

PRESS RELEASE

本リリースは以下の宛先に配信しています。

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
静岡市内報道機関支局・総局

令和元年9月27日
岡山大学
静岡県立大学

レチノイド X 受容体に対する結合性分子の簡便な判定法を開発 創薬、機能性食品、内分泌攪乱物質探索を可能とする新たな手法に

◆発表のポイント

- ・レチノイド X 受容体 (RXR、注1) に結合する分子としては DHA などの脂肪酸が知られ、さまざまな疾患との関連や生物の内分泌への影響が知られています。
- ・本研究では、RXR 結合性分子の探索、結合能を簡便に検出する手法を開発しました。
- ・創薬や機能性食品の開発、湖沼、海水中の内分泌攪乱物質 (注2) の探索などに役立つことが期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬) の加来田博貴准教授らは、静岡県立大学食品栄養科学部の中野祥吾助教らと、日本大学、立教大学、アイバイオズ株式会社の共同研究により、レチノイド X 受容体 (RXR) に対する結合物質の簡便な探索技術の開発とその作用機序の解明に成功しました。

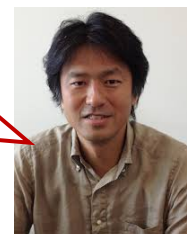
RXR は、これに結合する低分子によって、標的とする遺伝子の発現を制御します。脂質・糖代謝に関わる受容体であることから、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、認知症やパーキンソン病などの治療を目的とした分子標的として創薬また機能性食品開発がされています。また、環境中の RXR 結合性分子を不必要に摂取すると内分泌攪乱になりかねません。

しかしながら、これまでの RXR 結合性分子の探索・検出法は、ラジオアイソトープ (放射性同位体) を用いる方法や細胞を用いる方法であり、法規制、特殊装置の必要性、時間を要するなど課題がありました。RXR と本研究で創出した蛍光性の RXR 結合性分子を混合した溶液に、評価したい溶液を加え、汎用性の高い測定機器 (蛍光プレートリーダー) を用いて蛍光を測定することで、その溶液中の RXR 結合性分子の有無が数時間内に判定できます。この技術を使えば、創薬や機能性食品開発のみならず、湖沼水、海水中の RXR 結合性分子の探索が容易に行え、RXR へ作用する環境汚染物質の探索が簡便になります。また、この技術をもとに、エストロゲン受容体や甲状腺ホルモン受容体を対象とする結合性分子の探索技術への応用も期待されます。

本研究成果は9月5日、アメリカ化学会誌「*Journal of Medicinal Chemistry*」の Just accepted として公開されました。

◆研究者からのひとこと

本研究成果を論文発表するのに約 10 年の歳月を要しました。主に研究に携わった山田翔也君 (博士後期課程満期退学) は、博士後期課程在学中に論文にできず、学位取得に至っていません。今回の成果をもとに、彼の学位取得へつなげられればと思います。また、本研究成果を、創薬・環境汚染物質探索へ応用し社会貢献したいです。



加来田准教授

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

RXR は、DNA に結合して標的とする遺伝子の発現を制御するスイッチとして機能し、このスイッチ機能は RXR に結合する低分子によって制御されます。

医薬品としてはベキサロテン（タルグレチン®）が知られ、皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫という血液がんの治療に使われています。また、食品中に含まれる DHA（ドコサヘキサエン酸）も RXR に結合し、学習能力の向上につながるとされています。しかしながら、これまでの RXR に対する結合性分子の探索法は、ラジオアイソトープ（放射性同位体）を用いる方法や細胞を用いる方法であり、法規制、特殊装置の必要性、時間を要するなど課題がありました。

<研究成果の内容>

今回創出した技術は、RXR に結合すると蛍光が弱まり、RXR から外れると強い蛍光を発する RXR 結合分子 CU-6PMN (1)の創出とその利用に関するものです（図 1）。

RXR と本研究で創出した CU-6PMN (1)を混合した溶液に、評価したい溶液を加え、汎用性の高い測定機器（蛍光プレートリーダー）を用いて蛍光を測定することで、その溶液中に RXR 結合性分子の有無が数時間内に判定できます。この技術を使えば、創薬や機能性食品開発のみならず、湖沼水、海水中の RXR 結合性分子の探索が容易に行えます。

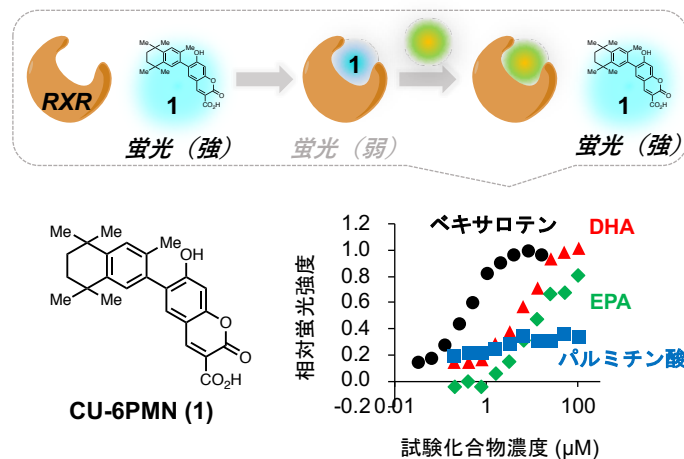


図 1. 本研究で創出した蛍光性 RXR リガンド CU-6PMN (1)の分子構造、RXR リガンド検出のコンセプトならびに DHA、EPA などを用いた結合データ（論文中の図を改変）

<社会的な意義>

本学が進める SDGs 「Sustainable Development Goals（持続可能な開発目標）」の 17 の目標の一つに、「6 安全な水とトイレを世界中に」がありますが、本研究で創出した RXR へ結合する物質の探索法を用いれば、RXR へ作用する環境汚染物質の探索が容易になります。また、この技術をもとに、エストロゲン受容体や甲状腺ホルモン受容体を対象とする結合性分子の探索技術への応用も期待されます。

PRESS RELEASE

■なぜ RXR なのか？

病気は、体内バランスが健康な状態からずれるために生じるとも言えます。がん、メタボリックシンドローム、2 型糖尿病、アルツハイマー型認知症などの現代病は、いずれも糖・脂質に関わっています。アルツハイマー病は「第 3 の糖尿病」とも言われています。RXR は核内において糖・脂質に関わるさまざまな受容体と連携して機能していることから（図 2）、RXR を標的に糖・脂質のバランスを調整することで、このような疾患の治療に貢献できないかと我々は考えています。このような RXR の多機能性のため、不必要に RXR に結合する物質を体内に取り込むことは、病気につながりかねません。船底への海洋生物の付着を防ぐ目的で用いられた有機スズ化合物による、巻貝における生殖器の異常が知られていますが、このような物質も RXR への結合が知られています。我々は、医薬にせよ、機能性食品にせよ、外界に存在する物質とうまく付き合う必要があります。そのような理由から、我々は創薬・機能性食品探索に限らず、自然界に存在する RXR 結合性分子を検出することが、健康のためにも必要と考えています。

なお、本研究の成果は、我々が RXR を標的とする創薬研究（医薬候補物質の創出とその評価）を行ってきたからこそ、生み出せたと言っても過言ではありません。

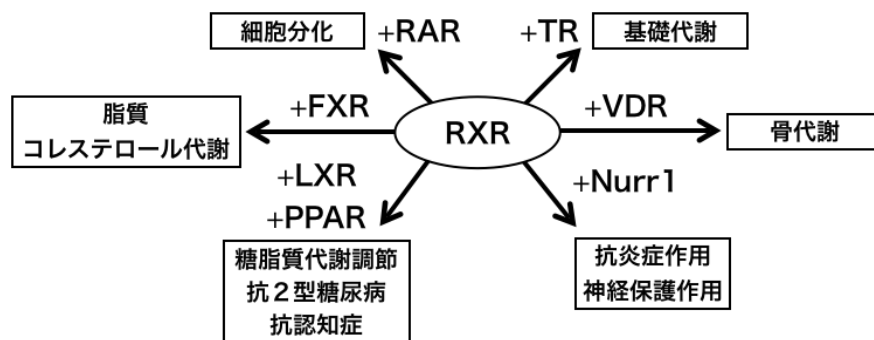


図 2. RXR と協働する様々な核内受容体。TR（甲状腺ホルモン受容体）、VDR（ビタミン D 受容体）、RAR（レチノイン酸受容体）など。

■論文情報

論文名：Competitive Binding Assay with an Umbelliferone-based Fluorescent Retinoid X Receptor Ligand Screening.

掲載紙：Journal of Medicinal Chemistry

著者：Yamada S, Kawasaki M, Fujihara M, Watanabe M, Takamura Y, Takioku M, Nishioka H, Takeuchi Y, Makishima M, Motoyama T, Ito S, Tokiwa H, Nakano S, Kakuta H.

DOI：10.1021/acs.jmedchem.9b00995.

URL：https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.9b00995

■研究資金

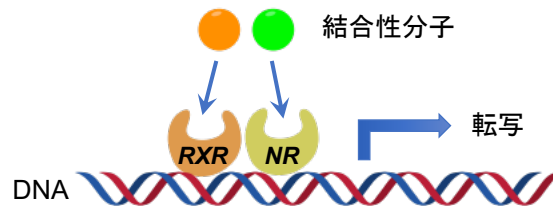
本研究は、日本学術振興会（12J06716, 16K18688, 18K14391, 17K06931）、岡山工学振興会、東京生化学会の支援を受けて実施しました

PRESS RELEASE

■補足・用語説明

注1：レチノイドX受容体

RXRのような受容体は核内にて働くことから「核内受容体」と言われ、ヒトにはRXRを含め48種類の核内受容体が知られます。ビタミンAやビタミンD、甲状腺ホルモンなどもそれぞれの核内受容体に結合し機能します。RXRは2つのRXRで作られる二量体、もしくは他の核内受容体（下図中のNR）とも二量体を形成します。



注2：内分泌攪乱物質

環境中に存在する化学物質のうち、生体にホルモン作用を生じたり、逆にホルモン作用を阻害するものを指します。ホルモン作用は、核内受容体を介して発揮されるものが多いです。

■研究分担

本研究に関するコンセプト、化合物デザインやその合成、RXRに対する結合能や蛍光物性の評価は岡山大学が中心となって行いました。静岡県立大学によって、評価に用いるRXRタンパク質の創出、さらに本研究で創出されたCU-6PMN(1)のRXRに対する結合状態が分子レベルで解明されました。本研究で行ったX線結晶構造解析は、つくば市にある大学共同利用機関法人 高エネルギー加速器研究機構（通称 KEK、課題番号 2018G006）にて実施されました。

<お問い合わせ>

岡山大学：

大学院医歯薬学総合研究科（薬）
 准教授 加来田 博貴

（電話番号）086-251-7963

（FAX）086-251-7926

（メール）kakuta-h@okayama-u.ac.jp

静岡県立大学：

大学院薬食生命科学総合学府（食）
 助教 中野 祥吾

（電話番号）054-264-5578

（FAX）054-264-5099

（メール）snakano@u-shizuoka-ken.ac.jp