

山豆根由来RXRアゴニスト活性成分の同定と機能解析

(愛知学院大薬) ○石田幸大, 中島健一, 田邊宏樹, 井上 誠
 (慶應大医) 小谷仁司
 (金城学院大薬) 永津明人

【目的】

我々はこれまでに漢方方剤常用生薬由来のretinoid X receptor (RXR) に対するアゴニスト探索を行い、厚朴の成分であるhonokiolとmagnololに活性を見出し報告した。RXR はそれ自身がホモダイマーを形成する他に、数種類の核内受容体 (NR) とヘテロダイマーを形成し、糖・脂質代謝や細胞分化に関与する様々な遺伝子の転写を調節しており、動脈硬化症や糖尿病などへの応用が期待されている。今回、新たに50種の生薬エキスを調製しRXRアゴニスト活性を有する化合物の更なる探索を行った。

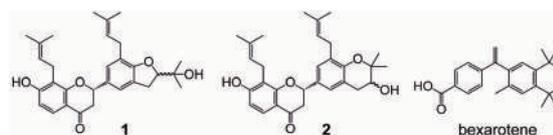
【方法・結果】

50種の生薬抽出エキスを試験液とし、ヒト胎児腎細胞HEK293を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイによりRXRアゴニスト活性試験を行った。その結果、厚朴より強いRXRアゴニスト活性を山豆根に見出した。そこで活性を指標に、液々分配、シリカゲルカラム、HPLCを用い活性成分を単離し、NMR等の機器スペクトル解析により2種のフラバノン誘導体(1, 2)であると同定した。両化合物のRXRアゴニスト活性を詳細に検討したところ、1と2はPPAR γ /RXR、LXR/RXR、RAR/RXRヘテロダイマーを単独で活性化し、さらに各々のNRアゴニスト共在下では相乗的に活性化した。また、2と

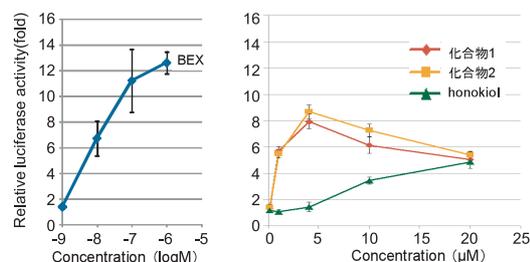
合成RXRアゴニストbexarotene (BEX)の遺伝子活性化能の相違をDNA microarrayを用いて調べた。その結果、マウス筋芽細胞C2C12において、2はBEXと異なる遺伝子発現プロファイルを示した。

【考察】

本研究では新たに2種の天然由来RXRアゴニストを単離同定した。これまで天然由来RXRアゴニストの報告例は少なく、2はこれまで報告されている中で最も強いアゴニスト活性を有することがわかった。さらに、2は脂質異常症などの副作用が報告されているBEXとは異なる遺伝子発現プロファイルを示し、代謝性疾患、炎症性疾患への応用が期待される。



RXRアゴニスト活性の検討および比較



マイクロアレイによる生活習慣病関連遺伝子発現の比較

