



たばかりではなく、実際に機能解析と密接に関わりながらも少し異なる視点から研究を進められている講師の方々の講演を受講することができ、大変勉強になった。

4人の演者はいずれも核内受容体のリガンドの特異的な作用により代謝調節の制御に関する研究をおこなっていらっしゃる。核内受容体研究についてのこれまでの背景について、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの岡崎康司先生が講演会の冒頭に講演された。もう一人の世話人である東京医科歯科大学の神沼二真先生（東京医科歯科大学）からは、講演会の最後にCBI学会の今後の計画の概要についてお話し頂いた。今回の講演会は生活習慣病治療にとって核内受容体が近年ますます重要になってきた背景を受けて、出席された受講者の人数も多く、活発に質疑応答がなされ大盛況のうちに終わった。

以下に4人の演者の方々の講演の要旨と、私が興味深く思った点などについて述べたいと思う。

## 1. 「メタボリックシンドローム治療薬創製を目指した特徴的サブタイプ指向性PPARリガンドの創製」



宮地弘幸氏

1番目の演者は東京大学分子細胞生物学研究所の宮地弘幸先生で、サブタイプ特異的なPPARリガンドの創製、というテーマで講演されました。私は実際にPPAR $\gamma$ およびそのリガンドをもちいて研究をおこなっていますが、これまではあくまで合成リガンドを「使う側」ではあって、「作る側」の視点でPPARを捉えたことがあまりなかったため、とくにサブタイプ特異的なリガンドを作り込んでいく過程はとても新鮮な感動を覚えた。PPARファミリーによって制御される遺伝子は様々な時間軸で多様な組織に存在しており、サブタイプで重複して制御される事も多く、またデュアルアゴニストとして機能するリガンドも多いことから、サブタイプ特異的なリガンド創製が必要となっている。特に、主として肝臓、脂肪細胞でそれぞれ働くPPAR $\alpha$ やPPAR $\gamma$ に比べ

て、主に筋組織で働くPPAR $\delta$ については高活性なリガンドが用意されていなかった。そのため宮地先生のグループによって、PPAR $\alpha$  /  $\delta$ の高活性デュアルアゴニスト(TIPP-401)やPPAR $\delta$ 特異的なアゴニスト(TIPP-204)が合成されたことで、ファミリー間の相互作用や組織内での使い分けといった、より詳細な機能解析が期待できる。これらの合成リガンドと受容体の結合形式についても立体構造的なモデル解析がおこなわれており、静電的な相互作用よりも立体的な構造のほうが重要であることを示唆された。生物学者として、生命現象も分子同士のメカニカルな相互作用によって成り立っている事を痛感しただけでなく、PPARファミリー、とくにPPAR $\gamma$ の内在性リガンドがいまだ確定しておらずに複数の候補が報告されている事を思い出し、核内受容体のリガンドによる制御が一筋縄ではいかない難しさのうらには、核内受容体をターゲットとした治療薬の創製というトレジャーハンティングのような興奮を含んだ研究分野があり、その可能性の大きさを再認識させていただいた。

## 2. 「植物性ポリフェノールによるPPAR活性化の検討：フレンチパラドックスとの関連」



井上裕康氏

2番目は、奈良女子大学 生活環境学部の井上裕康先生による、植物性ポリフェノールのもつ活性をテーマとした講演であった。井上先生はPPAR $\gamma$ とCOX-2のマクロファージにおけるフィードバック制御について研究されており、今回は特にレスベラトロール resveratrol を中心とした生理作用についてに発表された。タイトルにもあるフレンチパラドックスとは、フランス人はよく食べるのに太らないのは、中程度の赤ワイン摂取が生活習慣病のリスクを下げるためであるとの話であった。実際に赤ワイン中にふくまれるレスベラトロールには、心疾患のリスクを抑える働きがあることが示され、一躍レスベラトロールは脚光をあびた。井上先生らの

グループはレスベラトロールによる COX-2 の発現調節や PPAR ファミリーの選択的活性化、虚血モデルマウスにおける脳保護効果などについて研究されており、今回はそれらについて紹介された。井上先生が最後のスライドで話されていた「薬食同源」という言葉が印象的で、レスベラトロール以外にも Cox-2 の発現を下げる物質が自然界にあるさまざまな食物（マンゴスチンやシークワサーなど）にも含まれていることも初めて知り、大変興味深く思った。

### 3. 「核内受容体によるコレステロール胆汁酸代謝調節」



慎島 誠氏

食生活の変化によるコレステロール過剰からくる生活習慣病のリスク増大も、これまで以上に社会的な問題となっている。3 番目の講演では、日本大学医学部の慎島 誠先生によるコレステロール代謝の中でも胆汁酸代謝調節に着目した研究で、大変興味深く聞かせていただいた。コレステロールは一次胆汁酸として利用されると二次胆汁酸として排泄される他に腸肝循環にて回収される。これら胆汁酸代謝における Liver X 受容体 (LXR)、franesol X 受容体 (FXR) やビタミン D 受容体 (VDR)、pregnane X 受容体 (PXR) が胆汁酸の受容体としても作用することが紹介された。特に LXR と胆汁酸の関係の重要性について紹介された。肝臓では機能しない組織特異的リガンド (YT-32) は肝臓での副作用を抑えた形で LXR を腸内で働かせることができ、大変有用なリガンドだと思う。他にも  $\beta$  カテニンと LXR との大腸癌におけるクロストークなどを分かりやすく解説された。胆汁酸代謝の過程の中で様々な種類の核内受容体が関与するとともにこれらのリガンドが生成されていくため、作用特異的なリガンドの創製には、ヒトとマウスでの種間差など、クリアすべき難所があると思うが、コレステロール代謝と生活習慣病の重要性はますます高くなるため、作用特異的なリガンドの

開発は必須であり、コレステロール胆汁酸代謝における核内受容体の機能解析は今後注目すべき領域だと思う。

### 4. 「レチノイド核内受容体リガンドの機能と創薬展開」



影近弘之氏

4 人目の演者である東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部研究部の影近弘之先生の講演では、レチノイド受容体に関する合成リガンドについての話だった。近年、多くの大学では特許関連の組織作りが進んでいるなか、2005 年 4 月に急性前骨髄球性白血病の治療薬として承認された影近先生の合成レチノイド Am80 (タミバロテン) の話は非常に興味深く聞かせていただいた。RXR リガンド合成の詳細な説明では、PPAR $\gamma$  における TZD とカルボン酸骨格のリガンドのように、複数の種類のリガンドを持つ核内受容体との比較解析を応用したリガンド検索をおこなったり、活性発現に重要な嵩高い疎水性基の変換という、まるで精巧なブロック細工を組み上げていくような研究の流れは、自分の専門分野とはまったく異なる視点のため、非常に感銘を受けた。また中性子捕獲法の核内受容体版のような、カルボランをもちいた核内受容体リガンド利用のさまざまな可能性は興味深く聞かせていただいた。質疑応答の際に影近先生が少し触れていた現行の特許取得制度の話は会場内も神妙に耳を傾けていた。

### 最後に

今回の講演会を通して、4 人の演者の方々は野心的に様々なリガンドを合成または準備して、in vivo または in vitro での検証をおこなっておられます。ゲノム解析の進展によりヒトの核内受容体の総数まですでに明らかになっている現在、それらをどのように時期特異的・組織特異的に制御していくかが生活習慣病を克服する鍵とな



性が抑制された。よって、BAECにおけるGRの低い発現レベルがDEX非感受性に関与していると結論した。

またDEXの場合と同様にPPAR $\alpha$  内因性リガンド候補 15d-PGJ $_2$  によってCOX-2の発現がU937細胞では抑制されるが、血管内皮細胞では抑制されないことを見出した。さらに血管内皮細胞ではPPAR $\alpha$  の発現がほとんど認められないこと、血管内皮細胞にPPAR $\alpha$  発現ベクターを導入すると、15d-PGJ $_2$  によるCOX-2プロモーター活性が抑制されることを見出した。一方、U937細胞ではPPAR $\alpha$  mRNAの顕著な発現が観察されるが、LPS刺激で迅速に抑制された。対照的にGRはLPS刺激で誘導された。

つまりLPS刺激によりCOX-2が誘導され、多量のPGが産生された状態(活性化マクロファージの状態)では、COX-2の発現がPGE $_2$ の産生を促し、それが細胞膜型受容体EP2/4に働き、細胞内cAMP濃度を上昇させ、COX-2の発現を増強すると予想されるが、GRの発現上昇によってグルココルチコイドに対するCOX-2発現抑制感受性が上がることが示唆される。GRとは対照的に、PPAR $\alpha$  はLPS刺激で抑制されるため15d-PGJ $_2$  に対する感受性は低下する。一方、活性化マクロファージになる前の非活性化状態では、15d-PGJ $_2$  がCOX-2の発現を抑制していると考えられる。さらに、U937細胞では15d-PGJ $_2$  の前駆体となるPGD $_2$  がCOX-2に依存して産生されること、PGD $_2$  産生に関わるPGD合成酵素が発現していることを見出したので、マクロファージで合成されたPGD $_2$ 代謝産物がPPAR $\alpha$  のリガンドとして作用することによってCOX-2発現は負のフィードバック制御を受けることが示唆された。

レスベラトロール resveratrol は赤ワインに含まれる抗酸化作用を持つフィトアレキシン phytoalexin(抗菌性物質)である。井上氏らはレスベラトロールが癌細胞においてCOX-2の活性および発現を抑制することを見出し、核内受容体リガンドとして作用しているのではないかと考えた。そしてレスベラトロールは核内受容体群のうち、PPAR $\alpha$  およびPPAR $\gamma$  を選択的に

活性化すること、その活性化は血管内皮細胞およびニューロンで認められること、レスベラトロールおよびPPAR $\alpha$  リガンドを3日間経口投与後に24時間脳虚血にすると、脳梗塞の体積が対象と比べて有意に減少し、脳保護効果が認められること、その脳保護効果はPPAR $\alpha$  ノックアウトマウスでは認められないことを明らかにした。これらの結果から、レスベラトロールによるPPAR $\alpha$  の活性化は、中程度のワイン消費が心血管病、脳卒中、痴呆の危険度と負の相関を示す、いわゆる「フレンチパラドックス」を説明する新しい作用機構であることが示唆された。

またCOX-2の発現を抑える自然物質には、マンゴスチンに含まれる $\gamma$ -マンゴスチン、プロポリスの成分であるクリシン Chrysin、パセリやシソの葉に含まれるアピジェニン apigenin、ビールのホップの成分であるフムロン humulone などもあることが分かってきた。このうちクリシンとアピジェニンに関しては、PPAR $\alpha$  のアゴニストであることが発見されている。よってCOX-2の発現を抑制する物質とPPAR $\alpha$  のアゴニストは相関があることが考えられる。これらのポリフェノールによるPPAR $\alpha$  の活性化実験を行ったところ、構造的観点から見ると、フラボン flavone とそれにレスベラトロールと類似した形で3つのOH基が付加しているアピジェニンでは、アピジェニンの方が活性が高く、アピジェニンにさらに1つOH基が増えたルテオリン luteolin では、弱いながら若干の活性が見られた。やはりレスベラトロールとアピジェニンが相対的に強い活性化を見せていたので、これらのOH基の位置がPPAR $\alpha$  の活性化に都合がよいことが考えられる。またシークワーサーに含まれ、フラボンに多くのメトキシ基が付加した形であるノビレチン Nobiletin とタンジェレチンは、糖尿病に良いことが知られており、これらもPPAR $\alpha$  のリガンドではないかと予想される。

最近DNAチップによる解析で、カロリー制限を行ったネズミとPPAR $\alpha$  のアゴニストを投与したネズミではよく似た遺伝子の発現パターンを示し、PPAR $\alpha$  が寿命延長に関与する可能性が報告されている。しかしレスベラトロールで活性化されるSirtuinはPPAR $\alpha$  の活性化を抑制する

ことで白色脂肪細胞において脂肪酸分解を活性化するという報告もある。この結果はレスベラトロールがPPARも同時に活性化するという井上氏らの結果とは一致しないが、いずれにせよレスベラトロールにとどまらず食品中に含まれるその他のポリフェノール類と核内受容体やCOX経路との相互作用は、寿命延長、生活習慣病予防の視点から、更に研究が進んでいくだろう。

レスベラトロールは元々日本人が抽出・精製したものである。今後、日本や中国由来のものから、PPARのリガンドとして良いものが出てくることを期待したい、と井上氏は締めくくった。

・ 参考文献

井上裕康 「フレンチパラドックス」と核内受容体PPARとの新しい接点 化学と生物 43, 619-624 (2005)

(東京農工大学大学院 宮田裕介)

第272回CBI学会研究講演会「ゲノム解読の創薬へのインパクト再考」

開催趣旨：ヒトゲノム解読計画後の生物学は、Genome-Omics-Pathway/Networkを基盤とするGOP/Nの時代に突入したと言える。こうした状況は創薬の方法論にどのような影響を与えるのであろうか。この疑問に答えるため、本年度の最後となるこの研究講演会では、GOP/N時代を特徴づけるような新しい話題を集めてみた。その中には、適当な講師をお願いできない課題もあるが、これについては、世話人などで調査した情報を提供することとした。この講演会では、講演時間を通常より短くして、討論の時間を長くとっている。これは参加者からの質問や提言をいただくためである。この講演会は、創薬環境がこれからどのように変化していくのか、また、それにどのように適応していったらよいか、を考えるよい機会になるであろう。企業の関係者だけでなく(ポスト)ゲノム時代の生物学の新しい研究スタイルに関心をもっている幅広い研究者の参加を願っている。

日時：2007年3月16日(金) 13:50 - 17:30

場所：日本化学会化学会館7Fホール

東京都千代田区神田駿河台1-5(JRお茶の水駅下車、徒歩4分)

世話人：多田幸雄(大鵬薬品工業株式会社) 神沼二真(東京医科歯科大学)

プログラム

- |  |   |
|--|---|
| 1. 13:50-14:10<br>「基調Tutorial: GOP/N時代を特徴づける新しい話題」<br>神沼二真(東京医科歯科大学) | 4. 16:10-16:50<br>「海外の状況 Systems Biologyなど」<br>八尾 徹(理化学研究所)   |
| 2. 14:10-15:00<br>「機能性RNA研究の新展開」<br>河合 純(理化学研究所)                     | 5. 16:50-17:30<br>「GOP/N時代の創薬の課題と情報科学の役割」<br>多田幸雄(大鵬薬品工業株式会社) |
| 3. 15:00-15:50<br>「Chemical Genomicsの動向」<br>九川文彦(日本大学薬学部)            |   |

講演会前に総会を開催します。

講演会参加費： 法人賛助会員： 無料

個人会員(非営利)： 無料 個人会員(一般企業)： ¥5,000

ビジター(非営利)： ¥1,000 ビジター(一般企業)： ¥10,000

出席を希望される方は事前に必ず事務局セミナー受付 seminar@cbi.or.jp に連絡してください。

連絡先：CBI学会事務局 セミナー受付 E-mail: seminar@cbi.or.jp

〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-3-16 イイダビル301

TEL: 03-5491-5423 FAX: 03-5491-5462 http://www.cbi.or.jp/