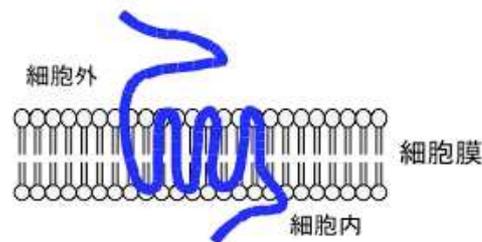


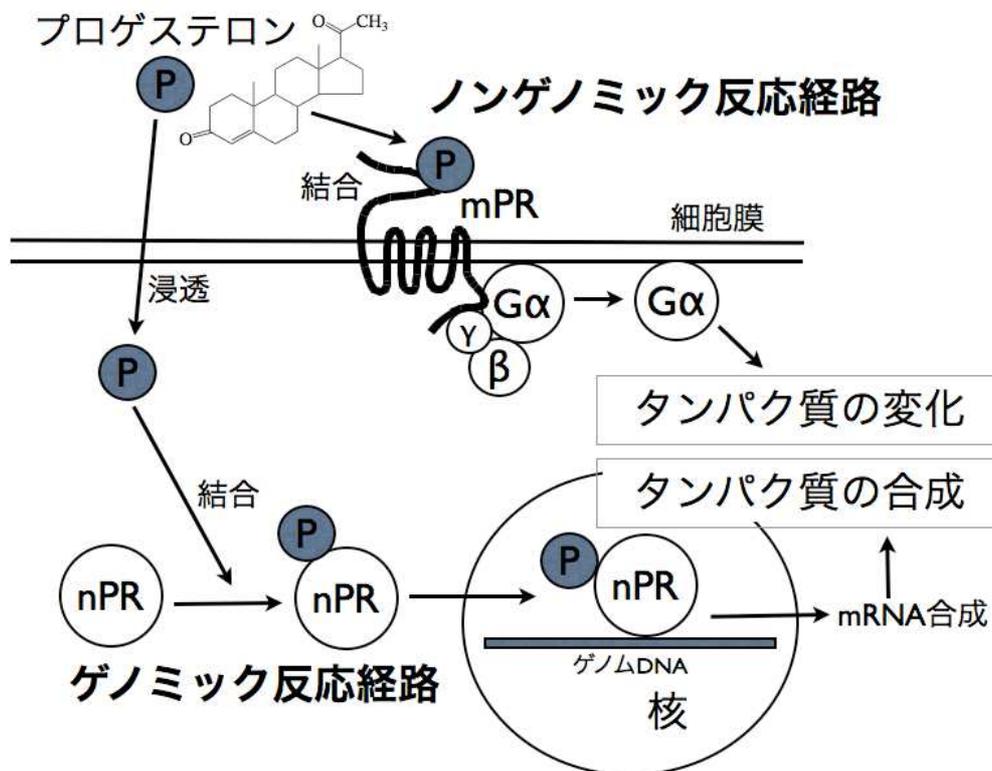
膜受容体を介した魚類の卵成熟誘導機構に関する研究において、ステロイド膜受容体の候補である mPR 分子が発見され、脊椎動物細胞に保存されている細胞膜7回膜貫通型の構造をとる新規 G タンパク質共役型受容体であることが明らかになった (右図)。mPR は卵巣で発見されたが、脳や腎臓など様々な組織で発現していることが明らかになり、全身の各組織でステロイドの作用を細胞表面からも受けている可能性が示された。細胞膜表面のステロイド膜受容体を介したシグナル伝達経路が脊椎動物細胞に共通し、一般的なステロイドホルモンの作用機構であることが示唆されたのである。mPR の発見により、その存在が明確になったノンゲノミック反応経路と一般的に理解されているステロイドの作用経路であるゲノミック反応経路を下図にまとめて示した (プロゲステロン類の代表として図中ではプロゲステロン (P) を示したが、サカナなどでは化学構造が少し違うホルモンが用いられている)。

新規ステロイド膜受容体mPR



ことが示唆されたのである。mPR の発見により、その存在が明確になったノンゲノミック反応経路と一般的に理解されているステロイドの作用経路であるゲノミック反応経路を下図にまとめて示した (プロゲステロン類の代表として

図中ではプロゲステロン (P) を示したが、サカナなどでは化学構造が少し違うホルモンが用いられている)。ゲノミック反応経路では細胞内に浸透したステロイドホルモンが細胞内に存在する核受容体 (nPR) と結合し、このホルモン-核受容体の複合体が、核内に入り込み遺伝子発現誘導を行う転写因子として作用する。つまり、ゲノム DNA に結合してその近傍



に存在する遺伝子からタンパク質合成に必要な mRNA を合成させる。この mRNA から新しいタンパク質が作られる。最終的に細胞はステロイドホルモンの作用を新たな働きをもったタンパク質というかたちで受け取り、新たな機能を獲得することになる。このゲノミック反応には mRNA、タンパク質という2種類の物質の合成が必要となるので、細胞が変化するまでには数時間から数日を要する。ゲノム DNA に作用して遺伝子発現を誘導することからゲノミック反応と呼ばれる。これに対してノンゲノミック反応の場合はステロイドホルモンがステロイド膜受容体の細胞外領域に結合し、これによる膜受容体の構造変化により膜受容体と結合していた G タンパク質が解離する。解離した G タンパク質が細胞内タンパク質に作用してそれらの構造変化やリン酸化などの化学修飾を引き起こす。このように細胞はステロイドホルモンの作用を細胞内タンパク質の質的変化というかたちで受け取り、新たな機能を獲得する。この場合のタンパク質の構造変化や化学修飾は比較的短時間で起き、細胞の変化は数分や数十分で誘導される。この反応経路には遺伝子発現は含まれないことからノンゲノミック反応経路と呼ばれる。

我々は内分泌かく乱物質の一種であるジエチルスチルベストロール (DES) が魚類の卵成熟を誘起することを発見し (PNAS 2004)、その標的分子がステロイド膜受容体であることを明らかにした

(Endocrinology 2007、静岡新聞掲載)。一般に、内分泌かく乱物質は核内受容体を介するゲノミック反応により作用すると理解されているが、内分泌かく乱物質がノンゲノミック作用経路にも作用するという新規作用とその標的分子を明確にした。また、膜受容体分子を培養細胞に発現させ、ステロイド結合特性や内分泌かく乱物質との反応性を明らかにした (CREST (H12~H17))。

化学物質とステロイド膜受容体の相互作用は、現状、基礎研究レベルにおいて膜受容体遺伝子を導入した培養細胞の細胞膜を用いた技術により評価している。しかしながら、発現タンパク質量が低いことや、ラジオアイソトープの使用、細胞膜画分を毎回調製する必要がある等、煩雑な作業を伴う。また細胞培養のコストも高いことから、多検体をスクリーニングする実用化には適さない。

今回、我々が合成、精製法の確立に成功した方法を用いれば、ホルモン結合活性を有するステロイド膜受容体を比較的少量に得ることができるようになった。本手法により精製したステロイド膜受容体は本受容体を標的とする新薬の開発のための新規スクリーニング法の確立を可能とする。これまでのところステロイド膜受容体そのものの発現、精製は世界的にも報告例が無いため、適切なスクリーニング法が構築されていない。ステロイド膜受容体分子の組織分布の広範性、多義に渡るステロイドの作用を考えれば、新規受容体をターゲットとする新規医薬品、健康補助食品等の特定、並びに開発が必要と考える。

国立大学法人 静岡大学 ウェブサイト <http://www.shizuoka.ac.jp/>

○広報室 〒422-8529 静岡県静岡市駿河区大谷836 TEL: 054-238-5179 FAX: 054-237-0089

