

Title	脂質薬剤代謝調節因子である核内レセプターと癌
Author(s)	榎島, 誠
Citation	癌と人. 31 P.36-P.37
Issue Date	2004-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23733
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

脂質薬剤代謝調節因子である核内レセプターと癌

榎 島 誠*

核内レセプターというのは、遺伝子の転写を調節する転写因子の一種で、細胞内外の小分子化合物が直接結合することで転写誘導活性が変化します。エストロゲンやグルココルチコイドなどのステロイドホルモンの受容体が代表的な核内レセプターです。1985年にまずグルココルチコイド受容体の遺伝子が同定され、その後次々と新しい核内レセプターが同定されました。ステロイドホルモンだけでなく、甲状腺ホルモン、ビタミンDそしてビタミンAの受容体も核内レセプターであることが明らかになり、現在ヒトにおいて48種類の核内レセプターが確認されています。

既知の核内レセプターとの遺伝子配列の相同性に基づいて同定された核内レセプターの中には、リガンド化合物が不明のものがありオーファン核内レセプターと呼ばれています。1996年に、オキシステロールがオーファン核内レセプターLXRのリガンドであることが明らかになり、コレステロール代謝における核内レセプターの役割が注目されました。過剰に存在すると動脈硬化の原因となることがよく知られているコレステロールですが、生体内のコレステロールの約半分は肝臓において胆汁酸に変換されるといわれています。オキシステロール受容体LXRは、コレステロールセンサーとして、コレステロール過剰状態を感知し、標的遺伝子の発現調節を介して、コレステロールの胆汁中への排出や胆汁酸への変換を刺激し、消化管での吸収を抑制します。LXRはコレステロールに対するサーモスタットのような働きをしているのです。

胆汁酸は、コレステロールを原料に肝臓で合成され、コレステロールなどの脂質の消化吸収に必要な化合物ですが、界面活性作用があるので、過剰に存在すると細胞障害を起こします。

私達は、核内レセプターFXRが胆汁酸受容体として機能することを見出しました。FXRは高濃度の胆汁酸に反応し、肝細胞において胆汁酸の合成と細胞内への流入を抑制し、細胞外への排出を促進することで、肝細胞を胆汁酸の毒性から防御しています。腸管内へ分泌された胆汁酸の大部分は小腸から吸収され再利用されますが、一部の胆汁酸は腸内細菌によってリトコール酸などの毒性の強い胆汁酸に変換されます。欧米型の食習慣の普及によって我が国において大腸癌の発症が増加していますが、腸管内で増加するリトコール酸などが原因ではないかと考えられています。私達の研究により、ビタミンD受容体として知られていた核内レセプターVDRが、リトコール酸の受容体として機能し、リトコール酸の代謝酵素を誘導することが明らかになりました。様々な薬剤に反応し薬剤代謝酵素の発現を誘導する生体異物受容体PXRもリトコール酸に反応することが報告されています。

薬剤などの生体異物の代謝系とコレステロールなどの脂質の代謝系には共通の部分が多いことが知られています。生体異物や脂質は、細胞内でチトクロームP450などにより酸化され、さらに抱合化された後に、ABCトランスポーターによって細胞外へ排出されます。実は、LXR, FXR, VDR, PXRなどの核内レセプターは、お互いにアミノ酸配列の相同性が高く、チトクロームP450, 抱合化酵素, ABCトランスポーターなどの遺伝子発現を調節する脂質薬剤代謝の調節因子なのです。癌の化学療法の際に、MDR1などのABCトランスポーターの発現が多剤耐性を引き起こし、治療抵抗性の原因となっています。私達は、脂質薬剤代謝調節因子として機能する核内レセプター群を対象に、癌細胞におけるこれらの代謝調節系の変化、抗癌剤耐

性機構との関連性などに関する研究を行っています。大阪癌研究会の研究助成による研究を契機に、癌の病態解明及び新規治療法の開発へと

応用できれば、と考えています。

*大阪大学大学院生命機能研究科個体機能学
平成14年度一般学術研究助成金交付者