンデアセチラーゼ(HDAC)と複合体を形成する。

本講演ではこのような核内レセプターの機能制御に関わる最新の知見に加え、脂肪細胞の分化ならびに糖尿病に深く関わっている核内レセプターであるPPAR γ とサイトカインシグナルとの相互作用における分子レベルでの解析や、エストロゲン受容体を介する細胞内情報伝達機構に作用するダイオキシン(環境ホルモン)のメカニズムに関する最新の知見をご紹介いただいた。また、クロマチン構造の動的な変動に関わる新たな再構成因子複合体に関する知見もご紹介いただいた。このように、核内受容体の転写制御機構を明らかにすることは、各種ホルモンの生理作用機序の解明ばかりでなく、様々な疾患の分子レベルでの病因解明にも寄与するものと考えられる。

講演終了後、活発な多数の質疑応答がなされ、この分野の関心の高さを象徴するとともに、最新の研究成果にふれることができたことは大変有意義であった。このような機会を与えていただいた卒後教育委員会のご後援に心より感謝申し上げます。

(文責：池田和博)