

総説

核内受容体リガンド活性を示す天然化合物

飯田加賀美¹⁾, 永井和夫^{1,2)}, 禹 濟泰^{1,2)}

¹⁾中部大学生物機能開発研究所, ²⁾中部大学応用生物学部

要 旨

脂肪酸や脂溶性ビタミンやコレステロール代謝物やステロイドホルモン等, 生体内に栄養素として取り込まれた低分子化合物や生体代謝物の多くが, 核内受容体と呼ばれる転写因子にリガンドとして結合することで核内受容体を活性化させ, 生体機能を調節している. それぞれの核内受容体は一連の機能を持った複数の標的遺伝子の転写を活性化するため, 核内受容体に高い親和性でリガンド結合する合成低分子化合物は医薬品として用いられている. しかし, それらの医薬品には副作用も存在し, 予防医学の観点からは, 長期に渡って食生活に取り入れることでマイルドに生体機能を調節可能な食品成分リガンドが注目されている. ウコンのクルクミンや, カンキツ類に含まれるβ-クリプトキサンチン, タマネギ等に含まれるケルセチンなど, 古くから利用されて来た食材の成分にも, 核内受容体リガンド活性が認められたものは多い. 脂質代謝の改善や血糖値管理, 脳神経の保護など, 長寿社会への突入に当たって, 医食同源から健康実現を目指す先人の知恵と現代の科学を融合させる機能性食品研究分野の中でも, 核内受容体リガンドとなる食品成分の探索と生理活性の評価は, 食と健康の関わりを解明するための最も容易な切り口であろう.

キーワード 天然化合物, 核内受容体, リガンド

1. はじめに

核内受容体は, 生体内の脂溶性低分子化合物をリガンドとして結合することで転写活性を上げる転写因子の一種である. リガンドとなる物質や機能は様々で種類は多種に渡る. 脂溶性ビタミンをリガンドとする核内受容体として, ビタミンD受容体(VDR)とレチノイン酸受容体(RAR)が存在する. ステロイドホルモンをリガンドとする核内受容体には, エストロゲン受容体(ER), プロゲステロン受容体(PR), アンドロゲン受容体(AR), 糖質コルチコイド受容体(GR), 鉱質コルチコイド受容体(MR)がある. また, コレステロール代謝物をリガンドとする核内受容体として, 主に酸化コレステロールをリガンドとする肝臓X受容体(LXR), 主に胆汁酸をリガンドとするファルネソイドX受容体(FXR)がある.

その他, 主に脂肪酸をリガンドとするペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR), 医薬品等の生物異物等をリガンドとするプレグナンX受容体(PXR), 構成的アンドロスタン受容体(CAR), また, 甲状腺ホルモンをリガンドとする甲状腺ホルモン受容体(TR)等が存在する(加藤, 1994). これらの核内受容体蛋白質は, DNA結合領域やリガンド結合領域を持つなど構造が類似しており, 特にDNA結合領域は高い相同性を持つ. 近年のヒトゲノム計画の完了によって, ヒトでは48種の核内受容体の存在が確認された(Zhang *et al.*, 2004). それぞれの核内受容体には相同体やスプライシングバリエントが存在し, 核内受容体遺伝子は, ゲノム内でスーパーファミリーを形成している.

48種の核内受容体の内, リガンドが判明してい

る核内受容体はおよそ半分に過ぎないが、リガンド種は、上記のごとく、脂肪酸などのエネルギー源、ビタミン、ホルモン、生体異物など広範に渡り、これら低分子生理活性物質が生体に作用するメカニズム中心を担う因子であることが分かって来た。転機は、1991年、抗糖尿病薬として使用されて来たチアゾリジン系薬剤がPPARの相同体的一种、PPAR γ のリガンドであるとの報告であった(Lehmann *et al.*, 1995)。以来、これら核内受容体が医薬品開発のターゲットとして重要な位置を持ち続けており、臨床試験を経て治療に用いられるに至っているものもある。脂質代謝改善薬としてPPAR α リガンドが(田中, 2008)、白血病治療薬としてRARリガンドが(影近, 2006)、また、乳癌治療薬としてERアンタゴニストが(伊藤 *et al.*, 2008)、前立腺癌治療薬としてARアンタゴニストが使用されている(塚本 *et al.*, 2001.)。

一方、ビタミンA、Dがそうであったように、我々が普段摂取している食品中にも、これら核内受容体のリガンドが生体機能調整物質として含有されているであろうことは容易に想像される。民間薬や漢方薬などの生薬も含め、我々は長い歴史の中で、経験的に、核内受容体を活性化させるそれらリガンドを健康維持に利用して来たのではないだろうか。天然生理活性物質研究の分野においては、それら天然物による身体機能調節を科学的に体系付けようとの試みが始められており、ここでは、主な核内受容体の生物学的役割と、天然物リガンド探索の成果を概説する。

2. PPAR γ

PPAR γ は、PPARの相同体(PPAR α , γ , δ)の一種で、脂肪組織や肝臓で高発現している。本来のリガンドは脂肪酸、もしくは、脂肪酸代謝物とされている。その機能は、主に脂肪細胞の分化を促進し、脂肪合成を促進する結果、血糖値を下げることにされて来たが(柱本 *et al.*, 2008)、LXRの転写を促進して、LXRの機能

(後述)を高めることも明らかとなっている(Chawla *et al.*, 2001)。その有用性から、核内受容体の中では最も多数のリガンドが医薬品として開発されている。しかしながら、それら医薬品は、長期服用により骨粗鬆症を発症させる副作用のあることも判明して来ており(Giaginis *et al.*, 2007)、より安全なリガンドが求められるようになっていく。

PPARはリガンドポケットが比較的大きく、リガンド活性を持つ天然物も多数が見付かっている。マツヤニ(松脂)から抽出されたアビエチン酸(Takahashi *et al.*, 2003)、マメ科のハーブであるリコリスから抽出されたデヒドログルバスペリンD、グリシリン、アシルクマリン(Kuroda *et al.*, 2003)、ナツメグ(肉豆蔻)から抽出されたマセリグナン(Han *et al.*, 2008)、ウコン(鬱金)から抽出された各種クルクミノイド(Nishiyama *et al.*, 2005)、トウガラシ(唐辛子)のカプサイシン(Kim *et al.*, 2004)、ホップのイソフムロン(Yajima *et al.*, 2004)、カンキツ(柑橘)類が持つオーラプテン(Kuroyanagi *et al.*, 2008)、ショウガ(生姜)から抽出されたショウガオール(Isa *et al.*, 2008)、コウボク(厚朴)から抽出されたマグノロール(崔 *et al.*, 2009)、フラボノイドの中ではアピゲニン、クリシン、ケンフェロール(Liang *et al.*, 2001)、ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン(Mezei *et al.*, 2003)、アントシアニン(Xia *et al.*, 2005)、等がある。これらの成分は、少なくとも細胞レベルでPPAR γ の標的遺伝子の転写を活性化させることが確認されている。しかし、長寿遺伝子として知られる脱アセチル化酵素、Sart1の活性化物質であるレスベラトロールまでがPPAR γ リガンドとする報告もある(Inoue *et al.*, 2003)。これらの成分は、主にレポーター遺伝子解析を用いて核内受容体活性化作用が確認された化合物のため、PPAR γ に限らず、必ずしも厳密に核内受容体リガンドとして機能している訳ではなく、広義のアゴニストと考えた方が良さ

そうである。

マグノロールを含むコウボクは古くから用いられている漢方薬だが、抗高血糖の用途ではない。グリシリンは漢方薬のカンゾウ（甘草）にも含まれ、カンゾウは抗糖尿病薬としても用いられて来た。マセリグナン、グリシリン、クルクミノイド、イソフムロンは動物レベルで血糖降下作用が確認されている。

3. PPAR

PPAR α は、PPARの相同体の一種で、骨格筋や心臓に高発現しており、PPAR γ 同様、主に脂肪酸をリガンドとする。血中中性脂肪値を下げる作用を持つフィブレート系薬剤はPPAR α リガンドであり、ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化を促進することで血中中性脂肪を減少させ、HDLを増やし、抗糖尿病作用も持つとされる。やはり副作用が認められ、長期服用によって横紋筋融解症や腎障害をもたらす(田中, 2008)。

これまでに同定された天然物リガンドは、クロロフィル分解物のフィトール(Goto *et al.*, 2005), ゲニステイン, ダイゼイン, グリシテイン(Mezei *et al.*, 2003), マセリグナン(Han *et al.*, 2008), オーラプテン(Kuroyanagi *et al.*, 2008), イソフムロン(Yajima *et al.*, 2004), レスベラトロール(Inoue *et al.*, 2003)等である。後者の8種は上述のようにPPAR γ リガンドでもあり、血糖値低下作用を持ちながら脂肪分解も促進するPPAR α , γ 二重リガンドとして期待される。

4. LXR

相同体としてLXR α , β が存在する。肝臓に高発現し、酸化コレステロールをリガンドとしてコレステロール過剰状態を感知し、コレステロールの胆汁酸異化を促進する。また、糖の脂肪酸への変換を促進して血糖値を下げる作用も持つ。小腸粘膜ではコレステロールの吸収を抑制し、排出を促進する。マクロファージにおいてはABC A1

転写を促進して肝臓へのコレステロール逆転送を刺激する(槇島 *et al.*, 2005)。

天然物リガンドとしては、カンペステロール等の植物ステロールがあり、血清コレステロール値を下げることで知られており(菅野 *et al.*, 2007), 特定保健用食品としても利用されている。

5. FXR

相同体としてFXR α , β が存在する。主に小腸, 肝臓, 副腎, 腎臓, 肺, 脂肪組織, 心臓に発現しており, 内因性のリガンドは, ケノデオキシコール酸やコール酸などの胆汁酸である。Cholesterol 7 α -hydroxylaseの発現を抑制するなど, LXRとは相対的な機能を持ち, 胆汁酸の産生と排泄にかかわる遺伝子の発現を調節して肝細胞を胆汁酸毒性から保護している(木下, 2008)。

天然物リガンドとしてはフラボノイドの一種であるクメストロールが報告されている(Takahashi *et al.*, 2008)。

6. ER

相同体としてER α , β が存在する。子宮や前立腺で高発現している。エストロゲン(卵胞ホルモン)作用を担い, 女性生殖器の発達と維持に不可欠で, ERの発現も誘導する。閉経期女性の骨粗鬆症においてはエストロゲンの不足から破骨細胞が増加しており, 治療としてエストロゲンの投与が行われているが, 乳癌や子宮癌の発症を増やす副作用がある。また, ある種の癌には増殖も促進するため, ERアンタゴニストが治療に用いられている(伊藤 *et al.*, 2008)。

これまでに見付かった食品成分リガンドには, ダイズに含まれるダイゼインやゲニステイン等があり, 骨量維持のための特定保健用食品として認可され, 実用されている。ダイゼイン, ゲニステインを多く含む大豆製品が更年期障害の緩和にも有効であることはよく知られている(Liu *et al.*, 2001)。

表 1. 主な核内受容体の作用と天然物リガンド

核内受容体	主な作用	主な天然物リガンド	主な由来植物
PPAR	脂肪合成, 血糖値低下	脂肪酸, アビエチン酸, マセリグナン, イソフムロン, カプサイシン, ショーガオール, クルクミノイド, レスベラトロール, マグノロール	マツ, ナツメグ, ホップ, トウガラシ, ショウガ, ウコン, ブドウ, コウボク
PPAR	脂質分解, 血中中性脂肪値低下	脂肪酸, フィトール, ゲニステイン, ダイゼイン, グリシテイン, マセリグナン, オーラプテン, イソフムロン, レスベラトロール	緑色植物, ダイズ, ナツメグ, カンキツ類, ホップ, ブドウ
LXR	血中コレステロール値低下	植物ステロール	エンドウ, ダイズ
FXR	胆汁酸合成抑制	クメストロール	アルファルファ, ダイズ
ER	雌性の生殖, 骨形成, 更年期障害緩和	ダイゼイン, ゲニステイン	ダイズ, ムラサキツメクサ
PR	雌性の生殖, 更年期障害緩和	ナリゲニン, アピゲニン	パセリ, グレープフルーツ
RAR	発生, 恒常性の維持	レチノイン酸, -クリプトキサンチン	カンキツ類
RXR	16種の核内受容体と二量体を形成	9-cis-レチノイン酸, 脂肪酸, ホノキオール, マグノロール	コウボク
PXR	異物代謝	ハイパーフォリン	セイヨウオトギリソウ

7. PR

プロゲステロンを始めとするプロゲステン（黄体ホルモン）の作用を担う核内受容体である。生殖器や脳下垂体に高発現しており、妊娠を維持する役割を持つ。ある種の子宮内膜症や更年期障害の治療に、アゴニストやアンタゴニストが補助的に使用されている (Spitz *et al.*, 2003)。

天然物のリガンドとしては、フラボノイドの一種であるアピゲニンやナリゲニンが報告されている (Rosenberg *et al.*, 1998)。

8. RAR

相同体としてRAR α , β , γ が存在する。細胞の正常な分化に必要とされ、発生や恒常性の維持にも不可欠で、広範に発現している。レチノイン

酸の中でも、主に all-trans-レチノイン酸をリガンドとする (Mark *et al.*, 2006)。

他天然物では、カンキツ類に多く含まれる β -クリプトキサンチンがリガンド活性を持ち、マクロファージのコレステロール排出を促進するとの報告がある (Matsumoto *et al.*, 2007)。

9. RXR

相同体としてRXR α , β , γ が存在する。心臓、肝臓で発現量が高く、広範に発現している。この核内受容体の機能は、他の核内受容体とは趣が異なり、内因性のリガンドが判明した20数種の核内受容体の内、ステロイドホルモン受容体を除く16種の核内受容体とヘテロダイマーを形成し、機能を促進する。レチノイン酸の中でも、

9-cis-レチノイン酸に親和性が高い。RXRにリガンド結合するレチノイドはレキシノイドと呼ばれるようになりつつある。PPAR γ に対しては、RXRのリガンドだけで促進的に機能するが、RARに対しては、RXRリガンドだけでは促進しない等の報告がある(影近, 2006)。

天然物のリガンドとしては、コウボクに含まれるホノキオール、マグノロールが見つかっている(崔 *et al.*, 2009)。DHAやアラキドン酸等、各種脂肪酸も弱いリガンドとして報告されている(de Urquiza *et al.*, 2000; Lengqvist *et al.*, 2004)。

10. PXR

生殖器、脳下垂体で高発現している。プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモンの他、リファンピシンを始めとした各種薬剤をリガンドとし、チトクローム P450 の一種、CYP3A4 を誘導するため、薬物代謝に影響を及ぼす(増山, 2006)。

古くから鬱の改善に用いられてきたハーブ、セイヨウオトギリソウ(西洋弟切草)の成分であるハイパーフォリンがリガンドとして結合することが報告され、薬剤の効果を下げるため併用に注意が必要とされている(Mannel, 2004)。

おわりに

様々な天然物が、転写因子の一種である核内受容体に結合することで、固有の生理活性を発揮している。植物ステロールは血中コレステロール値を下げる働きのあるLXRのリガンドとして、イソフラボンは骨の破壊を抑制するERリガンドとして機能している。しかしながら、ヒトにおける臨床試験を終えた成分は今のところ極わずかであり、マウス等の動物レベルの効果さえ不明なものが多いのが現状である。核内受容体の生物学的役割は究明の途上にあると言える。核内受容体活性化の調整機構においては、リガンドの供給の他に、核内受容体の発現量やリン酸化等の修飾、

コアクチベーターの発現量や修飾、リガンドのトランスポーターの種類や量など、様々な因子が複雑に絡み合っており、リガンドが探索される間も、そのような基礎生物学的知見の蓄積が続いている。天然成分による生体機能の調整機構は、外来から栄養を摂取する生物が自然との共生の中で膨大な時間をかけて築き上げて来たものである。数百万年に渡る人類の営みの結果を、現在を生きる我々が科学の言葉で理解する事が許される日の来ることを期待したい。

謝辞

この研究はエリナ株式会社の援助を受けて行われました。記して謝意を表します。

参考文献

- Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, Liao D, Nagy L, Edwards PA, Curtiss LK, Evans RM, Tontonoz P. 2001. *Mol Cell*. 7:161-71.
- Choi S, Cha B, Lee Y, Yonezawa T, Teruya T, Nagai K, Woo J. 2008. Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology.
- 崔宣實, 飯田加賀美, 車炳允, 李永實, 照屋俊明, 米澤貴之, 永井和夫, 禹濟泰. 2009. 日本栄養食糧学会
- de Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M, Zetterström RH, Griffiths W, Sjövall J, Perlmann T. *Science*. 2000. 290:2140-4.
- Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S. 2007. *Fundam Clin Pharmacol*. 21:231-44.
- Goto T, Takahashi N, Kato S, Egawa K, Ebisu S, Moriyama T, Fushiki T, Kawada T. 2005.

- Biochem Biophys Res Commun. 337:440-5.
- Han KL, Choi JS, Lee JY, Song J, Joe MK, Jung MH, Hwang JK. 2008. Diabetes. 57:737-45.
- 柱本満, 加来浩平 2008. Life Style Medicine 2:168-175.
- Inoue H, Jiang XF, Katayama T, Osada S, Umesono K, Namura S. 2003. Neurosci Lett. 352:203-6.
- Isa Y, Miyakawa Y, Yanagisawa M, Goto T, Kang MS, Kawada T, Morimitsu Y, Kubota K, Tsuda T. 2008. Biochem Biophys Res Commun. 373:429-34.
- 伊藤一明, 神代理史, 小松蓉子, 柳澤純 2008. ゲノム医学, 8 : 21-25.
- 影近弘之 2006. Biotherapy 20:143-149.
- 加藤茂明 1994. 核内レセプターと情報伝達 羊土社
- Kim CS, Park WH, Park JY, Kang JH, Kim MO, Kawada T, Yoo H, Han IS, Yu R. 2004. J Med Food. 7:267-73.
- 木下誠. 2008. 分子心血管病 9 : 264-269.
- Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, Mae T, Kishida H, Nishiyama T, Tsukagawa M, Konishi E, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. 2003. Bioorg Med Chem Lett. 13:4267-72.
- Kuroyanagi K, Kang MS, Goto T, Hirai S, Ohyama K, Kusudo T, Yu R, Yano M, Sasaki T, Takahashi N, Kawada T. 2008. Biochem Biophys Res Commun. 366:219-25.
- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. 1995. J Biol Chem. 270:12953-6.
- Lengqvist J, Mata De Urquiza A, Bergman AC, Willson TM, Sjövall J, Perlmann T, Griffiths WJ. 2004. Mol Cell Proteomics. 3:692-703.
- Liang YC, Tsai SH, Tsai DC, Lin-Shiau SY, Lin JK. 2001. FEBS Lett. 496:12-8.
- Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH, Farnsworth NR, Bolton JL. 2001. J Agric Food Chem. 49:2472-9.
- 槇島誠, 諸橋憲一郎. 2005. 実験医学. 23:144-50.
- Mannel M. 2004. Drug Saf. 27:773-97. Review.
- Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. 2006. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 46:451-80. Review.
- 増山寿. 2006. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌. 54:100-108.
- Matsumoto A, Mizukami H, Mizuno S, Umegaki K, Nishikawa J, Shudo K, Kagechika H, Inoue M. 2007. Biochem Pharmacol. 74:256-64.
- Mezei O, Banz WJ, Steger RW, Peluso MR, Winters TA, Shay N. 2003. J Nutr. 133:1238-43.
- Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. 2005. J Agric Food Chem. 53:959-63. J Med Food. 7:267-73.

Rosenberg RS, Grass L, Jenkins DJ, Kendall CW, Diamandis EP. 1998. *Biochem Biophys Res Commun.* 248:935-9.

Spitz IM. 2003. *Steroids.* 68:981-93.

菅野道廣, 池田郁男, 秦葭哉 2007. *Geriatric Medicine(老年医学)* 45: 1537-1539.

田中明 2008. *Life Style Medicine,* 2: 65-71.

Takahashi M, Kanayama T, Yashiro T, Kondo H, Murase T, Hase T, Tokimitsu I, Nishikawa J, Sato R. 2008. *Biochem Biophys Res Commun.* 372:395-9.

Takahashi N, Kawada T, Goto T, Kim CS, Taimatsu A, Egawa K, Yamamoto T, Jisaka M, Nishimura K, Yokota K, Yu R, Fushiki T. 2003. *FEBS Lett.* 550:190-4.

Xia M, Hou M, Zhu H, Ma J, Tang Z, Wang Q, Li Y, Chi D, Yu X, Zhao T, Han P, Xia X, Ling W. 2005. *J Biol Chem.* 280:36792-801.

塚本定, 赤座英之 2001. *癌と化学療法* 28:917-926.

Yajima H, Ikeshima E, Shiraki M, Kanaya T, Fujiwara D, Odai H, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Oikawa S, Kondo K. 2004. *J Biol Chem.* 279:33456-62.

Zhang Z, Burch PE, Cooney AJ, Lanz RB, Pereira FA, Wu J, Gibbs RA, Weinstock G, Wheeler DA. 2004. *Genome Res.* 14:580-90.

Title: Natural compounds with nuclear receptor-ligand binding activity.

Author(s): Kagami Iida¹⁾, Je-Tae Woo^{1,2)}, Kazuo Nagai^{1,2)}

Address(es): 1) Research Institute for Biological Function, Chubu University

2) College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University

Keywords: Natural compounds, nuclear receptor, ligand