

2008 年 CBI 学会年会「核内受容体とメタボリック症候群国際シンポジウム」レポートー S3 “Omics & Pathway/Network to Metabolic Syndrome & Related Disease”

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門

水野 洋介

今回は 2008 年 10 月 22 日から 24 日にかけて「核内受容体とメタボリック症候群国際シンポジウム」というテーマで東京の一橋記念講堂で開催された 2008 年 CBI 学会年会についてレポートする。私は現在、埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターにおいて、今回の大会実行委員長でもある岡崎康司所長・ゲノム科学部門教授の研究室において、メタボリックシンドロームとの関連性が高い PPAR γ などの核内受容体を中心に研究活動を行っている。今回の先生方の発表では PPAR γ を含めた核内受容体やそのリガンドの話、様々な生物種におけるそれらの機能の話など、自分の研究内容とも密接に関連する話題が多様に盛り込まれていて、非常に刺激的な内容であった。以下に本セッションにおける 4 人の演者のご講演についてレポートする。

本セッションは、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長の岡崎康司教授の講演から始まった。岡崎教授は理化学研究所在籍時代には、本年会 2 日目の特別講演演者の林崎良英先生の研究室に所属し、当時まだ黎明期であった DNA マイクロアレイの開発に尽力し、また、マウスエンサイクロペディアプロジェクトにおいて国際的に非常に著名な関連研究者を多数集めた FANTOM1、FANTOM2 プロジェクトを率いて、大規模に収集された cDNA に機能注釈をつける研究を成し遂げられた。現在は内科医としての豊富な知識と経験も存分に生かしながら、メタボリックシンドロームと骨粗鬆症に関する研究を精力的に行っておられる。今回の発表では、間葉系幹細胞が脂肪細胞、骨芽細胞分化する際の遺伝子ネットワーク制御についての内容であった。間葉系幹細胞は、脂肪細胞分化誘導培地や BMP (Bone Morphogenic Protein)等の刺激により種々の細胞に分化する。脂肪細胞、骨芽細胞のそれぞれの方向への分化過程における細かなタイムポイントでの遺伝子発現レベルを、アレイを使って網羅的に探索した結果、脂肪分化、骨芽細胞を調節する新たな転写因子を含めたいくつかの遺伝子とそれらの制御関係が明らかになった。このうちの一つについてはノックアウトマウスでは脂肪蓄積が亢進し、骨分化が抑制される事が分かり、脂肪細胞と骨芽細胞の分化を調節する重要な因子である事が解明された。この結果は創薬標的を考えていく上での大変重要な知見になると考えられた。

2 番目の講演はフランス Ecole Normale Supérieure de Lyon の Institut de Genomique

Fonctionnelle de Lyon (IGFL)から招かれた Vincent Laudet 博士によるものであった。Laudet 博士は、ナメクジウオを使って、核内受容体に対するリガンドの使われ方についての研究について発表された。ナメクジウオは脊索動物の一種であり、ヒトを始めとする脊椎動物の祖先であると言われている。今年の6月にナメクジウオのゲノムが解読されたというニュースがあった事もあり、非常に興味深く聴講させて頂いた。

ナメクジウオはその成長過程で、プランクトン様の状態から水底生活を営む形態に変態するが、その際に甲状腺ホルモンが必要であることが分かっている。甲状腺ホルモンは脊索動物や脊椎動物でよく保存された重要なホルモンである。甲状腺ホルモンには T3 と T4 があり、これらが甲状腺ホルモン受容体に結合する事により機能する。ヒトでは T3 の生理活性は強いが、ナメクジウオの甲状腺ホルモン受容体である AmphiTR は T3 とは結合しない。Laudet 博士は最近、甲状腺ホルモン誘導体の一種である TRIAC (Triiodothyroacetic acid)がナメクジウオにおいて AmphiTR を活性化し、変態を誘導する事を明らかにした。また、ヒトのエストロゲン受容体はエストロゲンと結合して様々な生体機能を調節するが、ナメクジウオのホモログである AmphiER は、エストロゲンを結合しない事が分かった。AmphiER を活性化するリガンドはナメクジウオでは見つかっていない。ではナメクジウオではエストロゲンはどんな受容体と結合して機能するのか？エストロゲンはナメクジウオでは AmphiER ではなく、ステロイド受容体(SR)に作用する事が分かった。このように、ホルモンとその受容体は多くの生物種で保存されているが、それらの使われ方は進化の過程で大きく変遷しており、生物種によって異なる事が明らかになった。これは単に各生物種のゲノム配列が明らかになるだけでは生命現象が解明されない事の一端を示している。

3番目はドイツ Stuttgart 大学の Matthias Reuss 博士による講演であった。Reuss 博士は、HepatoSys プロジェクトに深く関わっている研究者である。HepatoSys は肝細胞を用いたシステムバイオロジーを研究するドイツの国家プロジェクトであり、肝臓の機能をシステムバイオロジー的に解析する様々なプロジェクトが平行して進行している。この中で演者らは、解毒代謝機構を研究するグループを率いている。具体的には肝細胞をリファンピシン処理した細胞を用いて発現アレイにより発現プロファイルを作成し、核内受容体の調節ネットワークの詳細な解析を行っている。リファンピシンは細菌の RNA ポリメラーゼに作用する抗生物質であり、結核やハンセン病の治療に用いられる薬剤である。本薬剤は、肝臓において薬物代謝酵素である CYP3A4 を誘導したり、様々な肝機能障害を起こす副作用があるなど、肝臓における代謝作用と密接な関わりがある。演者らは、本薬剤の代謝時における核内受容体を中心とした制御ネットワークを網羅的に描出した。この中で、薬物や毒物などの様々なゼノバイオティクスの刺激に応じて、複数の核内受容体が様々な

組み合わせで活性化する事により、個々の刺激に応じた特徴的な転写調節が行われる事を体系的に明らかにした。肝細胞においては代謝解毒作用などの様々な重要な機能があるが、核内受容体ネットワークの様々なクロスレギュレーションによりその機能がファインチューニングされている事が、今回のグラフィカルな発表において強く印象づけられた。

4番目の講演は東京大学先端研の児玉龍彦教授であった。核内受容体を中心とした複合体によるゲノム機能の調節を解明するために、近年はショットガンプロテオーム法が用いられる事が多い。この手法は、タンパク質複合体を消化してペプチドにまで分解してから、LC-MSMS (液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法) により解析を行うことにより、複合体に含まれるタンパク質の構成を一気に解明しようとするものである。演者はこの手法を用いて、PPAR γ を中心とした複合体コンプレックスの解析を行っている。タンパク質の機能を解析する場合、単に1対1のタンパク-タンパク相互作用を観察するよりも、あるタンパク質を中心として形成された複合体が、また別のタンパク質複合体とどのように関係しているかを解析する事が重要になってきている。例えば、PPAR γ , RXR α , RXR β 複合体は、スプライシングを担うスプライセオソーム A 複合体や、翻訳調節の機能を持つ EIF3e 複合体等とも相互作用を行う。ゲノムの機能を調節するタンパク質の解析を行う際には、各タンパク質複体内構成成分やその変化を観察するだけではなく、これらの複合体間の相互作用を視点に入れたダイナミックな視点からとらえる必要がある事を考えさせられた。演者はまた、核内受容体 Coup-TFII による ChIP アッセイを行ったり、PPAR γ と RXR α を含む複合体がヒストン H3K9 や H4K20 と相互作用してヒストンメチル化を調節する事も明らかにし、ヒストンメチル化酵素機能によって脂肪細胞分化が制御されて糖尿病などの病気にも関連する可能性についても発表され、非常に興味深い内容であった。

最後に

今回の4人の演者は、核内受容体というキーワードの元に、PPAR γ の役割を含めた脂肪・骨芽細胞分化の制御、生物種における核内受容体の使われ方の違い、肝臓における解毒代謝機構における核内受容体の機能、核内受容体複合体やヒストンとの関連性の解析といった、それぞれ非常にユニークな研究を行い、様々な重要な知見を発表されていた。無数の刺激によりそれぞれの核内受容体が様々な形で作用し、多くの生物種を通して非常に多岐にわたるゲノム機能の調節を担っている事を改めて意識させられた。今回勉強させて頂いた事を糧にして、私も核内受容体の働きを視野に入れた研究活動を通して、生活習慣病等の改善に少しでも貢献できるようになりたいと願ってやまない。