

慢性炎症性疾患の運命決定を担う 未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索

北川 浩 史¹

はじめに

近年食生活の欧米化と相まって糖尿病をはじめとする生活習慣病は非常に大きな臨床医学的な問題とおり、また一方で近年その主病態は、脂肪などの組織の慢性炎症であることが明らかになった。しかし、現在の生活習慣病に対する治療法には、その主病巣である「慢性炎症」治療を目指すものは存在しない。一般的に「慢性炎症性疾患」に対しては抗炎症剤を使用するのが一般的であるが、その効果は限局的であり、病態のメカニズムに根ざした新しい治療法開発が望まれる。一方で、自己免疫疾患を含む様々な炎症性疾患に対する抗炎症薬として用いられているグルココルチコイド（ステロイド）は、難治性炎症性疾患に対する強力な抗炎症作用を有するが、副作用の問題から長期利用には問題が残されている。その作用メカニズムは、核内受容体 GR による炎症制御転写因子 AP-1 や NF- κ B のリガンド依存性の転写抑制であることが知られているが、その詳細なメカニズム解析が困難を極めているために、長期慢性炎症疾患治療法開発はあまり進んでいない。このような背景の中で、我々はこれまでの炎症疾患創薬の分野ではあまり試みられていない生化学的手法による核内エピゲノム制御因子の同定と機能解析というアプローチを主体に総合的な解析を行っている。この新しいアプローチによってこれまでに同定しえなかった生活習慣病に対する画期的な創薬標的の同定を目的とする。

アプローチ方法の実際

扱うタンパク標的としては抗炎症薬として広く用いられているグルココルチコイド（ステロイド）の標的である核内受容体グルココルチコイド受容体（GR）と男性ホルモン受容体（AR）を用い、*in vitro* の生化学実験と *in vivo* のマウス実験から総合的な機能制御メカニズムを解



明し、「疾患エピジェネティクス」という分野からの新しい創薬を考えている（図1）。その切り口は、「炎症制御」と「栄養代謝制御」の接点で機能する核内エピゲノム制御メカニズムであり、核内エピゲノム制御における調節的なスイッチ機構の解明と未知シグナルクロストークの探索を行っている（図2）。

GRによるエピジェネティックな 抗炎症メカニズムの解析

GRによるAP-1に対するグルココルチコイド（ステロイド）依存性の転写抑制メカニズムの解析を進めてきた結果、GRがAP-1構成タンパクc-Junのリガンド依存性のSumo化を制御する複合体（Sumo化E3リガーゼ）の構成因子として機能することが明らかになった。また、c-JunがSumo化された後にヒストンメチル化複合体がリクルートされ、エピジェネティックな転写抑制がなされることも明らかになった。つまり、この転写抑制はこれまで知られていなかった2段階のステップによってなされる新しい転写抑制メカニズムを介することが明らかになった（図3）。

¹ 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学生体調節研究所・核内情報制御分野
平成23年2月22日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学生体調節研究所・核内情報制御分野 北川浩史

今後の展開

実はこれまでに明らかにできた GR によるリガンド依存性の抗炎症制御は細胞内のグルコース濃度変化によって規定される (未発表 data). そこで, GR のタンパク修飾状態を様々な刺激下で解析し, 様々な刺激や培養条件下での GR タンパクの修飾状況を LC-MS/MS システムを用いて探索し, 転写活性制御機構との関係を明らかにする予定である.

おわりに

我々は目下新しい研究室で新しいテーマに向かって取り組んでいますので, ご興味のある方は, ご連絡いただくと幸いです.

本研究は, 2010-2013 年度「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に採択された.

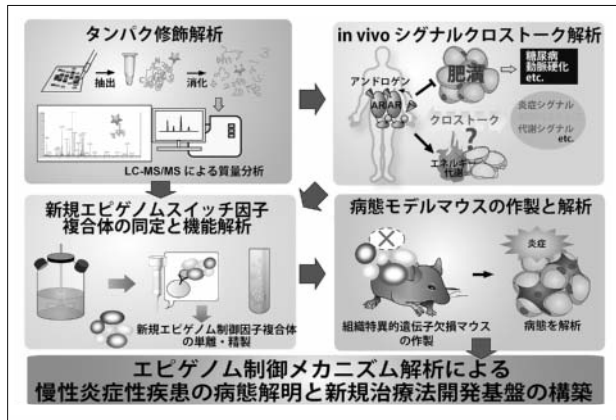


図1 未知エピゲノム制御因子機能解析ストラテジー

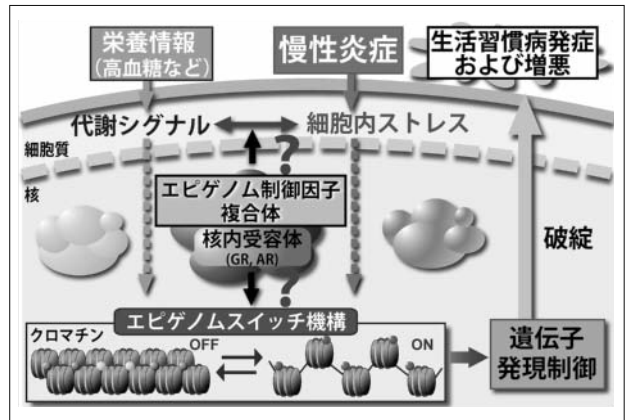


図2 慢性炎症性疾患制御に向けたエピゲノム制御—代謝シグナルと細胞内ストレスを仲介するエピゲノム制御因子—

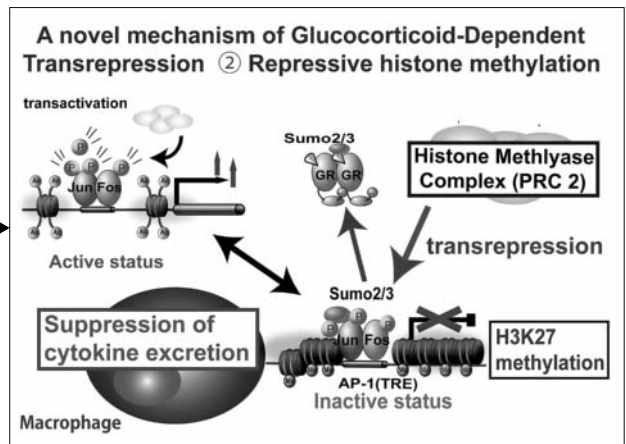
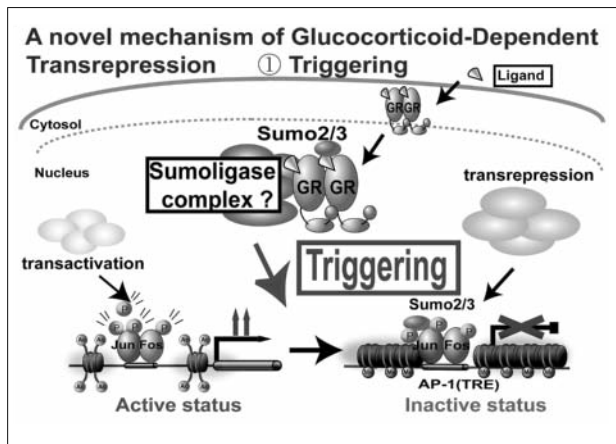


図3 グルココルチコイド依存性のエピジェネティック制御を介する抗炎症作用メカニズム