

Tutorial: 情報計算から見た核内受容体と生活習慣病研究

神沼 二眞 (広島大学大学院理学研究科 量子生命科学プロジェクト研究センター)

要旨

ヒトでは48個が同定されている核内受容体は、リガンドが結合することによって活性化され転写因子として働く Superfamily をなしている。核内受容体の中には、内分泌系と関係した古典的な Steroid/Thyroid Hormone /Retinoid などの受容体もあるが、内在的な脂質や Xenobiotic Sensor として働く Orphan 受容体の研究が進み、(Metabolic) Syndrome X (我が国でいう生活習慣病とほぼ同義) や薬物代謝酵素、Transporter との関係が明らかにされてきた。これらの研究は、食品や運動などの効用の分子生物学的な根拠を与えるものでもあり、医学、創薬、食の科学、運動の科学、環境科学など、社会的にも重要な幅広い領域にまたがっている。さらにこの分野には、計算化学や Bioinformatics の先端的かつ挑戦的な課題も多く含まれており、情報計算技法の Killer Application 領域でもある。しかしこの領域で成果を上げるためには、相当数の研究者が協力する必要がある。そのため我々は、多数の研究者を結集して IT から核内受容体 NR と Syndrome X(SX)問題に Approach する計画 (NR-SX 計画) を提唱し、関心のある研究者に参加を呼びかけている。

目次

1. はじめに
2. 新しい研究機軸としての Genome-Omics-Pathway/Network
3. 核内受容体 Nuclear Receptors
 3. 1. Superfamily をなす核内受容体
 3. 2. 核内受容体の構造上の特徴
 3. 3. 核内受容体の作用様式
 3. 4. Cell Signal との Cross-talk
 3. 5. 内分泌ホルモンと疾患
4. 生活習慣病 Syndrome X
 4. 1. Syndrome X とは何か?
 4. 2. 内分泌器官としての脂肪組織
 4. 3. 器官組織間の分子 Communication
 4. 4. 疾病関連遺伝子と薬の標的の探索
5. 医薬品研究との関連

5. 1. 医薬品の標的としての核内受容体
5. 2. Pathway/Network から標的を探索する
5. 3. 薬物代謝輸送に関連して経路網の解明
5. 4. Personalized Medicine
5. 5. 上市後の調査研究
6. 医学の新しい境界領域
 6. 1 食事の科学
 6. 2 運動の科学
 6. 3 若さ、美容、長寿
7. IT からの Approach
 7. 1 選択的な NR 調節薬の探索
 7. 2 核内受容体の標的遺伝子の探索
 7. 3 薬物代謝酵素および Transporter の構造活性
 7. 4 核内受容体を介した制御経路網の作成
 7. 5 脂肪細胞分泌因子 Adipokine の構造と機能の解析
 7. 6 Syndrome X に関連した Modeling
 7. 7 Digital Physiology
 7. 8 Clinical Genome-Omics-Pathway/Network
 7. 9 生活習慣 Life Style の改善への情報提供
 7. 10 IT からみた Innovation の機会
8. NR-SX 計画
9. NR-SX 計画推進のための人材養成
10. 研究を支援する情報計算基盤の構築
11. おわりに
12. 参考文献、情報

1. はじめに

私たちは、Nuclear Receptor (核内受容体) と Syndrome X (我が国でいう生活習慣病とほぼ同義) に情報計算技術 (IT) の立場から Approach し、その解決に寄与することを目的とした NR-SX 計画を提唱している。この計画は大局的な視点から言えば、生命現象と病気の理解および疾患の対策に、情報計算技法を活用しようという試みである。この計画は、「IT による情報知識革命」の 1 つの実践例である。この計画を、「IT は科学研究や技術開発を加速するだけでなく、その成果を効果的に活用することにも大きな役割を果たす」ことを実証しようとする、1 つの社会的な (Innovation) 実験とみなすこともできる。

この計画は、計算化学や Bioinformatics の先端的な領域に興味を持っている多くの研究者を必要とする。それゆえに、我々はこうした人材のネットワークをもっている情報計算化学生物 (CBI) 学会にこの計画を提案している。CBI 学会の立場から言うなら、この計画は、同学会の第 6 の関心領域、「疾病メカニズムと制御モデル」で提案されている、「Pathway/Network to Disease」研究を先導する Pilot Study と考えることができる。この計画と同じ様な Approach は、がん、免疫疾患、脳・神経疾患、感染症などにも展開可能である。例えば、がんの場合であれば、「Kinase と Cancer」というような課題になるであろう。ただし、学会の目的は情報の交換と人の出会いであるから、CBI 学会の協力を得ようとすることは NR-SX 計画の性格を何ら縛るものではない。我々としては、こうした研究への関心が高まり、共同研究の輪が広がればよいと考えているだけである。

以下では、いわゆる (ポスト) ゲノム時代の生物医学研究の変化を踏まえて核内受容体と生活習慣病研究をまず簡単に解説する。次に、IT から見た課題を述べ、我々の計画を紹介する (なお、執筆時間の都合上、この資料では、参考文献を関連した文章の近くに置いた)。

2. 新しい研究基軸としての Genome-Omics-Pathway/Network

ヒトゲノム解読完了宣言がなされてより、その後継計画がいくつか発足した (例えば米国の ENCODE 計画など)。それとともにゲノム研究の成果を踏まえた生物学と関連分野の研究の革新が議論されるようになった。

Collins F. et al., “A vision for the future of genomic research” Nature, Vol. 422, April 24, 2003, pp. 835-847

50/50:Reflections on double helix, Bio-World (<http://www.bio-itworld.com>)

ここにおいて浮上してきたのが、Genome-Omics-Pathway/Network を基軸とする研究スタイルである。いまや基礎的な発生学や脳神経科学の研究も、疾病の研究も、毒性の研究も、医薬品の研究開発も、この新しい研究の基軸 Axis of Research に沿って展開し始めた。あらゆる分野において、“Pathway/Network to . . .” というのが枕言葉となり、これに Development, Toxicity, Disease, Cancer, Diabetes, . . . など、さまざまな分野の名前

を入れて新しい研究への決意を語るのが流行してきた。

これに呼応するように、IT、計算化学、Bioinformatics においても新しい動きが起きている。超高速計算機の開発においては、Grid Computing や IBM の Blue Gene 開発計画に代表されるような、超並列とネットワーク技術がさらに進歩し、これまでより精度の高い分子計算法なども開発されている。これによって、エネルギー計算、反応過程のシミュレーション、タンパク質の folding、Docking 計算 (In silico/Virtual Screening) などの分子計算がますます大きな系を対象に試みられるようになってきた。また、Bioinformatics は、爆発的に増大する Genome、Omics、Pathway/Network に関する知識の整理、蓄積、活用への対応など、「知識を扱う技術」が大きな課題になってきている。とくに、膨大な文献情報を整理、活用する Text mining や Knowledge environment 構築と Pathway/Network の可視化技術が注目されている。こうした変化は、間違いなく Chemical Informatics (ここでは、Chemical Computing、Computational Chemistry も含める、以下同じ)、あるいは Bioinformatics (あるいは Computational Biology) に新しい発展の機会をもたらすものであろう。すなわち化学や生物学とその関連領域における情報と計算技法の研究者たちには、新しい野心的な研究を展開する好機がやってきたと言える。

しかし理論や情報計算技法がどんなに進歩しても、それらだけでは生物医学や Drug discovery 研究への寄与は限られている。とくにこの分野の研究者が個々バラバラに取り組んでいたのでは、実験研究者を支援すること以上の大きな成果を期待できない。たしかに生物医学研究は、Knowledge-Intensive、Knowledge-Driven の時代に突入した。当然、情報計算技法への期待は大きい。これが一部に、生物医学も Computer-Based な Modeling 主導の時代になってきたというような誤解を与え、一部の情報計算の専門家に間違った夢を抱かせている。しかし実際の研究現場では、そのようにはなっていない。このことを端的に証明しているのは、職 (Post) である。生物学とその関連領域における情報と計算専門家のための正式のポストの数は限られたものでしかない。さらに問題なのは、ポストも含めて生物医学の発展に尽力してきた多くの情報と計算専門家の処遇が必ずしも満足すべきものでないことである。このことは、そうした専門家の必要性を訴えてきた私たちにとって、とくに気になることである。

すなわち新しい発展の機会がやってきたと言っても、これまでと同じような取り組みをしていたのでは、生物医学関連領域で仕事をしている多くの情報と計算専門家の価値と彼らの仕事環境を大きく変えることにはならない。この事情を変え、情報計算の専門家が Equal Partnership の下で仕事ができるようにするためには、工夫が必要である。そのひとつの案は、ある分野それも Killer Application に資源を集中して明確な成果をあげ Success Story をつくることである。もちろんこれは必要条件の一つであり、十分条件とは言えないが、大きな前進にはなるだろう。

すでに米国や欧州では、生物医学の重要問題に取り組むには、専門を異にする研究者たちが Consortium のような協力体制を構築して集中的に取り組まねば効率が悪いという考えが提唱されている。例えば、Leo は内分泌学会などが全体として、知識基盤システムの構築に取り組むべきだと提唱している。

実際に、米国糖尿病学会は、Entelos 社と共同研究の契約を結んだ。これ以外にも、実際に共同研究組織が結成されるようになってきている。そこには情報計算の専門家も加わっており、また方法論としても Computational Biology など情報計算からの Approach がより重要視されるようになってきている。我が国にはまだこのような計画はほとんど見当たらない。

このような時代認識をもった私は 2003 年、以下の Review 論文で核内受容体 Nuclear Receptor と Syndrome X の研究に情報計算の専門家を結集したらどうかという、「NR-SX 計画」を提唱した。

T. Kaminuma, Pathways and Networks of Nuclear Receptors and Modeling of Syndrome X, *CBI Journal*, 3, 130-156 (2003)

この計画の目標である Nuclear Receptor (核内受容体) と Syndrome X (我が国でいう生活習慣病とほぼ同義) は、基礎生物学の課題としても、医学の問題としても、また高齢化が進む我が国を含む先進国の社会問題としても重要な課題である。しかもこの領域には情報計算から Approach できる先端的かつ挑戦的な課題が多数潜在している。ゆえに先の述べた Killer Application の資格を十分備えている。以下ではまず、生物医学の課題として、核内受容体と Syndrome X を簡単に解説し、次に IT からの Approach の可能性について説明する。

3. 核内受容体 Nuclear Receptors

3. 1. Superfamily をなす核内受容体

ホルモンが発見されたのは、約 100 年前の、2002 年である。核内受容体 Nuclear Receptors (以下では NR と略すこともある) は最初この古典的なホルモンの受容体として発見された。その後、ゲノム解読の進歩によって配列の類似性から似たようなタンパク質が多数見つかってきた。現在では、ヒトの核内受容体の総数は 48 と推定されている。これらは (脂溶性の) リガンドが結合して転写因子として働く (ligand-activated transcription factor) Superfamily を構成している。NR が転写因子であるがゆえに、その研究は gene regulation あるいは gene expression の問題に直結している。言うまでもなく、この問題は、配列解読後のゲノム研究の重要な研究領域となっている。

核内受容体は、命名委員会によって整理され、統一的な名称が与えられた。

Nuclear Receptors Nomenclature Committee, A Unified Nomenclature System for the Nuclear Receptor Superfamily, *Cell*, 97(2), 161-163, 1999

その内容は今日でも更新されており、下記のウェブサイトで見ることができる。

(<http://www.ens-lyon.fr/LBMC/laudet/nurebase/nomenclature/contributants.html>)

核内受容体の数は動物種によって大きく異なっている。モデル生物では、線虫が270以上、ハエが21、フグが68と推定されている。これらの数は genome-wide な配列データの解析から推定されたものである。ヒト、ラット、マウスの NR は、ほぼ対応可能なほどの数であるが、互いに異なるものも含まれている。

Robinson-Rechavi, M., Carpentier, A. S., Duffraisse, M. and Laudet, V. (2001) How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? Trends Genet., 17, 554-556.

Maglich, J. M., Sluder, A., Guan, X., Shi, Y., McKee, D. D., Carrick, K., Kamdar, K., Willson, T. M. and Moore, J. T. (2001) Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila* genomes. Genome Biol., 2, 29.1-29.7.

Jodi M. Maglich, Justin A. Caravella, Millard H. Lambert, Timothy M. Willson, John T. Moore and Lakshman Ramamurthy, The first completed genome sequence from a teleost fish (*Fugu rubripes*) adds significant diversity to the nuclear receptor superfamily, Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 14 4051-4058

(<http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/31/14/4051>)

上で述べたように、核内受容体のうち最初に同定され研究されたのは Estrogen, Thyroid, Glucocorticoid, Retinoid など、古典的な内分泌ホルモンや Vitamin の活性体の受容体であった。これらは、Steroid/Thyroid Hormone /Retinoid Receptor と呼ばれる。Retinoid Receptor は、Vitamin A の活性体である Retinoid Acid の受容体である。この他に Vitamin D も核内受容体であることがわかった。その後リガンドが同定されないまま配列の類似性から、NR と同定だけされたタンパク質がある。これらは、Orphan (Nuclear) Receptor と呼ばれていた。その中で PPAR, LXR, FXR, PXR, CAR など脂質代謝に関係しており、代謝性疾患研究のカギを握る重要な働きをしている生体分子であることがわかってきた。これらの NR は、9-*Cis*-retinoic acid をリガンドとする RXR と heterodimer を形成する。さらに、PXR, CAR が多くの薬物代謝酵素や Transporter 遺伝子の転写を制御していることも発見された。

リガンドが知られるようになった受容体は、Adopted Orphan (Nuclear) Receptors と呼ばれるようになる (Orphan は孤児で、親 (リガンド) がいない状態。それが里親が見つかったという意味) が、リガンドが同定された代謝関連の核内受容体も、まだ習慣から単に Orphan Receptor と呼ばれていることが多い。

現在までのところ、天然あるいは人工のリガンドの存在が知られている核内受容体はおよそ半分であり、残りの半分ははまだリガンドが未知の、本当の意味での Orphan の状態にある。表 1 に、現在知られているすべてのヒトの核内受容体の名称を掲げておく。

下記の論文は、核内受容体に関する比較的最近のバランスのとれた総説である。

J. R. Tata, Signalling through nuclear receptors, Nature Reviews, Molecular Cell Biology, Vol. 3, Sept. 2002, pp.702-711

3. 2. 核内受容体の構造上の特徴

Superfamily と呼ばれているだけに、核内受容体の構造と働きにはいろいろな共通点がある。核内受容体を構成するアミノ酸の鎖の全体は、NH₂-terminal region から、COOH-terminal region に沿って、A/B, C, D, E, F に区分される (図 1)。特徴的な部分構造は、

AF-1: ligand-independent transcriptional activation function

AF-2: ligand-dependent activation function

DBD: DNA binding domain

CoR: Corepressor binding site

LBD: Ligand binding domain

である。このうち AF-1 は、A/B 領域にあり、AF-2 は、E, F にまたがる C-末端側に位置している。

こうした構造はほとんどの核内受容体に共通しているが、例外もある。例えば、DX1 (NROB1) と SHP (NROB2) には、DNA 結合領域が欠けている。

DNA 結合領域 DBD にも、リガンド結合領域 LBD にも著しい共通性が見られる。ゆえに、A/B 領域は、核内受容体の個性がとくにでている領域と考えられている (ただし、類似性の度合いは何を問題にするかで変わってくる)。

核内受容体の構造は、LBD や DBD が結合相手であるリガンド、Coregulator、dimer 構造をつくる自分自身あるいは他の受容体、DNA などとの複合体として、X 線結晶解析によって推定されている。ただ、全体としての構造は解析されていない。それでも例えば、A/B 領域と LBD 領域が直接接触するなど、領域間で相互作用していることがわかっている。

3. 3. 核内受容体の作用様式 Structure and Mode of Action of Nuclear Receptors

核内受容体の作用様式にも共通性が見られる (図 2)。核内受容体のリガンドはほとんど、脂質 2 重膜である細胞膜を容易に透過できる脂溶性の lipophilic 分子である。核内受容体は細胞質に、hsp90 (Heat Shock Protein) など他のタンパク質と複合体を形成して存在しているが、リガンドが結合すると Conformation 変化を起こす。これによって、結合していた他のタンパク質が乖離し、リガンドとの複合体である核内受容体の方は、核内に移行する。ここで同じようにリガンドが結合した同種あるいは他の核内受容体と (homo あるいは hetero-) dimer を形成する (ただし dimer を形成しないものもある)。この dimer には、特徴的な DNA 相互作用部位構造があり、これによって、DNA の相補的な領域に結合する。後者の領域 (DNA の塩基配列) を Response Element (RE) と呼ぶ。

この DNA の領域は対応する遺伝子の Promoter 領域に含まれている。それゆえ、リガンド

の結合した核内受容体の dimer が結合することにより、対応する遺伝子の発現 gene expression が誘発される。発現する遺伝子は複数ある。これらの遺伝子は核内受容体の標的遺伝子 Target Genes と呼ばれる。

一般に、遺伝子の発現すなわち転写 Transcription を促す因子が転写因子 Transcription Factor (TF) であるが、転写は複数の因子との共同作業によってなされる。転写因子は、転写を実行する基本機構に関与するものと、状況すなわちリガンドに対応して作動する、引き金を引くような役割をしているものとがある。基本機構は、Basic Transcriptional Machinery と呼ばれ、普遍的な因子 (General transcription factors) で構成されている。核内受容体は他のいくつかの状況対応的な因子と共に、そうした基本機構を働かせる役を果たしていると考えられている。これらの転写因子を回路への入力に例えれば、基本機構とともに回路の論理を整える役をしているのが、共役因子 Cofactor、あるいは共役調節因子 Coregulator である。これには Co-activator と Co-repressor との区別がある。前者は遺伝子発現を促進し、後者は抑制する (このような制御方式は、回路で言えば、CONTROLLED NOT あるいは CONTROLLED CONTROLLED NOT など知られている)。核内受容体の共役因子の存在とその重要性が認識されるようになったのは、比較的最近のことである。以下は、転写 (遺伝子発現) に関する比較的最近の総説である。Cell のこの号には、関連した Review 論文が特集されている。

George Orphanides and Danny Reinberg, A Unified Theory of Gene Expression, Cell, Vol. 108, 439-451, February 22,

核内受容体による遺伝子発現で生成された mRNA は、Splicing など RNA の編集や RNA からタンパク質への翻訳、翻訳後の修飾などの過程を経て、機能を発揮するタンパク質を生成する。これらのタンパク質の中には、最初の引き金となったりリガンド (脂溶性分子) を代謝したり、それらに結合したり、それらを移動 (輸送) したりするものが含まれている。すなわち、核内受容体と標的遺伝子とそれが Code するタンパク質とは、細胞に入ってくる外来あるいは内因的な物質に対処して、うまくバランスをとり、生体の恒常性を保つように働く調節役として働いているように見える。ここで核内受容体は見張り役 Sensor、であり、標的遺伝子産物 (タンパク質) が処理をする役 Processor である。生体のこのような機能は、環境や食物の変化に適応しながら生体の恒常性 Homeostasis を保つために生まれてきたと考えられる。現代のヒトは、食物、薬物、環境汚染物質のような外来因子の激しい変化にさらされており、上記の処理系は酷使され、また適応不全を起こしていると推察される。とくに、世界的な肥満の増大は、生活環境と食べ物との変化と Life Style の変化への不適応がもたらしていると考えられる。

3. 4. Cell Signal との Cross-talk

最近、内分泌ホルモンのような核内受容体のリガンドの作用が、細胞内に入って核内受容体に結合するという上記のような様式だけでない事例が多数発見されるようになってき

た。例えば、Estrogen は、血管の平滑筋や内皮細胞に対して、転写を介さず、細胞膜にある受容体を介した信号 (MAPK) 経路によって、Nitric Oxide Synthase (NOS) を活性化するらしいことが発見された (Review, Medelshon99)。

こうした Cross-talk における MAPK のような Cell signal pathway を介する刺激は、短い時間 (秒ないし分) でさまざまな反応を引き起こす。この意味でこうした作用は、rapid actions または non-genomic あるいは non-genotropic action とも呼ばれる。この信号経路をへた刺激は、核内受容体の Coregulator に作用し、転写にも影響を与えることもある。これが Cross-talk と呼ばれるゆえんである。

Anthony W. Norman, Mathew T. Mizwicki, Derek P. G. Norman, “Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model”, Nature Reviews Drug Discovery, Vol.3, No.1, pp.27 - 41, 2004

3. 5. 内分泌ホルモンと疾患

昔から知られていた nuclear receptor は、内分泌ホルモンの受容体であるが、estrogen に代表されるように、これらは発生 (発育)、細胞分化、形態形成と関係しているため、それらの障害としての催奇性、更年期障害、がん (とくに乳がんや前立腺がん) などと関係している。

J. Vermot, Retinoic Acid Controls the Bilateral Symmetry of Somite Formation in the Mouse Embryo, Science on line Published online 24 February 2005

この他に、レチノイン酸や Thyroid Hormone が形態形成に関係していることはよく知られている。昨年度に開催された米国の Teratogenecity の学会では、Genome-Omics-Pathway/Network に関する Tutorial が開かれているが、この中で Knudsen が、先天性の臓器形成障害においてどの遺伝子や Pathway が影響を受けるかという研究事例を紹介している。下記は、最近の研究例である。

Thomas B. Knudsen, Genomics in Developmental Toxicity

(www.epa.gov/comptox/comptox_workshop/presentations/comptox_knudsen.pdf)

彼はまた、NIH の Grant で、Birth Defects Systems Manager (BDMS) というデータおよび知識ベースを立ち上げ、Web で試験的に公開している。

(<http://systemsanalysis.louisville.edu>)

核内受容体は、幹細胞を用いた再生医学、臓器再生治療にも関係していると思われる。それは核内受容体が細胞分化 Differentiation に関係しているからである。例えば、薬剤をもちいて幹細胞を思いの方向に (分化させ) 誘導する技術開発は、核内受容体研究と深く

関係している。

がんの中でも乳がんは最もメカニズムが解明されており、治療薬（タモキシフェン、ラロキシフェンなど）も開発されている。これらはエストロゲン受容体を標的にしている。ただし、副作用や治療中に体細胞に突然変異が起き薬が効かなくなるというような症例も知られており、さらに詳しいメカニズムの検討が必要とされている。また、我が国ではそれほど問題にされていないが、米国では更年期に入った女性に対するホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy, HRT）が広く行われている。この療法には、更年期症状の改善という利益と乳がんへの危険性を増大させるという負の効果との間のバランスをとるという難しい問題がつきまとっている。比較的最近、NIH が HRT の臨床試験を途中で中止し（www.menopause.org/）大きな反響を呼んだ。またこれも我が国では使用例が少ないようであるが、ピルやクロミフェン Clomiphene など、論議の多い薬が核内受容体に関係している。

ER や AR, PR など性ホルモンの受容体は、環境科学の話題である内分泌かく乱物質問題にも深く関係している。内分泌かく乱物質問題では、膨大な試験対象物質を高速で Screening する Omics 実験が開発されているが、結果の解釈は必ずしも円滑に行っていない。内分泌かく乱物質仮説の大きな謎は、本来生体内に存在するホルモンと類似の化合物がなぜ悪い作用をするのである。例えば、健康食品と呼ばれ、乳がんのリスク軽減因子と考えられている大豆の成分（例えば、イソフラボン）は、女性ホルモンと同じ ER に結合すると思われる。それなのに、なぜよい作用（だけ）をするのか、というような疑問が分子レベルで説明されていないことである。したがって、こうした問題は、さまざまなホルモン様物質の生体作用の時期、部位と状況、agonist/antagonist 効果のバランスなど、核内受容体の働きが全体として解明されて始めて解決されるものと思われる。

社会的な視点から言えば、ホルモンにはもう一つ大きな問題がある。それは Anti-aging と呼ばれる医学と美容に関係した分野である。上記のレチノイン酸クリームも一例であるが、若さを保つという触れ込みの健康食品、回春剤、丰胸剤などには、当然ホルモン成分が含まれていると考えられる。Anti-aging と再生治療の双方に関係しているのが、日本では（まだ？）許可されていないレチノイン酸入りのクリームである。これは、皮膚の再生（シミなどを消して皮膚を若返らせる）効果をもつと言われている。髪の毛の再生、歯の再生なども「夢の薬」として、関心が高い。核内受容体の研究は、こうした治療薬の開発にも関係している。実際、例えば Estrogen と育毛との関係を指摘している論文もでてくる。

F. Conrad and R. Pus, Estrogens and the hair follicle, JDDG, 6(2), 2002, pp. 412-423.

もうひとつこれからの社会において増えてくると思われるのは、Stress への抵抗性である。食物と同じく、ヒトへの Stress は時代とともに内容が変化している。現在はその変化も激しいため、適応性している時間的な余裕がなく、肥満と同じようにここでも、ある種の疾患が世界的に増えるという現象が見られる。精神的な Stress への適応不全もその一つである。ヒトが Stress を感ずると、脳内（視床下部）でホルモン放出ホルモン（CRH）が分泌され、これによって同じ脳内の下垂体から副腎皮質刺激 Hormone (ACTH) が放出される。

後者は血流に乗って副腎に到達する。その作用で副腎皮質が Stress Hormone と呼ばれる Cortisol を放出する。この Cortisol が結合するのが、Glucocorticoid Receptor (GR) である。すなわち GR はヒトが外界から受ける Stress に応答するセンサーの働きをしている。

古典的なホルモン受容体としての核内受容体は、これ以外にも多くの疾患と関係している。

4. 生活習慣病 Syndrome X

4. 1. Syndrome X とは何か？

Syndrome X は肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧、など、相互に関連した一連の症状と疾患の総称である。もともとは 1980 年代の後半、Stanford 大学の Gerald Reaven らによって提唱された言葉である。Metabolic Syndrome X、あるいは単に Metabolic Syndrome とも呼ばれる。これは我が国でいう生活習慣病とほぼ同じ概念である。

日野原重明、「生活習慣病」がわかる本、ごま書房、1997.

香川靖雄；を防ぐ、岩波書店、2000、(岩波新書 679) .

香川靖雄；老化と生活習慣、岩波書店、2003.

Syndrome X あるいは生活習慣病に共通する症状は Insulin が分泌されても働きが悪くなる Insulin 耐性 (抵抗性), Insulin resistance である。これらの疾患は、がんや炎症とも深く関連している。これらの疾患の出発点となるのが肥満であり、それが (2 型) 糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化をもたらし、死に到る脳梗塞や心筋梗塞を引き起こす原因となると考えられている。

先進国における Syndrome X の患者とその予備群の数は急激に増大し、医療費の上昇をもたらしている。ゆえに、これらの疾患の解明と治療薬を含む対策の研究は、医学においても医薬品開発においても最重要かつ緊急の課題に浮上してきた。また、その出発点が肥満であることから、その原因と疑われている食事のスタイルに警告が発せられ、米国などでは国家レベルで望ましい食事 Menu を提示することも行われている。

Dietary Guidelines for Americans 2005 (www.healthierus.gov/dietaryguidelines)

Syndrome X を分子レベルから解明することはこれまで難しかったが、この症状を引き起こす metabolic disorder に内臓脂肪 (Visceral fat) や orphan nuclear receptor が関与していることが発見された。すなわち、PPAR を始めとする (adapted) orphan receptor は、生体のエネルギーとなる脂質や糖分子の恒常性を保つ働きをしていることがわかってきたのである。これによって研究は急速に進展するようになった。ここには我が国の研究者も大きく寄与している。下記の文献は、Nuclear Receptor と Syndrome X を結びつけた、我々の NR-SX 計画の先達となった Review 論文である。

Ajay Chawla, Joyce J. Repa, Ronald M. Evans, David J. Mangelsdorf, Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files, Science, Vol 294, Issue 5548, 1866-1870, 30 November 2001

4. 2. 内分泌器官としての脂肪組織

Syndrome X の解明とそれへの対処のカギを握る研究分野として急浮上してきたのが、脂肪細胞 Adipocyte の生成 Adipogenesis と、それが分泌する因子群 Adipokines である。長い間、脂肪細胞からなる組織は単に脂肪 fat を蓄積しておくだけの場所と見なされてきた。1990年代に、脂肪組織 Adipose tissue が生理活性を有するさまざまな因子を分泌していることが発見され、認識が改まり、「脂肪組織は生体内で最大の内分泌（ホルモン）器官ではないか」と言われるまでになった。脂肪組織には褐色脂肪組織 Brown Adipose Tissue (BAT) と白色脂肪組織 White Adipose Tissue (WAT) があり、また皮下脂肪組織 Subcutaneous adipose tissue と内臓脂肪組織 Visceral adipose tissue がある。肥満や Syndrome X で問題なのは白色脂肪組織であり、とくに内臓脂肪組織である。

脂肪細胞が分泌する因子のうち、Insulin 抵抗性の改善、肥満の改善など善玉と目されているものは、Adiponectin, Visfatin (PBEF)、Leptin であり、悪玉と目されているのが TNF- α 、IL-6、Resistin, ASP, AGE, PAI-1 などである。これらの分泌因子の探索とその機能の研究が肥満研究および代謝性疾患 Metabolic Disease 対策において重要な意味をもつようになってきたのである。

脂肪組織に関する研究でもうひとつ重要なのは、脂肪細胞への分化である。これは Adipogenesis とも呼ばれる。脂肪細胞は間葉細胞？が前駆細胞と言われているが、正確なことはわかっていない。ただ、脂肪細胞への分化に PPAR γ など核内受容体が関与していることはわかっている。

Michael W. Rajalal and Philipp E. Scherer, The Adipocyte: at the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation and Atherosclerosis, Endocrinology, 144(9), 2003, pp. 3765-3773

4. 3. 器官組織間の分子 Communication

代謝性疾患は、外来および内在性の糖や脂質の恒常性を保つことが困難となったことを反映している。生体中で糖を下方制御している唯一の因子が Insulin である。Insulin は膵臓の β 細胞で産生されるが、この機能に障害があると Insulin が産生されない（1型）糖尿病となる。この糖尿病治療は、Insulin の補給あるいは何らかの方法（例えば移植など）による産生機能の改善である。これに対して Insulin は産生されているが、それが本来の働き

をしないのが Insulin 抵抗性という症状であるが、そのひとつの治療方針は、Insulin が作用する末梢組織における Insulin 作用機構の改善である。糖に較べると脂質の代謝に関与

している因子は多い。したがってそれらの障害原因も多く、その改善策も多数考えられる。Syndrome X の成り立ちや治療を考えると、関連する主要な臓器である消化管、脂肪細胞、膵β細胞、肝臓、骨格筋、マクロファージ Macrophage、血管内皮、さらに脳の食欲調節部位などの組織や細胞と、それらがやりとりする生体分子の増減と流れを把握しなければならない。

もし、そうした関係を数学的な式で書くことができ、それが計算機で解くことができるなら、Computer-Based Physiology あるいは Digital Physiology とでも呼ぶべき、新しき分野が生まれることになる。残念ながら、こうした試みはまだ、全体を考えたひどく単純なモデルか、一部だけに限定した詳しいモデルに限定されている。多くの研究者の関心を惹いているのは Insulin が末梢組織（細胞）に取り込まれる機構と、その結果としての信号伝達機構のモデル化である。

4. 4. 疾病関連遺伝子と薬の標的の探索

言うまでもないことであるが、核内受容体と Syndrome X 研究の基盤には関連する疾患の原因遺伝子探索がある。疾患に関連した遺伝子の探索は、ヒト遺伝学の基本課題の一つである。ただこれまでの研究は、古典的な Mendel の遺伝学を基礎にした、疾患と原因遺伝子が1対1に対応するような疾患を対象とすることが多かった。こうした疾患を Mendelian disease と呼ぶ。こうした疾患と遺伝子との関係を整理したデータベースが OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) である。

しかし肥満、糖尿病、高血圧などの疾患は、多数の遺伝子の影響がより複雑に絡み合った結果であると考えられている。このような疾患関連遺伝子の探索には、古典的な遺伝学を越えた手法が必要である。ヒトゲノム解読計画が成功裡に完了するメドがたってきた頃より、配列の Variation に関心が向けられた。一塩基多型 SNPs データの収集はその最初の1歩であった。その後、国際ヒトゲノム解読計画の後継計画として International HapMap Project が発足した。こうした計画により、疾患に関係した遺伝子や健康の障害となる特性に関連した遺伝的な Variation が網羅的 Genome-wide に探索される舞台が整ってきた。ここでの基本的な方法論は連鎖解析 Association Study と呼ばれる。現在、網羅的な配列およびその変異データとコンピュータを駆使した計算を基礎とする方法論によって、疾患を含むさまざまな人間集団に特有の変異に関する研究が急速に展開されるようになった。

なお、問題になる遺伝的な変異 Variation は、タンパク質のアミノ酸の置換だけではない。遺伝子に書き込まれていない、いわゆる Epigenetic な要素や、遺伝子の発現（量）の変異にも関心が高まっている。こうした研究もこれまでは困難であったが、ヒトゲノムの基本配列の解読後は、取り組みの基盤が急速に整ってきたことで、研究者の関心も高くなってきた。核内受容体と Syndrome X に関しても、今後遺伝的な解析のピッチが上がってくるだろうと思われるが、現時点では、まだはっきりした疾患関連遺伝子は見つかっていない状況にある。

Gibbs, R. A. et al. The international HapMap project, Nature 426, 789-796 (2003).

Joel N. Hirschhorn and Mark J. Daly, GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES FOR COMMON DISEASES AND COMPLEX TRAITS, NATURE REVIEWS GENETICS, 6, Feb. 2005, pp.95-108

William Y. S. Wang, Bryan J. Barratt, David G. Clayton and John A. Todd, GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES: THEORETICAL AND PRACTICAL CONCERNS, NATURE REVIEWS GENETICS, 6, Feb. 2005, pp.109-118

David Altshuler and Andrew G. Clark, Harvesting Medical Information from the Human Family Tree, Science, Vol 307, Issue 5712, 1052-1053

David A. Hinds, Laura L. Stuve, Geoffrey B. Nilsen, Eran Halperin, Eleazar Eskin, Dennis G. Ballinger, Kelly A. Frazer, David R. Cox, Whole-Genome Patterns of Common DNA Variation in Three Human Populations, Science, Vol 307, Issue 5712, 1072-1079, 18 February 2005

肥満の遺伝子

肥満の遺伝子に関しては、データベース (<http://obesitygene.pbrc.edu/>) が作成されている。その解説論文もある。

Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C., The human obesity gene map: the 2003 update, Obes Res. 2004 Mar;12(3):369-439.

この論文が掲げている（ウェブサイトの Appendix 1 にリストされている）肥満関連遺伝子には、adrenergic receptor ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\beta 1, 2, 3$), adiponectin (APM1), APO(A-E), ATPase, INS (Insulin), INSR (Insulin Receptor), LEP (Leptin), NPY (neuropeptide Y), pro-opiomelanocortin (POMC), RETN (resistin), melanocortin 4 receptor (MC4R), proconvertase (PC1) などの他、核内受容体に関係する遺伝子として ER, AR, GR (NR3C1), TR β , VDR, PPAR (α , γ), SHP (NR0B1)、および核内受容体と関連の深い SREBF 1 が含まれている。APO タンパク質は、核内受容体の Cofactor、核内受容体の標的遺伝子の産物と考えられるが、そうした因子は他にもある。こうしてみると、核内受容体とその関連因子、脂肪細胞分泌因子、Insulin とその受容体などが多いことがわかる。

2型糖尿病の遺伝子

2型糖尿病の遺伝子探索は、20年以上も精力的に試みられてきたが、まだ成果があがっていないとは言えない状況にある。その一つの理由は2型糖尿病と言ってもその疾病概念が単一ではないからであると考えられている。

Stephen O’Rahilly, Inês Barroso, and Nicholas J. Wareham, Genetic Factors in Type 2 Diabetes, The End of the Beginning?, Science, 21 January 2005: 370-373.

下記の論文に、ヒトとマウスにおいて現在までに見つかっている遺伝子の表がある。

J. Marx, Unraveling the Causes of Diabetes, 296, 26 April 2002, pp.686-689

ここには、Calpaine-10, HNF、Glucokinase, PPAR, Insulin Receptor, Akt2, UCP, Resistin, Adiponectinなどが挙げられている。

その他の Syndrome X 疾患の遺伝子探索

高血圧、高脂血症、動脈硬化症などに関する遺伝子探索も進められている。とくに、高血圧と高脂血症に関しては、疾患原因遺伝子の同定と、それに基づく治療標的探索が功を奏し、それぞれ ACE 阻害剤、Statin などの治療薬が開発され広く使われている。

疾病原因遺伝子あるいは疾患関連遺伝子の探索は、疾病の理解を進めるだけでなく、治療薬開発への第 1 歩となる薬物の標的探索への道を開くものと期待されている。だが遺伝子が同定されたとしてもそれで治療薬がただちに開発できるわけではない。単一遺伝子が原因となっている OMIM にも記載されている疾患で、治療薬が開発できていないものは少なくない。

現在、多くの製薬企業が Syndrome X 関連疾患の治療薬開発に挑んでいる。例えば、下記の論文には、GlaxoSmithKline 社がゲノム解読計画の進展をにらみながら薬物標的探索をめざした疾患関連遺伝子探索をどう進めてきたかが、2 型糖尿病を例として紹介されている。

Allen D. Roses, et al., Disease-specific target selection: a critical first step down the right road, Drug Discovery Today, Vol. 10, No3/24, 2005, pp.177-189.

この他、下記の論文は、治療薬開発に関する最近の動きに関する報告である。

C. E. Dohrmann, Target discovery in metabolic disease, Drug Discovery Today, 9(18), Sept. 2004, pp. 785-794.

R. H. Jandacek and Stephen C. Woods, Pharmaceutical approach to the treatment of obesity, Drug Discovery Today, 9(20), Oct. 2004, pp. 874-880.

Yuguang Shi and Paul Burn, “Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity”, Nature Reviews Drug Discovery, Vol.3, No.8, pp.695 - 710, 2004

5. 医薬品研究との関連

5. 1. 医薬品の標的としての核内受容体

ゲノム解読の完了が近づいた頃、その成果によって医薬品の標的 Target となる生体内分子の数も飛躍的に増えるだろうという議論が盛んになった。当時は、この数が 500 弱とされていたが、近未来にはそれが少なくとも数千を越えるようになるだろうという期待が生まれた。既知標的の総数 500 のうちわけは、GPCR やイオン・チャンネルなどの膜タンパク質が約半分、次が酵素 (Protease) やリン酸化酵素 Kinase がこれに続き、核内受容体は最後で、わずかに数%を占めているにすぎなかった。現時点で、実際にどれだけの医薬品開発の候補標的があきらかになっているかは定かでないが、一例として、先にも (4. 4 で) 紹介した Roses らの論文 (Allen. D. Roses, et al., Disease-specific target selection: a critical first step down the right road, Drug Discovery Today, Vol. 10, No3/24, 2005, pp.177-189.) の Fig.2 に、概算を示すグラフが掲載されている。これによれば、最多はやはり GPCR で約 400 弱、イオン・チャンネルが 350、Protease が 300、Kinase が 150 と続き、NR は 50 弱となっている。ただ、NR にはその Cofactor があらたな候補として浮上しており、その数は NR を上回っている。この 2 つの和をとると、NR は Kinase にかなり近づく。

このように直接 NR を標的とした開発された、あるいはされている医薬品の数は、他の標的に較べると多くない。この意味では、製薬企業にとって注目すべき標的とは言えない。しかしいくつかの理由で、こうした見方は正しくない。なぜなら、すでに述べてきたように核内受容体は生命の基本的な現象、とくに発生、形態形成、細胞の分化、転写制御などに関わっていることである。もうひとつの理由は核内受容体が、乳がんや前立腺がん、ホルモン補充療法、骨粗しょう症、いわゆる生活習慣病など、高齢化社会における医療需要に直結している疾患群と深く関係しているからである。さらにもう一つの理由は、医薬品の開発で重要な薬物代謝酵素や Transporter の多くが NR の標的遺伝子によって Code されていることである。ゆえに、例え直接医薬品の標的となる NR の数が多くなくとも、NR に関する研究あるいは知識は、すべての医薬品研究者にとって無視できない基盤知識だと言えることができる。

5. 2. Pathway/Network から標的を探索する

医薬品開発における最近の大きな話題は、NIH の新しい研究戦略構想である。これに関しては、IBC's 9th Annual Drug Discovery Technology World Congress で、NIH Director の Elias A. Zerhouni が NIH Roadmap for Medical Research と題する招待講演を行っている。これは音声とスライド付きで下記のサイトから聞くことができる (<http://www.drugdisc.com/section.asp?page=multimedia>)。この Roadmap の中に、「ヒトの生体内のすべての Pathway/Network を明らかにし、その各々に対して作用する化合物を探索する」ことをめざした計画が述べられている。この計画は、すでに具体的に展開されている。下記は、その準備の Workshop に関する記録である。

(<http://nihroadmap.nih.gov/molecularlibraries/MLSCN-Tech-Assist-Wkshp.pps>)

これまでの医薬品開発は、薬分子をカギに擬し、まず、かぎ穴にあたる標的（多くの場合タンパク質）を探索して吟味し、これに対する Lead と呼ばれる、カギをデザインするための踏み台となる化合物を探し、それを改善していくという方法論をとっていた。これに対して新しい考え方では、標的はかぎ穴ではなく、あるスイッチが関与する信号回路 Pathway/Network の全体となる。実際には、このような発想は、新しいものではない。もともと医薬品の作用点が単一ではないことはよく知られていた。したがってその影響も複数のスイッチをもち、そのいくつかは On/Off される複雑な回路のように応答するだろうと考えられてはいた。さらに、医薬品の多くは同時に複数投与されることが珍しくない。（現代医学では、例外的な存在になっているが、生薬（漢方薬）は多くの成分を含んでいる。）医薬品開発がこうした Pathway/Network 的な考えを前面に出さなかったのは、Pathway/Network が解明されだしたのが 1980 年代の終わりからであり、そのデータベースづくりが盛んになったのは、1990 年代の終わりだったことに関係している。こうした研究の遅れは、こうした問題に取り組むための計測手段がこれまでは不十分であったことによる。しかし、すでに多くの薬の標的探索は、Pathway/Network の知識を露（あらわに）に使ったものに移行している。以下はそうした事情を物語る論文の例である。

D. Brown, G. Superti-Furga, Rediscovering the sweet spot in drug discovery, DDT, 1 December, 2003, 1067-1077.

Andrej Bugrim, Tatiana Nikolskaya and Yuri Nikolsky, “Early prediction of drug metabolism and toxicity: systems biology approach and modeling”, Drug Discovery Today, Vol.9, pp.127-135, 2004

C. T. Keith, A. A. Borisy and B. R. Stockwell, Multicomponent therapeutics for networked system, Nature Review Drug Discovery, 4, Jan. 2005, pp. 71-78.

5. 3. 薬物代謝輸送に関連した経路網の解明

これまで繰り返し述べてきたように、核内受容体と Syndrome X の研究は内分泌疾患、乳がん、前立腺がん、肥満、2型糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化など、多くの疾患の治療薬の開発と深く関係している。しかし、核内受容体と Syndrome X の研究はそれ以上の一般的な意義がある。その理由は、薬物代謝輸送に関連した CYP のような酵素や輸送タンパク質の多くが核内受容体の標的遺伝子の産物であることによる。このことはすでに述べたが、この事実は、医薬品開発の専門家の間でもまだ常識にはなっていないようである。しかし、この分野の研究で先行している GlaxoSmithKline の Klierer ら（下記の文献9）

は、現在市場にでて多くの薬物の代謝に関っている CYP3A4 は PXR の標的遺伝子の産物であるから、PXR を活性化する可能性のある薬物を開発すると、薬物-薬物相互作用を起こす恐れがあるとして、「PXR への結合を回避する」ことを医薬品開発のひとつの規範とすべきだと提唱している。Lipinski の rule of five など、Drugness の基準への関心は高いが、こうした代謝輸送系の引き金をひく（核内）受容体との結合に関する関心は、我が国ではまだ高くないようである。核内受容体との結合解析は、Selective Nuclear Receptor Modulator の探索ということから興味をもたれているが、この(PXR や CAR への結合可能性の問題)問題はすべての Drug Designer の問題でもあるというように、認識を改める必要がある。

この話題に関する最近の総説をリストしておく。

1. Qinghu Ren, Katherine H. Kang and Ian T. Paulsen, “TransportDB: a relational database of cellular membrane transport systems”, *Nucleic Acids Research*, Vol. 32, Database issue D284 - D288, 2004
2. Karen Swales and Masahiko Negishi, “CAR, Driving into the Future”, *Molecular Endocrinology*, Vol. 18, No. 7, pp. 1589 - 1598, 2004
3. Klaas Nico Faber, Michael Müller and Peter L. M. Jansen, “Drug transport proteins in the liver”, *Adv Drug Deliv Rev.*, Vol. 55, Issue 1, pp. 107 - 124, 2003
4. Christoph Handschin and Urs A. Meyer, “Induction of Drug Metabolism: The Role of Nuclear Receptors”, *Pharmacol Rev*, Vol. 55, No. 4, pp. 649 - 673, 2003
5. Wen Xie, Hirdesh Uppal, Simrat P. S. Saini, Ying Mu, Joanna M. Little, Anna Radominska-Pandya and Michael A. Zemitis, “Orphan nuclear receptor-mediated xenobiotic regulation in drug metabolism”, *Drug Discovery Today*, Vol. 9, No. 10, pp. 442 - 449 , 2003
6. Silvia Santamarina-Fojo, Katherine Peterson, Catherine Knapper, Yang Qiu, Lita Freeman, Jan-Fang Cheng, José Osorio, Alan Remaley, Xiao-Ping Yang, Changting Haudenschild, Catherine Prades, Giovanna Chimini, Eunice Blackmon, Teena Francois, Nicholas Duverger, Edward M. Rubin, Marie Rosier, Patrice Denèfle, Donald S. Fredrickson, and H. Bryan Brewer Jr., “Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: Analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter”, *Medical Sciences*, Vol. 97, No. 14, pp. 7987 - 7992, 2000
7. Paavo Honkakoski and Masahiko Negishi, “Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors”, *Biochem. J.*, Vol. 15, No. 347, pp. 321 - 337, 2000
8. Daniel W Nebert, and David W Russell, “Clinical importance of the cytochromes P450”, *Lancet*, Vol. 360, Issue 9340, pp. 1155-1162, 2002
9. Willson TM and Kliever SA, “PXR, CAR and drug metabolism”, *Nat Rev Drug Discov.*, Vol. 1, No. 4, pp. 259 - 266, 2002

10. Ekins S, Mirny L, and Schuetz EG, “A ligand-based approach to understanding selectivity of nuclear hormone receptors PXR, CAR, FXR, LXRalpha, and LXRbeta”, *Pharm Res.*, Vol.19, No.12, pp. 1788 - 1800, 2002
11. Steven A. Kliewer, “The Nuclear Pregnane X Receptor Regulates Xenobiotic Detoxification”, *The Journal of Nutrition*, Vol.133, pp. 2444S - 2447S, 2003

5. 4. Personalized Medicine

Genome-wide な網羅的解析技術の発展は、Drug designer に発想の転換を迫っているだけでなく、臨床におけるそれぞれの疾患概念の再構築、Personalized Medicine と呼ばれる薬物治療の最適化への関心をも高めている。そもそも肥満や糖尿病のような複雑な疾患を単一の概念、単一の機序で捉えることには無理がある。治療薬とその作用点に関する認識も、「かぎとかぎ穴という作用点 Gate point」思考から、「リガンド結合後の信号伝達 Post-ligand binding signal transduction pathway (PLBSTP) を考慮する」方向へと発展している。最近、Merck の Bei Zhang らは、Insulin Receptor (IR) を活性化する非ペプチド低分子と PPAR γ の新しい non-thiazolidinedione (nTZD) な agonist をマウスを用いて比較し、両者とも 2 型糖尿病症状改善効果が見られるが、nTZD の方は 肥満をもたらすという副作用が見られるのに対し、IR に作用する低分子は体重減少につながり、この意味で優れていると報告している。

M.Z. Strowski et al., Small-Molecule Insulin Mimetic Reduces Hyperglycemia and Obesity in a Nongenetic Mouse Model of Type 2 Diabetes, *Endocrinology*, 145(11), 2004, pp. 5259-5268

こうした違いも、単に Gate point(s) における違いだけではなく、PLBSTP を考慮に入れた Pathway/Network 思考で考えることを示唆している。

5. 5. 上市後の調査研究

上記のことを強調すれば、いまや、多くの薬の効果や副作用や相互作用を Gate point だけでなく PLBSTP を基礎に考察しなおす時期が来たと言えよう。当然、医薬品に関する危害情報の分析もこうした視点から行う必要がある。医薬品への応答には個人差と環境が無視できない（この場合の環境には、食事なども含まれる）。多くの医薬品は、Drug Designer が目標とした標的に結合するのみでなく、それ以外の未知の多くの生体分子にも作用している可能性がある。また、代謝疾患などはもともと単一遺伝子が原因ということは考え難いので、遺伝的な素因と処方された薬との相性は、組み合わせごとに異なる。このような視点に立つと、医薬品の効用の最大化と副作用の最小化の研究には、生物医学統計などの知識だけでなく、ヒトの遺伝学、疾患の遺伝構造の知識、医薬品と標的の関係、さらに Pathway/Network を基盤にした Physiology など、巾の広い基盤知識が動員されるべきだということになる。さらに同じ薬を使う場合でも、状況に応じて投与量を変えるなど、工夫

が必要である。ここには当然、制御工学の考えが反映されなければならない。このように考えると、現在の臨床医学も臨床薬学も薬理学も、あまりに基盤知識の巾が狭いという印象を受ける。この点に関して、医学と薬学の教育は抜本的に改革されなければならないであろう。近未来には、治験などもそうした基盤知識を備えた新しい専門家集団を入れて計画されるようになるだろう。

6. 医学の新しい境界領域

6. 1 食事の科学

ヒトゲノム解読計画のインパクトのひとつは、従来の栄養学をゲノム研究とそれに随伴する技術 (Omics) によって一新しようという気運を生んだことである。こうした期待は Nutrigenomics という言葉が使われるようになってきたことも表れている。

核内受容体と Syndrome X は、生体外から取り込んだ物質代謝に関っているため、食物の科学とは関係が深い。とくに PPAR, LXR, FXR などが Cholesterol や胆汁酸 Bile acid、遊離脂肪酸 FFA など、各種の脂肪や脂質分子の取り込み、蓄積、分解、燃焼、輸送、排出に関与していることが分かってきたことは、医学と食物科学との間に分子レベルの知識の橋が掛けられたことを意味する。これによって医食同源の科学への道が開かれた。

例えば、下記リストの中の Um04 らは、過食がどのように Insulin 抵抗性を招くかということ分子レベルで解明し、食事が肥満や糖尿病に与える危険性に分子的な根拠を与える仕事を紹介している。もともと有効な治療薬がなかった肥満や糖尿病には、食事や運動など生活スタイル (生活習慣) の改善が唯一の対処法であった。ゆえに医学と栄養学との出会いが、核内受容体と Syndrome X で起きたことは自然であったと言える。例えば論議の多い油の効用に関しては、魚に含まれる不飽和脂肪酸 (ω -3) と肉に含まれる不飽和脂肪酸 (ω -6) や飽和脂肪酸との違いを、核内受容体への結合の違いから説明する研究も行われている。健康によいと言われるいわゆる自然食の効用も Neutorigenomics でしらべられるようになってきた。

医食同源研究には、食事と薬の相互作用を解明するという、もうひとつ重要な課題も含まれている。例えば、医薬品情報関係者の間では、ある種の慢性疾患の治療薬使用で重要な栄養素である葉酸値が低くなるという疑いや、グレープジュースが CYP の活性を通じて多くの医薬品の効き方に影響を及ぼすことがよく知られている。最近の研究は、こうした事例を増やしている。すでに述べたように、サプリメントとして人気のある St. John's wort (西洋オトギリソウ) に含まれる成分 (Hyperforin) は、PXR に結合するために CYP3A4 の活性を介して、薬物相互作用を起こす。これらはほんの一例に過ぎない。薬物代謝酵素や Transporter の多くが、核内受容体の標的遺伝子産物であるから、これらの関係を網羅的にしらべることができれば、薬の副作用の解析だけではなく、食事と医薬品投与とを統合した解析が可能になり、医食同源の治療や対策 Intervention が見えてくるだろう。

Jim Kaput and Raymond L. Rodriguez, Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era, *Physiol. Genomics* 16: 166-177, 2004

A. L. Heck, et al., Gene-nutrition interaction in human performance and exercise response, *Nutrition*, Volume 20, Issues 7-8, July-August 2004, pp 598-602

S.H. Um, et al., Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity, *Nature*, 431, 2004, pp.200 - 205

M.A. Eastwood, A molecular biological basis for the nutritional and pharmacological benefits of dietary plants, *Q J Med* 2001; 94: 45-48

S.H. Um, et al., Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity, *Nature*, 431, 2004, pp.200 - 205

6. 2 運動の科学

ゲノム科学の影響は運動にも及ぶようになってきている。運動によって脳から分泌されたアドレナリンなどが、副腎を介して脂肪を分解するリパーゼ lipase を働かせ、脂肪減少をもたらすように働くことはすでによく知られている。このような運動の効果を遺伝子発現量の変化でしらべようという研究も盛んになってきている。さらに、運動を含めた生活習慣の改善度合いを遺伝子の働きのレベルで計量することも現実的になってきた。

Amy L. Heck, et al., Gene-Nutrition Interaction in Human Performance and Exercise Response, *Nutrition* 20: 2004,pp.598-602,

運動によって発現量に変化する遺伝子とは、例えば、FAT/CD36, CPT-10, PPAR γ , AMPK, SREBP-1, ACC2, LPL, ADRB2, UCP3, HKII, PDH, GLUT-4 などである。Heck の Table 1.

6. 3 若さ、美容、長寿

先進国の人々は、純粹の薬や医療に使うのと同じか、より多くのお金を若さ、健康、美容、長寿を願ったものやサービスに費やしている。ただし、厳しい規制のある医薬品や医療と違って、根拠に基づく Evidence-Based 効能を提示する義務が厳しくは課せられていない前者の分野では、科学的な研究の裏づけの乏しい商品やサービスが、宣伝力だけを頼りに販売されている。サプリメント大国である米国の FDA は、消費者がこうした商品やサービスに手を出して金を無駄にすることを防ぐ情報の提供を行うと宣言している。

こうした商品やサービスの中でも人気が高いのは、抗加齢 Anti-aging を謳うものである。

加齢の伴う大きなさまざまな変化は性ホルモンの減少と関係が深い。また、核内受容体と Coregulator を介した脂質代謝制御が寿命に関係していることが、最近線虫を用いた実験で証明された。

A. H. Ludewig et al., A novel nuclear receptor/coregulator complex controls *C. elegans* lipid metabolism, larval development, and aging, GENES & DEVELOPMENT 18: 2004, pp.2120–2133

つまり内分泌系と代謝系に関係している核内受容体と Syndrome X の研究は、若さや Anti-aging、健康食、長寿研究とも深く関係しているということである。例えば、若さを保つという大豆に含まれるフラボノイドや、肌の若返りに効果のあるというレチノイン酸入りのクリームなどについてはすでに述べた。これらのものの作用機序も NR との関係から解明されるだろう。食事や運動の科学とともに、こうした分野もやがて生物医学の新しい研究前線 Frontier になるだろうと予想される。

7. IT からの Approach

上記で述べたように Nuclear receptor と Syndrome X は、分子生物学、医学、医薬品開発、環境問題の視点から重要な研究課題であるが、そこには、計算化学と Bioinformatics として先端的かつ挑戦的な課題沢山ある。この意味で「明日の計算化学と Bioinformatics の Killer Application」としての条件を満たしている。これらについて以下簡単に紹介する。

7. 1 選択的な NR 調節薬の探索

この課題は、核内受容体を標的とする医薬品開発をめざす研究の中核である Selective Nuclear Receptor Modulator (SNuRM) の開発に直結している。このような医薬品としてもっともよく知られているのは Estrogen を標的にする乳がんの治療薬 Tamoxifen と、それを改善した Raloxifene である。こうした分子は Drug Designer の間では、Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM と呼ばれている。ER に結合するリガンドは、agonist としても antagonist としても働くことがわかっている。一般に、NR に結合するリガンドは agonist、partial agonist、inverse agonist (antagonist) として作用する。すでに Natural ligand が同定されているほとんどすべての NR に対して、Selective Modulator としての医薬品が開発され、上市されている。しかし副作用などの問題があり、その多くがさらなる改良研究の対象となっている。この意味で、SNuRM の開発は Drug designer たちの Holy Grail (皆がそれを求めて争う聖杯) になっている。下記の論文は最近の事情の総説である。

H. Gronemeyer, J-Å. Gustafsson and V. Laudet, Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily, Nature Review Drug Discovery, 3, Nov. 2004, pp.950–964.

K. H. Pearce et al., Discovery of novel nuclear receptor modulation ligands: an integral role for peptide interaction profiling, Drug Discover Today, 9(17), Sep. 2004, pp. 741-751.

SNuRM の開発の出発点となるのは、NR の LBD およびそれにリガンドが結合した複合体の X 線結晶構造解析データである。これに関しては 80 を越えるデータが PDB に登録されている。Computer を使った Docking Study の事例も豊富にある。これらは NucleaRDB (<http://receptors.ucsf.edu/NR/>) で一括して探することができる。これらに基づく Docking Study は数多く報告されている。私たちが、大規模分子計算技法である FMO によって、ER とさまざまなリガンドとの結合エネルギーを計算してみている。中野達也、福澤薫らを主とするこの計算は、FMO 法の実用性を証明した最初の仕事となった。

K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayasi, K. Nakata, T. Kaminuma, T. Nakano, “Ab initio Quantum Mechanical Study of the Binding Energies of Human Estrogen Receptor α with Its Ligands: An Application of Fragment of Molecular Orbital Method,” J. Comp. Chem. 26, 1-10 (2005)

最近、Cofactor の存在とそれとの相互作用がわかってきたことから、その影響を取り入れる試みも始まった。この相互作用において、Cofactor 側のアミノ酸配列に、Corepressor nuclear receptor box (CoRNR box), あるいは簡単に NR box と呼ばれる motif があることがわかった。ここで Coactivator は LxxLL (L は leucine, x は任意のアミノ酸)、Corepressor は LxxxIxxx [I は Isoleucine, I/L] という motif をもつことが知られている。リガンドが結合した NR においてこの motif が LBL (ligand binding domain) のどのあたりに接触しているかという 3次元構造上の考察もなされている。

リガンドの結合した NR は homo-あるいは hetero-dimer を形成して DNA の特定の領域 (Response element) に結合するのであるが、この過程を Molecular Dynamics (MD) 手法を用いた Simulation で解析することも試みられている。

P. Carlsson, Nuclear Receptors Studied by Molecular Dynamics, Computer Simulation, 2004

リガンドが結合した NR の DNA への結合は、他の転写因子や他の NR と競合的に起きる場合もある。それゆえ NR 複合体の DNA への結合能を計算で推定できれば、その機能予測に役立つと思われるが、系の大きさを考えると、計算化学としてはかなり野心的な挑戦課題である。

現在の計算手法では、LBD や DBD、NR box などをそれぞれ分割して扱っているが、実際には NR の A/B 領域と E. F 領域が相互作用するという証拠も見つかっており、分割した計算結果の信憑性はよく吟味しなければならない。また NR には SNP のような遺伝的な変異があ

るが、こうした変異が LBD 部位に見られることもある。さらに、こうした変異を人為的に起こしてリガンドとの結合能の違いをしらべる研究も行われている。こうした実験研究には、変異が起きるアミノ酸の意義を分子進化的な視点から考察するというような Bioinformatics の研究も組み合わせることができる。同様に、DNA との結合も計算化学的な考察ではなく、記号列に関する情報的な特徴からしらべる Bioinformatics 的な研究もある。

ゆえに化学的な知識や生物医学的な知識を欠いた Docking Study には当然限界がある。例えば、最近 ER の DNA 結合領域に結合して、Estrogen(ER)の作用を阻害する求電子性化合物 electrophilic chemical が開発された。この結合は選択的で、他の NR の DNA への結合を妨げることはない。

Wang L.H., et al., Suppression of breast cancer by chemical modulation of vulnerable zinc fingers in estrogen receptor, *Nature Medicine*, 10(1), 40-47(2004)

こうしたアイデアを情報計算だけから思いつくことはできない。このような限界はあるが、SNuRM 開発には、Docking Study に関する大規模な分子計算手法を実際問題に適用するための試験的な問題やそれと付随する Bioinformatics の問題が豊富にある。我々の計画では、(1) NR とリガンドとの結合すなわち、NR Family に属する生体分子とそれに結合する(低分子)リガンドの実験データの現状、Docking Study の研究事例これらの受容体を標的とした医薬品開発をしている国内の研究者あるいは企業に関する情報を収集し、現状を分析整理することや、(2) NR 複合体と DNA の結合すなわち、リガンドが結合し、さらに homo あるいは hetero の dimer として DNA に結合する過程に関する実験データ、とくに各 NR に対応した DNA response element に関する実験データと結合モデルの作成と(例えば Molecular Dynamics (MD)によるような)理論的な計算の事例を収集することからスタートすることが必要であると考えている。実験的な事実に通じていなければ、計算をしてもあまり意味がない結果になる怖れがあるからである。

7. 2 核内受容体の標的遺伝子の探索

この問題は、核内受容体研究の中心課題のひとつであり、R. Evans や D. J. Mangelsdorf らの NURSA 計画の目的も PPAR や LXR, FXR, RXR のような代謝に関連した核内受容体の標的遺伝子を、網羅的に探索することにある。NURSA 計画はもちろん実験を主体とした研究であるが、我々の NR-SX 計画は、これを Computer (in Silico) で行うことをめざしている。この問題は、

- (1) ある遺伝子の発現を制御する調節 (promoter) 領域の応答配列の発見
- (2) NR の標的遺伝子の網羅的な探索

という、2つの課題に分割することができる。

このうち第1の課題は、ヒトゲノム解読後(いわゆるポスト・ゲノム)時代の基礎生物学の大きな課題として浮上し、現在急速に関心を集めている。この課題への情報学的な

Approach も多く発表されるようになってきている。その基盤として、Wingender らの TRANSFAC や Kolchnov らの GeneNet など database の開発がある。最近若手の研究者がこの問題に向かっている。総説としては、

A. Sandelin, In silico prediction of cis-regulatory elements, (<http://diss.kib.ki.se/2004/91-7349-879-3/thesis.pdf>)。 (この論文にある JASPAR : An open-access database for eukaryotic transcription factor binding profiles, Nucleic Acid Research 32, D91-4, (2004)、は注目される。)

Michael Q. Zhang, Prediction, Annotation and Analysis of Human Promoters (出所不明の www 上の文献)を参照。

Gong-Hong WEI, De-Pei LIU and Chih-Chuan LIANG, Charting gene regulatory networks: strategies, challenges and perspectives , Biochem. J. (2004) 381 (1-12) (<http://bj.portlandpress.co.uk/bj/381/0001/bj3810001.htm>)

上記は一般論であるが、Estrogenに限定して標的遺伝子を網羅的に探索したIn Silicoと実験の報告がそれぞれある。

Suisheng Tang, Hao Han and Vladimir B. Bajic, ERGDB: Estrogen Responsive Genes Database, Nucleic Acids Research, 2004, Vol. 32, Database issue D533-D536

V. R. Bourdeau et al., Genome-Wide Identification of High-Affinity Estrogen Response Elements in Human and Mouse, Molecular Endocrinology 18(6): 2004, 1411-1427

この課題に関して我々 (東京医科歯科大学田中博研究室の百瀬大樹、田中義智と神沼ら) は、いくつかの NR に関し、実験的および In silico での標的遺伝子探索の現状を調査し、独自の Approach を模索し始めている。

7. 3 薬物代謝酵素および Transporter の構造活性

すでに述べたように、NR の標的遺伝子は多数の薬物代謝酵素や Transporter を Code している。そこで NR の働きを知るためには、薬物代謝酵素や Transporter の構造と機能をしらべること含まれなければならない。この課題においては、ADME/Tox あるいは e-ADME/Tox とでも呼ぶべき情報計算手法の応用が期待される課題である。当然、FMO 法を始めとする、現在鋭意開発されている大規模分子計算の応用が考えられるが、薬物代謝酵素の代表格である Cytochrome P-450 (CYP) には Heme Group が含まれていることが、問題を難しくしている。それでも計算技法は着実に改良されている。多くの化合物に関する実験データがそろっている場合、こうした精密な計算ではなく、古典的な QSAR の方法を応用する方が実際の

であろう。このような試みはこれまでは CYP に限られていたが、Transporter にも拡張されるだろう。

S. Eikins, Predicting undesirable drug interactions with promiscuous proteins in silico, *Drug Discovery Today*, 9(6), March 2004, pp.276-285.

7. 4 核内受容体を介した制御経路網の作成

この課題は、後の図のように、リガンドから NR、標的遺伝子、その産物とその作用などの全体からなる経路とネットワークを、知識とデータを基礎に構築していくことを目的としている。ただし、この課題に取り組むためには、前の課題（8. 2）をある程度解決しておかねばならない。核内受容体の標的遺伝子が code する薬物代謝酵素や Transporter は、核内受容体に結合するリガンド自身と結合したら、それを代謝したり、移送したりする。このことは核内受容体が Xenobiotic な化合物の監視および処理役であることと表裏の関係にある。それゆえ、核内受容体の標的遺伝子の探索とその機能の推定は、転写を介した複雑な制御系を解きほぐして行く先導役を果たすものであると考えられる。

この経路網は、

- (1) Steroid/Thyroid/Retinoid など、いわゆる内分泌ホルモンに対応する NR の経路網、
- (2) 薬物、食物、環境中の化学物質など、外来由来の物質の計測 Sensing と（代謝や吸収排出などの）処理を行う PXR, CAR などを含む経路網。
- (3) 脂質の計測、処理（代謝や吸収排出など）、homeostasis に関与する PPAR, LXR などの NR と非 NR である SREBP などが構成する経路網。

の3つに区分することができる。いずれもリガンドから標的遺伝子とその産物であるタンパク質とその働きまでの Pathway/Network である。Syndrome X との関係で、我々が目標にしているのは、(2) と (3) であるが、先行する研究事例が多いという意味では (1) が取り組みやすく、参考になることが多いように見受けられる。

我々が整理したいと考えている核内受容体 NR と標的遺伝子との関係は、転写因子 TF と標的遺伝子との関係の一部である。現在まで、実験的な研究は、NR や TF ごとに進められていた。さらに転写過程もさまざまな部分過程ごとに分断されて研究されてきた (Orphanides02)。NR の標的遺伝子群に関しても、CYP は古くから研究されていたが、Transporter が注目されだしたのは、比較的最近のことである。さらにそれらが PXR や CAR など Orphan Receptor の標的遺伝子であり、それらのリガンドで誘導されるという認識は、副作用や薬物相互作用に注意を払っている医薬品研究者の間でも十分広がっていない。この意味で、こうした経路網整理は、基礎生物医学、医薬品研究、臨床医学、臨床薬理学、栄養学、環境科学などの視点からも重要である。

George Orphanides and Danny Reinberg, A Unified Theory of Gene Expression, *Cell*, Vol. 108, February 22, 2002, pp.439-451,

Julie Bastien, Ce'cile Rochette-Egly, Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes *Gene* 328: 2004, pp.1-16

Postgenome 時代の一大課題は遺伝子の発現様式の解明である (Orphanides 02、Bastien04などを参照)。遺伝子発現にはいわゆる Epigenetic な要素が関係している。(Epigenetic とは、一般に、DNA 上の情報にはなっていないという意味である) 例えば、Promoter 領域の DNA は低メチル化状態になっている。がん細胞ではこれが高メチル化状態になっていると報告されている。また、DNA は、ヒストンというタンパク質の集合体に巻きついてクロマチンと呼ばれる構造をつくっているが、クロマチンの (N) 末端部分のアミノ酸は、リン酸化 Phosphorylation、ユビキチン化 Ubiquitination、アセチル化 Acetylation、など (翻訳後) 修飾を受けている。

転写機構内のリン酸化 Phosphorylation は細胞内の信号伝達経路を経由することがある。すでに紹介したが、例えば Estrogen は、核内の ER に結合し、この複合体は DNA の Promoter 領域に結合するが、細胞外において膜に存在する受容体に結合し、この Signal が NR の cofactor をリン酸化するという仕方で cross-talk する可能性が指摘されている。TF と共同作業する cofactor は、NR のそれに関してもっともよく研究されている。Cofactor あるいは coregulator にも、activator と repressor がある。ゆえに同じ経路が使われても、影響は反対になる。Cofactor のことはまだ分かっていないことも多く、この意味で経路網は正確には推定できない可能性が高い。しかし我々は、最初は細部に眼をつぶり、大まかな路線図を描くつもりで、知識とデータを整理する。そうした作業でも十分意味があると考えている。

7. 5 脂肪細胞分泌因子 Adipokine の構造と機能の解析

Adipokine は、生活習慣病の引き金となるさまざまな作用を関係する臓器、膵β細胞、肝臓、骨格筋、血管内皮などに及ぼす。それらの分子のうち、とくに、構造上の類似性がありながら、機能が相反するものとして、Adiponectin と TNF- α 、Adiponectin と Resistin がある。そこで、この構造と機能の関係を分子進化や比較ゲノム学 Comparative Genomics の視点から解析する。このことに関する基本文献は、

S. D. Patel et al., Disulfide-Dependent Multimeric Assembly of Resistin Hormones, *Science*, Vol. 304, 21 May 2004, pp.1154-1158.

である。同様な解析を他の Adipokine 例えば、Visfatin (PBEF), Leptin, IL-6 などに関しても行う。

7. 6 Syndrome X に関連した Modeling

この課題の目標は、核内受容体の知識を基盤として、Syndrome X の理解に寄与するようさまざまな Modeling を行うことである。ただ、最初の目標は、計量的な Simulation で

はなく実験家や臨床家、パラメディカル（医師以外の臨床医学関係者）などに、有用な論理的に整理された情報知識を提供することである。つまり、忙しいこれらの専門家たちに、膨大かつ複雑なデータや知識を相互に連結、参照できるように蓄え、これらの論理的な帰結を分析し、統合的な視点からの見方、概念を提示することである。計算による Simulation はむしろ次の段階になる。Model に基づく Simulation によって量的な予測ができ、しかもそれが実験家にとって信頼に値し、頼りになるものであればそれに越したことはないが、知識の整理において実践の場にいる専門家の役に立つシステムを構築することが先決である。Modeling は、膨大、断片的なデータや知識を相互に関係づけて見るための踏み台に他ならない。

Modeling の課題例

(1) Adipokine の分泌 Model

脂肪細胞分泌因子がどのようなメカニズムで行われているのかをモデル化する。このモデル化には、どこまでの因子を含めるのか、どのような現象や状況を対象とするのか、などによってさまざまな段階が考えられる。ここでは (R. N. Bergman らの) Insulin/Diabetes の Minimum Model のように、簡単でありながら、臨床医学などで有用なモデルをつくることをまずめざす。次に考察対象となる因子を増やしていく。

(2) Adipogenesis : 脂肪細胞がどのように生成されていくのか (分化する) のかは、肥満研究において重要であり、また、ヒトの細胞分化のモデルとしても注目されている。この過程のカギを握るのが、PPAR など NR の連鎖的な関りである。これに関しては、例えば、Austria の Graz 大学の学位 (修士または博士) 論文、Mattias Irwing, A theoretical model of the adipogenesis、があるが、まだ初歩的な仕事のような印象を受ける。こうした細胞内部の変化を自己生成過程と捉えるモデルづくりは今後盛んになってくると思われるが、脂肪細胞の生成は、実験事実が蓄積されているという点で、有意義であると思われる。

(3) Lipogenesis/Lipolysis Model

脂肪の生成蓄積と分解、排出は肥満、生体内のエネルギーバランスに深く関係している。この過程には、AMPK (AMP Kinase) の Cascade や複数の NR が関与していることが最近の研究で明らかにされており、データや知識が急ピッチで蓄積されている。ただ、これまでのモデルは、さまざまな脂肪分子がどのように生成分解されるかの Compartment Model にとどまっており、転写を中心とする NR の働きを Explicit に考慮しているようには見えない。Realistic な Modeling は、「NR の関与する制御経路網」研究を基礎に進める必要があると思われる。

(4) Insulin Signal Transduction Model

膵β細胞で作られた Insulin が各臓器、脂肪細胞、肝臓、骨格筋、血管内皮などの細胞でどのように受容され、どのように作用するかの過程は、Syndrome X が Insulin 抵抗性を

共通の症状としていることから、Syndrome X を理解するための最重要な過程の一つである。これに関してはすでに世界的に、理論家を含めた多くの学際的な研究グループが取り組みを宣言している。ただその Approach は NR を基礎としているようには見えない。我々はここでも、「NR の関与する制御経路網」研究を基礎とした Approach が有用ではないかと考えている。

(5) その他の細胞や組織の Model

この他にも、Model づくりに取り組める細胞や組織としては、異物代謝に関する肝臓、胆汁組織、摂食制御に関する脳の部位、動脈硬化に関与している重要な組織である血管内皮細胞など、さまざまな対象がある。ただ上記の組織にくらべると Pathway/Network に関するデータの蓄積は、まだ不十分なようである。

(6) Carbohydrate (Sugar) / Lipid/Energy Homeostasis Model

NR は異物センサーであり、外来物の体内取り込みのバランスのカギとなる過程に関与している。このことは、体内のエネルギー消費とも深く関係している。すでに述べたように、近年 AMPK の Cascade 系が糖脂質代謝の Master regulator であるという説がだされているが、この系を駆動する系、この系からの出力を伝える系の存在と役割には不明のことが多い。PPAR、HNF-4 などの NR、および NR と関連の深い SREBP などが関与していると推察されているが、詳細は不明である。この過程の Modeling を行うことは、我々の NR-SX 計画の究極の目標のひとつである。

7. 7 Digital Physiology

細胞や組織レベルの Pathway/Network (分子相互作用) にもとづく Model 構築の次にくる課題は、伝統的な生理学 Physiology の革新である。これを我々は Digital Physiology と仮に呼んでおく。昔から生理学には、さまざまなシステム的なモデルが沢山構築されていた。問題は、上で述べたような分子レベルの知識にもとづく Model とどう関係づけるかである。

ただ、モデルを解く Tool としてはすでにいろいろ用意されている。例えば、生体 Simulation のための連立方程式モデルを解くパッケージ (WinSAAM、www.winsaam.com) が NIH から提供されているが、ここには Glucose の制御に関する古典的な Model にもとづく計算が紹介されている。

WinAAM (www.winsaam.com)

Wastney M., Patterson BH, Linares OA, Grief PC, and Boston RC., Investigating Biological Systems Using Modeling, Academic Press, 1999.

Darko Stefanovski, Peter J. Moate, and Raymond C. Boston, WinSAAM: A Windows-Based

Compartmental Modeling System, Metabolism, Vol 52, No 9 (September), 2003: pp 1153-1166

Boston, R. C., Stefanovski, D., Moate, P. J., Sumner, A. E., Watanabe, R. M. and Bergman, R. N. 2003: MINMOD Millenium: A computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. Diabetes Technology & Therapeutics, 5 (6) 1003-1015.

その他、いわゆる Systems Biology を自称する研究グループがいろいろな Tool を提供している。これらの中にはいわゆる Venture 企業で開発され商品となっているものもある。

7. 8 Clinical Genome-Omics-Pathway/Network

ゲノム解読計画の成功は、分子生物学の進歩を加速している。その一つの波及効果は、かつて基礎医学と臨床医学というように区分され、距離感のあった2の分野を急接近させていることである。それが端的に現れているのは、疾患遺伝子の探索であろう。この研究には、特定の疾患を有する患者を集めたり、疾患を持っている家系をしらべるなど臨床家の協力が必要である。現在、米国の生物系の若手研究者は、積極的に医学関係の研究集会に出席するようになってきたそうである。これも2つの分野の距離が小さくなってきた証拠であろう。上記で述べたような核内受容体と Syndrome X に関する情報計算の視点からの課題の多くも、究極的には、医薬品の開発や臨床医学に応用され、実践のサービスに違いをもたらすようにならないければ意味がない。

基礎生物医学の急激な進歩は、現在の医療を「ゲノム医療」という明日の医療に変えていくであろうと期待されている。ゲノム医療に関する私たちの見解は、昨年11月に開催された第1回ゲノム医療情報シンポジウムの講演資料

(http://www.cbi.or.jp/cbi/seminar/report/2004_11/position_paper.pdf) に述べられているが、その要点は、「ゲノム医療とは、ヒトゲノム解読計画に象徴される生物医学の進歩とコンピュータに象徴される IT とがもたらすであろうと期待されている新しい医療である」、という基本認識である。

分子レベルでの解明が急ピッチで進む核内受容体関連疾患や代謝疾患は、ゲノム医療実現の先導役を果たす条件に恵まれている。現在の基礎生物医学と近未来のゲノム医療をつなぐのは、間違いなく Genome-Omics-Pathway/Network という研究基軸であろう。その臨床における展開を Clinical Genome-Omics-Pathway/Network と仮に呼ぶことにすれば、この領域こそ現在急速に浮上しつつある、基礎と臨床を結ぶ研究領域であると言えよう。

我々が提唱している NR-SX 計画の Approach は、この流れを先取りするものである。同じような Approach は、がん、脳神経系、免疫疾患、毒性予測、感染症治療薬などの研究領域にそのまま拡大されうるであろう。

7. 9 生活習慣 Life Style の改善への情報提供

生活習慣病対策の主戦場はもちろん医療機関や保健施設である。IT から見ると、こうした実践サービス領域における IT は、医療情報学などとしてすでに長い活動の歴史がある。病院情報システムはその一例である。ここでは、こうした IT 応用は省略して、もう少し裾野の広い一般市民、潜在的な患者を対象とした IT の課題にふれておきたい。先に紹介した、NIH の所長の Elias A. Zerhouni は、NIH の Roadmap 策定の根底にある思想を予防だと述べている（同じ講演録）。すなわち病気になってからでは対策に費用が掛かり過ぎるから、病気になりそうな予備軍を拾い上げて対処するのが望ましく、NIH の新行動計画 Roadmap は、それを実現するものであると言っている。

Syndrome X を我が国では生活習慣病と呼んでいるが、英語では Life-style related disease が使われている。いずれにしても、食事、嗜好品、運動、仕事の仕方、その他、暮らしの中でもからだの使い方などを改善することが、こうした疾患を予防し、症状を改善することにつながることはよく知られている。すでに述べたように、食事や運動の効用の根拠も分子レベルで確認されるようになってきた。こうした信頼のおける情報を一般市民、消費者、納税者に提供することが、現代的な疾患対策の大きな柱である。これまでは、食事や運動の効用を分子レベルで解明することはできなかった。ゆえに、この間隙を突いて擬科学的な説や、根拠のない情緒に訴えた宣伝が蔓延して、消費者の眼を曇らせていた。この分野にやっと科学の陽があたり始めてきた。この意味で、核内受容体と Syndrome X 研究の成果は、わかりやすい形で、一般市民に提供されるべきであろう。もちろん、この目的には、テレビ、ラジオ、Internet だけでなく、携帯電話も含めた IT の活用が不可欠である。

7. 10 IT からみた Innovation の機会

核内受容体と Syndrome X 問題の解決には、さまざまな情報計算技法からの Approach が考えられる。上記で紹介したのは、その一部に過ぎない。これらは以下のように要約できるだろう。

- (1) ゲノム医療の基礎となる生物医学研究の情報計算からの支援
- (2) ゲノム医療時代の医薬品の研究開発の情報計算からの支援
- (3) 基礎生物医学研究と Translational Research と医療機関、さらに予防対策などのための諸機関を結ぶネットワークの構築、
- (4) 医学医療知識の再構築のための情報計算からの支援
- (5) 一般市民の教育と学習、専門家との Communication のための支援

こうした Approach が成果を生むためには、数多くの Innovation が必要であろう。ここに、IT から見た挑戦の機会も存在する。そこからビジネスの機会も生まれるだろう。

8. NR-SX 計画

以上、核内受容体と Syndrome X が現在の生物医学において重要な課題であることと、この領域には情報計算の立場から Approach できる課題があることを述べた。そこには、計算

化学やBioinformatics から見ても極めて挑戦的な未開拓の課題が含まれている。こうした課題に個々の研究者、研究グループが取り組むことは、Genome-Omics-Pathway/Network という研究基軸にそった時代の流れである。しかし、そうした個別の取り組みでは、それぞれ自分の領域の論文が出せるという意味では、成果を挙げられるかもしれないが、生物医学の進歩を加速するという意味では、そう大きな成果を上げられないかと思われる。

情報計算の専門家がこの分野に取り組もうとした時、最大の障害になるのは、予備的な知識がかなりに必要なことである。実験家や臨床家にとっての問題は、新しい研究の基軸である Genome-Omics-Pathway/Network に適応すること、とくに膨大なデータや知識の効率的な扱いと、これも膨大になってきているデータベースや情報計算 tool を使いこなすことであろう。ゆえに欧米では、核内受容体、2型糖尿病、がんなど特定の生物医学の研究領域の研究組織に、理論家あるいは情報計算の専門家が重要な Partner として参画する例が増えてきている。残念ながら、我が国にはそうした戦略の下に展開されている研究計画はほとんど見当たらない。そこで、我々は、Nuclear Receptor と Syndrome X という名称を冠した、NR-SX 計画を構想した。

NR-SX 計画は、Nuclear Receptor と Syndrome X の問題に IT、すなわち情報計算の技法の立場から取り組み、その解決に寄与することを目標とする。この生物医学の研究領域はかなり広い。それゆえ、このような取り組みが成果を挙げるためには、専門を異にする情報計算の研究者を相当の数、結集しなければならない。ではどのようにしてそのような数の研究者を結集したらよいか？これが NR-SX 計画の第1の課題である。もうひとつの課題は、理論あるいは情報計算の専門家と、生物医学の本来の研究者である実験あるいは臨床の専門家との協力関係をどう築くかである。

第1の課題の解決案としては、まず情報計算の専門家に Nuclear Receptor と Syndrome X 研究を理解してもらうための啓蒙活動を行い、それぞれの研究課題の設定と立ち上げを支援することを考えた。さらに、この問題に関心をもっている情報計算の専門家と Nuclear Receptor と Syndrome X の研究者との出会いの機会を設け、情報計算の専門家たちが、自分たちの研究課題の是非について実験や臨床研究者に直接話せる機会や、両者が共同研究者を立ち上げたりする契機となる出会いの機会をつくれればよいのではないかと考えた。さらに、こうした研究が立ち上がった段階では、個々の活動が究極の課題解決に相乗的な効果を上げられるよう、情報交換の機会を設け、人的なネットワーク構築を支援することを考えた。

第2の課題の解決案としては、実験家あるいは臨床家の仕事がやりやすくなるような情報知識基盤を構築することと、第1と関係するが、情報計算分野のよい共同研究者と出会う機会を設けることであると考えた。

異なる分野の研究者が出会う機会としては、学会の研究集会などが考えられる。上記の2つの課題解決には特別な工夫がある。それが以下に述べる教育 Tutorial と情報知識基盤の構築（案）である。

9. NR-SX 計画推進のための人材の養成

NR-SX 計画遂行のためには、

- (1) NR と Syndrome X に関する生物医学の専門家と深い対話できるだけの知識
- (2) 情報計算からの Approach に必要な情報計算技法の Algorithm を含む基礎知識
- (3) 情報計算からの Approach に必要な情報計算環境に関する仕事能力 literacy

を備えた、若手の情報計算の専門家を数十名から百名程度、迅速に養成する必要がある。こうした人材養成プログラムの開発と実施は、本計画の立ち上げ段階における最も重要な活動であると考えている。

現在の、(ポスト) ゲノム時代と呼ばれる生物医学における情報計算技法の発展を妨げている要因は、人材不足とポストの不足である。我が国には一般的な計算や Modeling と Simulation の専門家は沢山いる。しかし、生物医学分野の実験家や臨床家と対話ができ、彼らの要求を理解し、解決の可能性を一緒に考えることができるほど、深い知識をもった情報計算の専門家は決定的に不足している。当然のことながら一般の情報計算の専門家はそれぞれの分野、すなわち理論計算や情報計算の分野で評価されることを第1に考えている。したがって例え生物医学の問題を扱っている場合でも、一般に生物医学の知識はそう深いものではない。生物医学の進歩の速さは桁違いであるから、最先端の情報知識を吸収し続けることはそう容易なことではない。

一方、実験家の立場からすると、PC の性能の向上やインターネットで代表される IT 基盤の整備が進み、多くのプログラムがパッケージ化され、Web-base で簡単に入手したり、利用したりできるようになった。統計解析がよい例であるが、このような技法の意味を本当には理解できていなくても、何かのプログラム・パッケージを使ってそれらしい結果を出すことは極めて容易な時代になった。それゆえに内心ではある種の不安や危惧を抱きながら、PC を使いこなすのと同様で、専門家に頼らずとも情報計算処理は可能であり、自分たちもその専門家に近いと考えている実験家も増えている。この意味で、実験家から情報計算の分野に転身することも容易な時代になってきた。問題は個人がどちらの分野に才能があるかではなく、どちらの仕事に専念しているか、あるいはどちらを優先しているかである。

反対に、情報計算の研究者といえども、たまたま、本計画に参加するために必要となる技法に通じていないことはありうる。さらに、生物医学や関連分野をめぐる情報計算の技法と環境も激しく変化しているため、仮にある技法に通じていても、それを適用するための環境に慣れることに時間をとられることはありうる。

そこで NR-SX の人材養成では、生物医学知識のない(あるいは乏しい)情報計算技法の専門家を主な対象としているが、実験家や臨床家の参加も想定している。以下はそうした教育プログラムのイメージである。

表。 研究人材養成のための教育講座の内容（案）

講義の内容

（１）基礎生物および医学的な知識

Molecular Biology of the Cell（あるいはその Essential 版）を用いた、生体分子とその機能、および Cell Signaling Network、Nuclear Receptor などに関する基礎知識の解説、Gene などを用いた転写制御メカニズムの解説、さらに核内受容体に関する総説論文を読む。次に、内分泌系とその疾患の概念、Syndrome X に数えられる肥満、2型糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化などの疾患の分子遺伝学的な最新の知識の総説論文を紹介、解説する。

（２）量子化学計算および Cheminformatics

NR あるいはその Domain の構造モデルの作成やその docking study のための量子化学計算の知識、分子計算環境の構築法、PDB などを用いた受容体モデルの作成法、結合の強さに関する実験データの探し方、実際の計算遂行と結果の吟味などに関する知識をこれまでの研究事例によって実践的に解説する。

（３）Genomeinformatics

まずメンデル遺伝学を解説した後、Genome Browser を使ったゲノム・データへのアクセスと利用法、DNA やタンパク質など一般的な生体分子の構造と機能に関するデータと解析技法を自習できるようにする。次に Web 上に公開されている多様かつ膨大な Pathway/Network に関する情報知識資源を紹介し、具体的な利用法を実践的に解説する。さらに問題に応じた Modeling や解析手法を紹介する。

（４）System Modeling/Simulation

Pathway/Network としての modeling や simulation 技法を、Package の利用法などを含め実践的に学習してもらう。

（５）Programming

公開されている情報やデータを入手し、自ら加工、解析することや、database の開発、modeling, simulation 研究などを展開するのに必要な Unix, Perl, Java など技法を学習してもらう。

講義の形式

これらの講義は研究講演会や教室形式の対面的な Tutorial、Web-base の独習講座など、多様な形式を考えているが、できるだけ、Web-based な独習 Course を用意する。また、そのための独自のテキストの作成も想定している。

テキストの作成

教育講座の内容はできるだけテキストとして（場合によっては自主的に）刊行する。このテキストは、情報計算技法の研究者だけでなく、実験家の勉強にもなるようにデザインする。ゆえに発行部数は千から数千を想定する。

10. 研究を支援する情報計算基盤の構築

実験あるいは臨床研究が主である NR-SX 分野の研究を支援するために、情報計算の専門家ができることがいくつかある。

その第1は、知識の提供である。これは NR に関する膨大な実験事実を実験系の研究者だけでなく理論計算系の研究者が理解しやすい形に整理して提供することであるが、具体的には解説的な基本知識の提供と研究に関する文献へのアクセスを容易にすることである。いまや生物医学における知識の増加は爆発的であり、それをタイムリーに収集、咀嚼することは最先端研究に専念していただける専門家と言えども容易ではなく、それ以外のサービスを主とする職場にいる専門家や専門を異にする研究者にとっては至難の業になっている。一方、研究成果発表の電子化も加速しているから、技術革新 Innovation の可能性もある。例えば、Pathway/Network に関する知識の収集と配布に対しては、Nature と Science が共に、この分野に特化した情報提供サービスを始めた。これは1種の出版革命と言える現象である。規模は小さくても同じような新しい情報提供は、NR-SX の分野でも考えられる。また、Kinase とがんなどをテーマにしても考えられるだろう。

実験家や臨床家への第2の支援は、ゲノム・データを始めとする生物医学分野のデータベースや情報計算ツールへのアクセスを容易にすることである。これらの情報計算資源の多くは Internet から無料で入手できるが、あまりに数が膨大になってきているので、その存在を知ること自身が極めて困難な仕事になってきている。

第3の支援は、上で述べた入手可能な膨大な情報計算ツールをどう使いこなすかを学ぶことを支援することである。こうした教育あるいは学習も、IT によって革新できる可能性がある。これは、上で述べた人材育成にも関係している課題である。

情報計算基盤構築のもうひとつ課題は、研究者間の Communication の促進と、Community の形成である。これは、分子生物学、医薬品開発、臨床医学、毒性学、栄養食品学のような幅広い分野の実験家と、計算化学やバイオインフォマティクスのような理論や計算の専門家との間に、対話とコラボレーションを生み出すことにより、この分野の研究を加速することが目的である。

IT から見れば、爆発的に増大する Nuclear receptor と Syndrome X に関する研究的なデータや知識を、整理、編集、利用のための情報基盤環境を構築すること自身、IT の先端的な研究課題である。そうした Innovation の課題としては、知識を扱う技術、Pathway/Network の表現技法があるが、もっと一般的には、研究上の communication や成果の発表において、データや知識を視覚的に表現するための Tool Box などが考えられる。

また上記の事業の一部として広報誌を刊行することも考えられる。これは NR-SX 計画の

参加メンバー間および情報計算と実験家との Communication、および NR-SX 計画の PR を目的とするもので、NR-SX 関連の News、啓蒙的な解説、研究室の紹介などを内容とする広報誌を想定している。これは、On-line 版を基盤として印刷物も作成し、一部販売するという構想である。ここでは、臨床医や薬剤師、科学ジャーナリスト、その他の専門家なども読者として想定している。

なお、このような website の試作版、Nuclear Receptor Research Resource は、2003 年の夏ごろから、すでに CBI の HP にリンクされている。このサイトは更新作業中である。

1 1. 欧米の学際的な取り組み事例

海外に眼を転ずれば、すでに米国や欧州には、NR-SX 計画に近い発想の計画がいくつかある。例えば、

- (1) The Nuclear Receptor Signaling Atlas (NURSA)
(<http://www.nursa.org/template.cfm?threadId=3>)
- (2) The Beta Cell Biology Consortium
(<http://www.betacell.org/php/about.php>)
- (3) NEXT: The Network of Excellence in Type 2 diabetes
(http://eoi.cordis.lu/docs/int_30472.pdf)
- (4) NCI Strategic Investment in Integrative Cancer Biology
(<http://plan.cancer.gov/biology.shtml>)

最初の例は、Orphan Nuclear Receptor 研究で著名な R. Evans や D. J. Mangelsdorf などを中心となった実験グループで、その目的は、Orphan NR の標的遺伝子探索や地図 Atlas 作成である。ウェブサイトの構築には Bioinformatics の専門家が加わっている。第 2 の例は β 細胞の研究に特化した実験主体の組織である。上記 (3) は、2 型糖尿病研究を目的とした情報計算の専門家も加わったネットワークを基盤とした複合チームで、統合の中核を Computational Biology としている。最後の例は、米国の国立がん研究所 NCI が昨年秋から発足させた戦略的な研究組織で、2006 年度の予算要求は 2400 万ドル (約 25 億円) である。この計画の目玉は、Computational Model of Cancer である。この計画では、「すべての Kinase の性質を明らかにする」という目標が語られている。つまり、我々の NR-SX 計画流に言えば、これは Kinase-Cancer 計画だということができる。この他に、Denmark と Sweden の境界にある企業や大学の連合組織である Medicon-Valley においても、物理学者を含む研究グループが Insulin Signal の Modeling などを目指した構想を出している。以上は、インターネット上で目に付いた、わずかな例に過ぎない。

いずれにしても、欧米では、NR-SX 計画のような構想はすでに数多く走っていると考えるべきだろう。NR-SX 計画に国際的な意味をもたせるためには、相当数の研究者を結集し、しかも、「選択と集中」、「問題の分割と個別解決」を実行しなければならない。それには研究者の強力な人脈とそれを結ぶ、優れた Communication 機能を有する基盤組織の存在が不可欠である。計算化学の Bioinformatics 人脈と Communication 機能を有する CBI 学会は、こ

うした学術団体としての資格を備えている。このことが NR-SX 計画への参加を CBI 学会を介して呼びかけている理由である。反対に、この計画は CBI 学会に新しい活力を吹き込み、その革新性を維持することが期待できよう。

12. おわりに

核内受容体と Syndrome X とは相互に関係しながら、今日の生物医学研究の重要な課題になっていることを解説した。参考に挙げた文献の年が物語っているように、研究の進展は急ピッチである。さらにこれらの分野には、情報計算分野から取り組むべき魅力的な課題が数多く潜在している。ただそうした課題を具体的に発掘し、それに挑戦し、実験家や臨床家と協力しながら、見るべき成果を挙げるためには、かなりの数の情報計算分野の研究者が協力する必要がある。そうした協力を具体的実現する方策として、NR-SX 計画が構想された。この計画は CBI 学会に提言する形をとっている。それと言うのも、この計画が必要とする幅広い人脈が CBI 学会にはあるからである。

この構想実現のために、私たちはこの数年かなりの準備をしてきたが、より多くの研究者にこの構想を披露すべき段階に到達したと判断するに至った。残念ながら現在のところ、この計画のための予算はない。しかし、この計画の立ち上げに必須の研究集会や人材養成講座の開催や、情報基盤構築は、CBI 学会の理解が得られれば、ある程度進められると考えている。それだけでも数多くの新しい共同研究を立ち上げる触媒的な役割は果たせるであろう。

なお、たまたま CBI 学会の名前を挙げたが、学会の目的は情報の交換と人の出会いであるから、このことは NR-SX 計画や共同研究のあり方を何ら縛るものではない。またこの計画のための活動資金はないので、この計画への参加は知的な関心を大きな拠りどころとしている。どのような形であれ、こうした研究への関心が高まり、過度に束縛し合わないゆるい連係の下での共同研究の輪が広がればよいと我々は考えている。NR-SX 計画に関心を持たれた方はぜひ参加あるいは支援を検討されたい。

謝辞

この解説論文の基礎となる仕事は、琉球大学医学部島袋充生博士、東京医科歯科大学田中博研究室およびその大学院生の田中義智氏、国立衛研の中田琴子室長および中野達也主任研究員、みずほ情報総研の福澤薫博士、神戸大学理学部の田中成典教授、CBI 学会事務局の研究技術スタッフである湯川真澄氏および小宮山直美氏らとの共同研究、共同作業で進められてきた。ここに感謝する。

参考文献

- T. Kaminuma, Pathways and Networks of Nuclear Receptors and Modeling of Syndrome X, CBI Journal, 3, 130-156 (2003)
- NR-SX 計画については、CBI NEWS 参照。あるいは事務局に問い合わせられたい。
- NR-SX 計画に参加する若手研究者のための Tutorial 教本は現在作成中である。

・HP は、更新準備中であるが、古いものは CBI 学会の HP のトップページの「核内受容体 (NR) サイト」から辿れる。

神沼 二眞 (かみぬまつぐちか) : 所属連絡先

〒 739-8530 東広島市鏡山1丁目3-1 総合実験棟 701号

広島大学大学院理学研究科 量子生命科学プロジェクト研究センター

(電話) 082-424-5736; FAX 082-424-5736

(電子メール) kaminuma@hiroshima-u.ac.jp; kaminuma@cbi.or.jp

表 1. Human Nuclear Receptors

NR	Name	Abbreviation	Synonym	Ligand			
				endogenous		xenobiotic	
NR1A1	Thyroid hormone receptor	TR α		thyroxin		GC-1	
NR1A2		TR β		thyroxin		GC-1	
NR1B1	Retinoic acid	RAR α		retinoic acid			
NR1B2		RAR β		retinoic acid			
NR1B3		RAR γ		retinoic acid			
NR1C1	Peroxisome proliferative activated receptor	PPAR α		fatty acids	eicosanoids	fibrates	hypolipidemic drug
NR1C2		PPAR β		fatty acids			
NR1C3		PPAR γ		fatty acids	PGJ2	thiazolidinediones	
NR1D1	Reverse erbA	REV-ERB α	EAR1A	orphan			
NR1D2		REV-ERB β	EAR1b, BD73, RVR, HZF2	orphan			
NR1F1	RAR-related orphan receptor	ROR α	RZR α	cholesterol	cholesterol sulphate		
NR1F2		ROR β	RZR β	retinoic acid			
NR1F3		ROR γ	TOR	retinoic acid			
NR1H2	Liver X receptor	LXR β	UR, OR-1, NER1, RIP15	oxysterols	unsaturated fatty acids	T0901317	GW3965
NR1H3		LXR α	RLD1	oxysterols	unsaturated fatty acids	T0901317	GW3965
NR1H4	Farnesoid X receptor	FXR α		bile acid	fexaramine	cholic acid	
NR1H5		FXR β		lanosterol			
NR1I1	Vitamine D receptor	VDR		1,25-(OH) $_2$ -vitamin D3	lithocholic acid (LCA)		
NR1I2	Pregnane X receptor	PXR	SXR, ONR1, BXR		pregnenolone 16 α -carbonitorile (PCN)	xenobiotics	
NR1I3	Constitutive androstane receptor	CAR1	MB67		phenobarbital	xenobiotics	
NR1I4		CAR2			phenobarbital	xenobiotics	
NR2A1	Hepatocyte nuclear factor	HNF-4 α		Orphan			
NR2A2		HNF-4 γ		Orphan			
NR2A3		HNF-4 β		Orphan			
NR2B1	Retinoid X receptor	RXR α		retinoic acid			
NR2B2		RXR β	H-2RIIBP, RCoR-1	retinoic acid			
NR2B3		RXR γ		retinoic acid			
NR2C1	Testis receptor	TR2		Orphan			
NR2C2		TR4	TAK1	Orphan			
NR2E2	Tailless	TLL		Orphan			
NR2E3	Photoreceptor-specific nuclear	PNR		Orphan			
NR2F1	Chicken ovalbumin upstream promotor-transcription factor	COUP-TFI	EAR3, SVP44	Orphan			
NR2F2		COUP-TFII	ARPI, SVP40	Orphan			
NR2F6	ErbA2-related gene-	EAR2		Orphan			
NR3A1	Estrogen receptor	ER α		17- β -estradiol	tamoxifen	raloxifene	
NR3A2		ER β		17- β -estradiol	various synthetic compounds		
NR3B1	Estrogen-related receptor	ERR α		Orphan			
NR3B2		ERR β		diethylstilbestrol (DES)	4-OH tamoxifen		
NR3B3		ERR γ		diethylstilbestrol (DES)	4-OH tamoxifen		
NR3C1	Glucocorticoid receptor	GR		cortisol	dexamethasone(DEX)	RU 486	
NR3C2	Mineralocorticoid receptor	MR		aldosterone	spironolactone		

NR3C3	Progesterone receptor	PR		progesterone	medroxyprogesterone acetate (MPA)	RU 486	
NR3C4	Androgen receptor	AR		testosterone	flutamide		
NR4A1	NGF-induced factor	NGF1-B α		Orphan			
NR4A2	Nur related factor 1	NURR1		Orphan			
NR4A3	Neuron-derived orphan receptor 1	NOR1		Orphan			
NR5A1	Steroidogenic factor 1	SF1	ELP, FTZ-F1, AD4BP	Orphan			
NR5A2	Liver receptor homolog protein-1	LRH-1	xFF1rA, FTF, CPF	Orphan			
NR6A1	Germ cell nuclear factor	GCNF1	RTR	Orphan			
NR0B1	DSS-AHC critical region on the chromosome, gene 1	DAX-1	AHCH	Orphan			
NR0B2	Short heterodimer partner	SHP		Orphan			

表 2. Adipokines

Molecule	Function/Effect
AdipoQ/apM1/ Adiponectin/Acrp	May play a role in the pathogenesis of Familial Combined Hyperlipidemia and associated insulin resistance
Visfatin/PBEF	Mimics the Effects of Insulin
Leptin	Signals to the brain about body fat stores. Regulation of appetite and energy expenditure
TNF- α	Interferes with insulin receptor signaling and is a possible cause of the development of insulin resistance in obesity
IL-6	Implicated in host defense and in glucose and lipid metabolism
PAI-1	Potent inhibitor of the fibrinolytic system
Tissue factor	Major cellular initiator of the coagulation cascade
Angiotensinogen	Precursor of angiotensin II. Regulator of blood pressure and electrolyte homeostasis
Adipsin	Possible link between the activation of the alternative complement pathway and adipose tissue metabolism
ASP	Influences the rate of triacylglycerol synthesis in adipose tissue
Adipophilin	May be a specific marker for lipid accumulation in the cells
TGF	Regulates a wide variety of biological responses, including proliferation, differentiation, apoptosis, and development
IGF-I	Stimulates proliferation of a wide variety of cells and mediates many of the effects of growth hormone
MIF	Involved in proinflammatory processes and immunoregulation
Resistin	Up-regulated during adipogenesis

Monobutylin	A novel angiogenic compound that is synthesized and secreted during the differentiation of 3T3-F442A preadipocytes into adipocytes
Agouti	Regulates adipogenesis
ApoE	Transports cholesterol
Compliment factors	
Steroids	
Others	

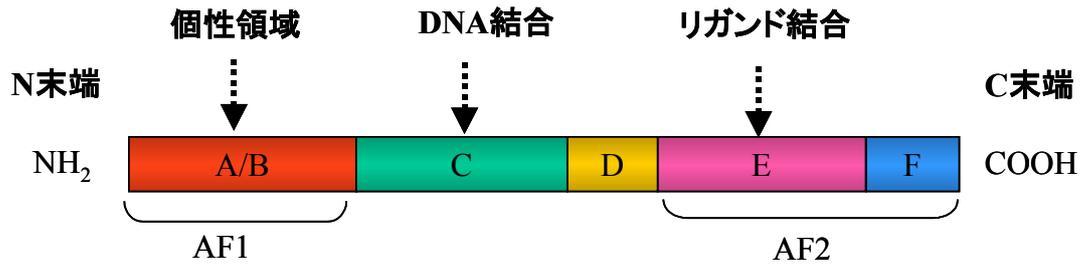


図1. 核内受容体の1次構造

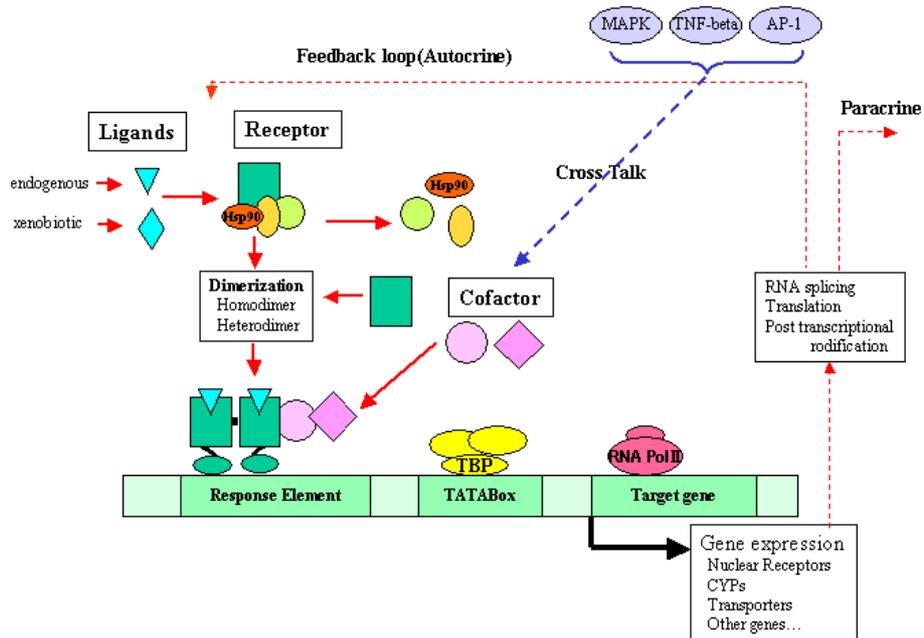


図2. 核内受容体の働きを示す概念図

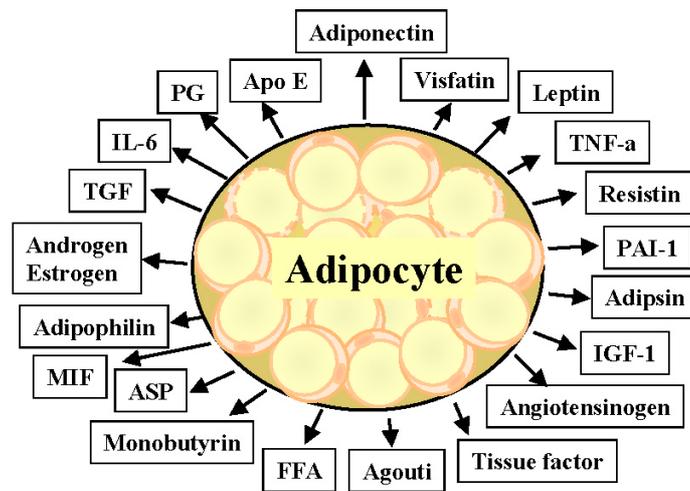


図3. Secreted proteins from adipose tissue

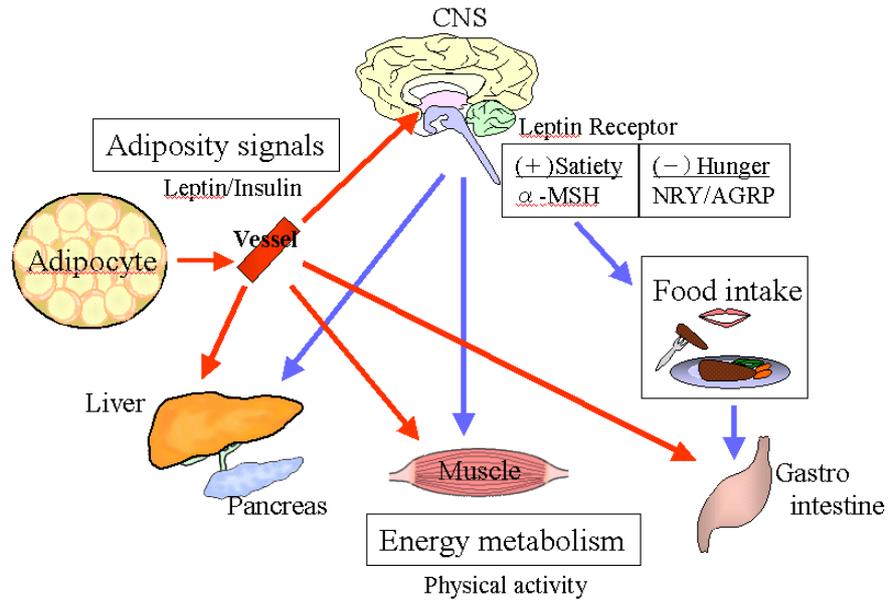


图 4. Molecular Communication in Obesity

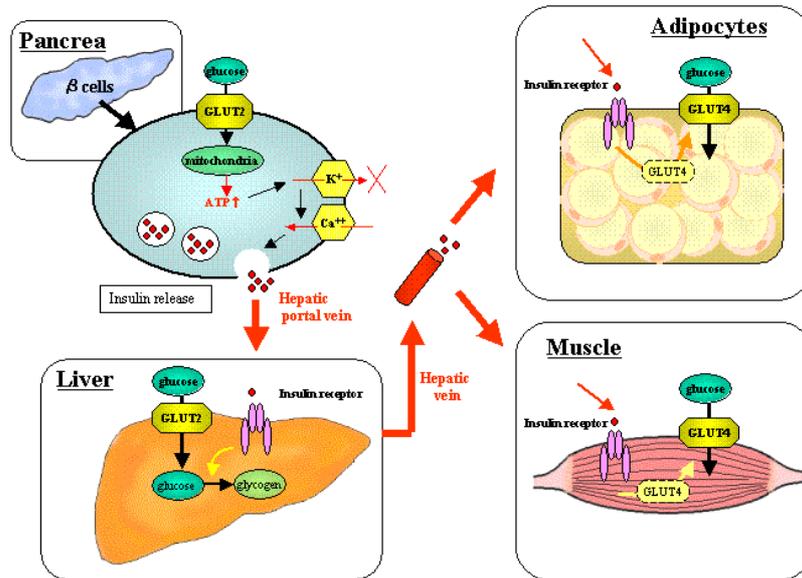


图 5. Schematic diagram of insulin signaling

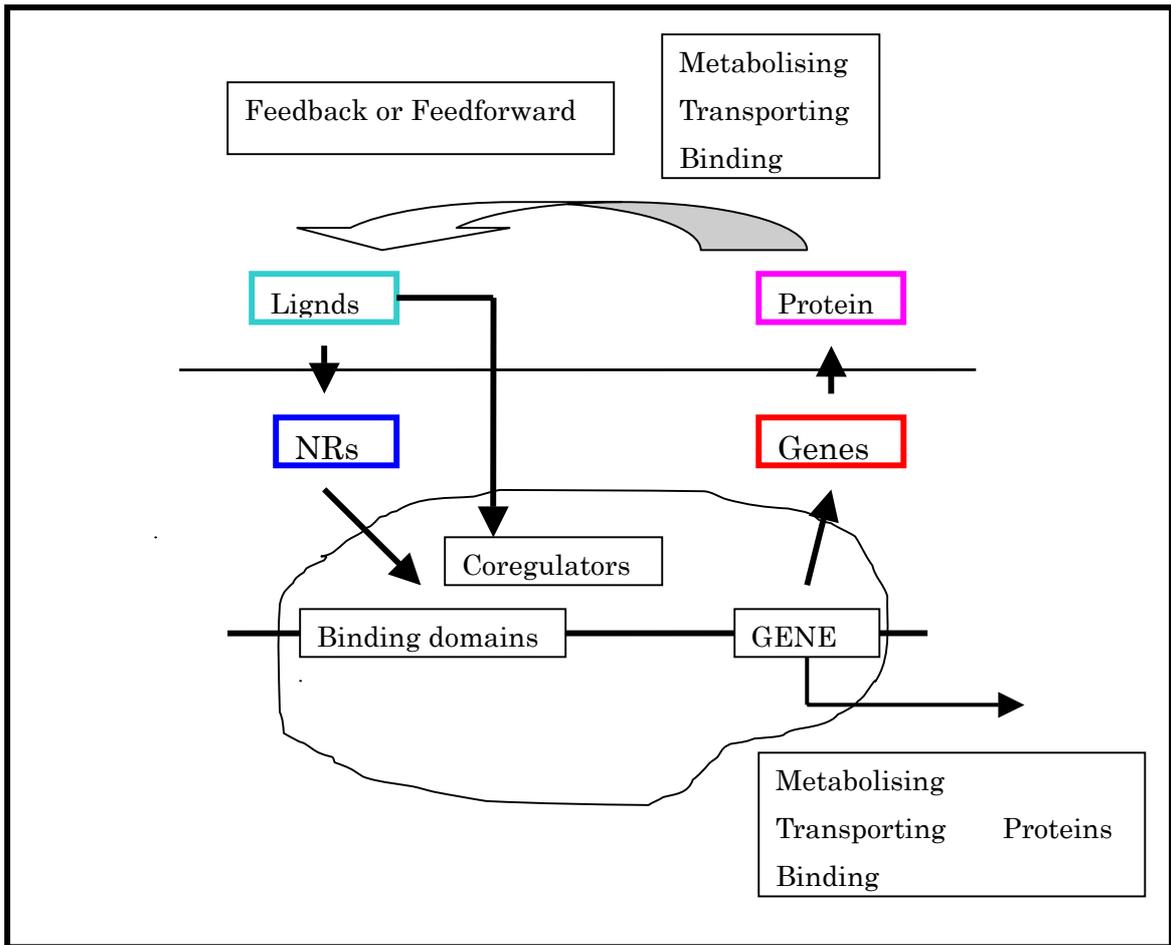


図6. 核内受容体が関与する経路網の概念図

