

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	肝臓X受容体リガンド・ウアバゲニンの新規脂質代謝モジュレーターとしての可能性				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	和歌山県立医科大学 薬学部・教授	氏名	田村 理
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正

講演題目	新規肝臓 X 受容体リガンド・ウアバゲニンの腎線維化シグナル抑制効果
------	------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

核内受容体(NR)は、発生や代謝など生命維持に関わる遺伝子発現に関与する重要なタンパクであり、米国食品医薬品局が認可している医薬品の10数%はNRを標的にしていることから、非常に注目を集めている。ヒトでは48種存在するNRは、ホルモンなどの特異的リガンドの結合によって活性化され、標的遺伝子の転写を制御し作用を発現するため、創薬研究の魅力的なターゲットである。NRの一つ肝臓X受容体(LXR)は、脂質代謝系の制御を担うことが知られている。脂質代謝系の異常により脂肪肝や慢性腎臓病へと進行することが近年明らかにされており、それを制御する化合物は病態の改善や予防に繋がるのが期待できる。

田村らは、Reporter assayではLXRに対してアゴニスト作用を示したにもかかわらず、細胞系ではLXR制御下にある脂質合成関連遺伝子群の亢進を引き起こさない希有なリガンドとしてウアバゲニン(OBG)を新たに見出した。既存LXRリガンド(T090)を経口投与したマウスでは肝臓の肥大化及び肝トリグリセリドの蓄積が認められるが、OBG投与群では脂肪肝類似症状は認められなかった。

まず OBG あるいは T090 をラットに対して全身投与した際の遺伝子発現変化について、主に肝臓と腎臓に注目して realtime-PCR による発現解析を行った。その結果 T090 は肝、腎いずれにおいても脂質合成関連遺伝子の発現を亢進していたのに対して、OBG は一切そのような作用は示さなかった。続いて培養細胞に対する脂質添加あるいは脂質合成誘導刺激に対して、LXR リガンドの作用の差異を検討したところ、細胞内への脂質蓄積に対して OBG は T090 よりも減少させる作用が弱いことがわかった。さらに腎における脂質代謝異常を有するモデル動物に対する OBG の作用について明らかにすることによって、OBG の新規治療薬物としての可能性を検討した。モデルとしては、腎への脂質の蓄積が顕著なモデルとして知られているピューロマイシンアミノヌクレシド腎症モデルを用い、腎病態の広がりや脂質蓄積に対する OBG の作用を調べた。脂質蓄積に対する OBG による減少作用は T090 よりも弱く、これは細胞レベルの検討結果と同様であった。その一方で、細胞・組織の炎症・線維化反応によって発現が減少することが知られている Krüppel-like factor 15(KLF15)が、OBG の投与によってタンパクレベルで増加していることを見出した。今後は腎における炎症や線維化といった反応が強い半月体性糸球体腎炎モデルに対して、OBG を投与することによる治療あるいは病態進展抑制効果について検討を実施する予定である。