

核内ホルモン受容体ファミリーの発見と医薬品開発への応用

ロナルド・エバンス博士

1949年4月17日生まれ(74歳)
ソーク研究所遺伝子発現研究室 教授

脂溶性ホルモンやビタミンと結合する核内受容体

私たちの体は、さまざまなホルモンの働きによって、その恒常性が維持されています。血中に分泌されたホルモンは、血流によって全身をめぐる、標的器官の細胞にたどり着きます。そして、ホルモンは細胞に存在する「受容体」に結合し、これが引き金となって、ホルモンの作用が発揮されます。

ホルモンは水溶性と脂溶性に分けられます。水溶性ホルモンの受容体は細胞膜に存在することが知られており、ホルモンが結合すると、細胞膜受容体は細胞内に情報を伝達します。

一方、甲状腺ホルモンなどの脂溶性ホルモンは、細胞膜を通り抜けて、細胞内、さらには核内まで入ることができます。そのため、脂溶性ホルモンの受容体は、細胞内や核内に存在すると考えられていましたが、その受容体は長らく未知のままでした。

エバンス博士は、世界で初めて脂溶性ホルモンである「糖質コルチコイド」の受容体を単離し、その核内受容体としての構造を明らかにしました(図1)。

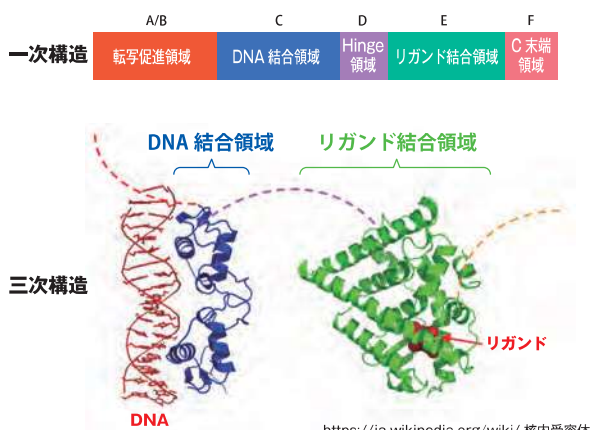


図1：核内受容体の構造

(上)核内受容体の一次構造の模式図。脂溶性のホルモンやビタミンの核内受容体はすべてこの基本構造を共通にもっている。(下)核内受容体の三次構造の一例。

核内受容体スーパーファミリーの働き

糖質コルチコイド受容体を単離して以降、エバンス博士は次々と新しい核内受容体を同定しました。女性ホルモンであるエストロゲンや甲状腺ホルモンなどのほか、ビタミンDやビタミンAといった脂溶性のビタミンの受容体も、核内受容体であることを明らかにしました。そして、これらの核内受容体は、互いによく似た構造・機能をもつ分子群「スーパーファミリー」であることがわかりました。

核内受容体は、リガンド(ホルモンやビタミンなど、受容体に特異的に結合する物質)と結合することが刺激となって、核内受容体が結合する特定のDNA配列を有する標的遺伝子の発現を転写レベルで調節します(図2)。こうして情報が伝達され、ホルモンやビタミンの作用が発揮されます。つまり、核内受容体は、脂溶性のホルモンやビタミンの受容体であるとともに、「転写制御因子」として働いていることが明らかになったのです。

エバンス博士の研究以前には、あらゆる脂溶性ホルモンやビタミンが、共通の基本的なしくみによって情報伝達が

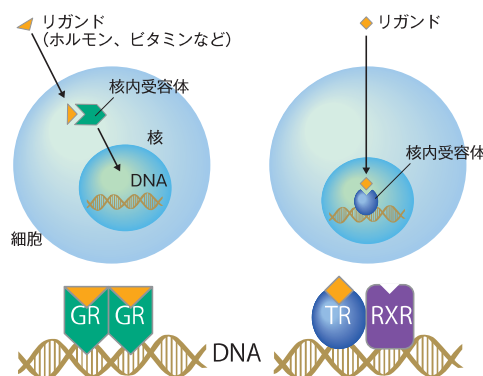


図2：核内受容体の働き

核内受容体の情報伝達機構は、細胞質でリガンドと結合して核内に移行するパターン(左)と、核内でリガンドと結合するパターン(右)に分けられる。前者の例には糖質コルチコイド受容体(GR)があり、ホモ2量体(二つの同じ分子が会合した状態)を形成して転写制御因子として働く。後者には甲状腺ホルモン受容体(TR)があり、レチノイドX受容体(RXR)とヘテロ2量体(二つの異なる分子が会合した状態)を形成して働く。また、RXRは他の多くの核内受容体と2量体を形成することも明らかにした。

行われていることは知られていませんでした。ヒトには48種類の核内受容体が存在し、この核内受容体スーパーファミリーの全体像を明らかにしたエバンス博士の業績は、分子生物学と内分泌学において新たな扉を開きました。

核内受容体に関わる多様な生理作用と疾患

エバンス博士が全貌を明らかにした核内受容体スーパーファミリーは、私たちの体のあらゆる組織に存在し、代謝、免疫、炎症、生殖、骨形成、細胞の分化・増殖など多様な生理作用を司っています(図3)。そして、これらの核内受容体の働きは、多くの病気と関係することから、これまで核内受容体をターゲットとした薬が数多く開発されています。現在、アメリカ食品医薬品局(FDA)に承認されている医薬品のうち、核内受容体をターゲットにした薬は15%前後に上ります。

例えば、糖質コルチコイド受容体を介した作用基盤の解明により、免疫抑制薬ならびに各種感染症、関節リウマチ、喘息などに対する治療薬が開発され、世界中で広く用いられるようになりました。また、ビタミンA受容体、ビタミンD受容体の研究により、脂溶性ビタミン類の作用が解明されたことで、これらのビタミンが白血病や骨粗鬆症、乾癬などの治療薬として広く用いられるようになりました。

核内受容体の解明から創薬の道を切り拓く

核内受容体スーパーファミリーの中には、発見当初は、結合相手となるリガンドが不明な核内受容体(「オーファン受容体」という)も多くありました。エバンス博士

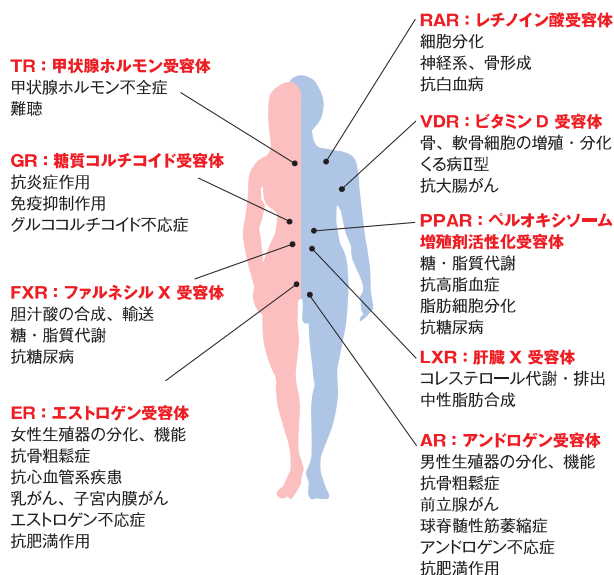


図3: ヒトの核内受容体スーパーファミリーの生理作用、疾患や治療薬との関連

は、エストロゲン関連受容体(ER)、レチノイドX受容体(RXR)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ)をはじめとする多くのオーファン受容体を単離し、一部のリガンドを同定しました。

また、PPAR γ は、脂肪細胞分化と糖・脂質代謝に深く関連する核内受容体であり、エバンス博士は内因性リガンド(体内に存在する天然のリガンド)を決定したのみならず、糖尿病の特効薬として用いられているチアゾリジン誘導体が、PPAR γ の合成リガンドとして作用していることも明らかにしました。

核内受容体は、転写制御の際に、「転写共役因子」と呼ばれるタンパク質と結合することによって、転写を促進あるいは抑制します。エバンス博士は、臓器・組織特異的作用に重要なSMRTなどの転写共役因子の単離にも成功しています。こうした成果により、閉経後骨粗鬆症の代表的治療薬であるSERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)や、ホルモン応答性がん(乳がん、子宮がん、前立腺がんなど)に対する抗がん薬の作用基盤の解明や臨床応用にも貢献してきました。

このように、核内受容体スーパーファミリーの全体像を明らかにしたエバンス博士の功績は、学术界への貢献に加えて、創薬、臨床医学、薬学を含め、社会的にも多大な貢献を果たしています。

表1: 核内受容体スーパーファミリーの発見の経緯

年	出来事
1985	核内受容体を初めてクローニング(糖質コルチコイド(GR))
1986	エストロゲン受容体のクローニング、甲状腺ホルモン受容体のクローニング
1987	ビタミンD受容体(VDR)、レチノイン酸受容体(RAR)のクローニング
1988	核内受容体スーパーファミリーの概念を提唱
1990	レチノイドX受容体(RXR)を単離
1991	応答エレメントとしてダイレトリビートを解明(3-4-5ルール)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)を初めて単離
1992	オーファン受容体のリガンドを初めて同定(9-cis-レチノイン酸:レチノイドX受容体)、レチノイドX受容体のヘテロ2量体の概念を提唱
1995	ダイレトリビートDNA上のヘテロ2量体(レチノイドX受容体-甲状腺ホルモン受容体)のX線構造解析、核内受容体の転写共役因子であるSRCファミリーとN-CoR/SMRTのクローニング
1996	p300/CBPは核内受容体のコアクチベーター(転写を活性化する転写共役因子)であることを解明、N-CoR/SMRT(転写共役因子)はHDAC(ヒストン脱アセチル化酵素)と結合することを解明
1998	生体外からの異物に結合するプレグナンX受容体(PXR)、構成的アンドロスタン受容体(CAR)を単離
1999	オーファン核内受容体(RXR)への合成リガンド(作動薬)が初めて臨床承認された
2005	初の核内受容体のシストローム(転写因子結合部位の総体)解析
2006	すべての種類の核内受容体の発現の時間的制御
2008	DNA上のインタクト(無傷)な受容体のX線構造解析

Evans RM, Mangelsdorf DJ (2014). Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. Cell 157(1), 255-66. より改編