



## 古代魚のミネラルコルチコイド受容体の単離に成功： ヒトの受容体とはホルモン応答性が異なることを発見

### 研究成果のポイント

- ・魚類の進化を解明する上で鍵となる古代魚と呼ばれるガーとチョウザメからミネラルコルチコイド受容体遺伝子の単離に成功。
- ・ヒトのミネラルコルチコイド受容体ではアンタゴニスト※<sup>1</sup> 活性を持つ黄体ホルモンであるプロゲステロンが古代魚の受容体にはアゴニスト※<sup>2</sup> 活性をもつことが判明。
- ・魚類におけるミネラルコルチコイド受容体の生理機能の解析に繋がるのみではなく、生物進化におけるミネラルコルチコイドとその受容体の分子進化・機能進化・作用進化の解明にも繋がるのが期待される。

### 研究成果の概要

古代魚であるガーとチョウザメから世界に先駆けて副腎ステロイドの受容体であるミネラルコルチコイド受容体遺伝子の単離に成功しました。ミネラルコルチコイド受容体はホルモン依存性の転写調節因子であることから、そのホルモン応答性を調べました。その結果、ヒトのミネラルコルチコイド受容体とはホルモン応答性が異なることを明らかにしました。これらの成果は、ミネラルコルチコイド受容体の分子進化を解明する上で重要な知見を提供します。本研究は、北海道大学大学院理学研究院の勝 義直教授、同水産科学研究院の足立伸次教授、及びカリフォルニア大学サンディエゴ校の Michael E. Baker 博士との国際共同研究により行われました。

本研究成果は、2016年8月12日(金)にBiochemical Society の機関誌である「Biochemical Journal」にオンライン掲載されました。なお本研究は、科学研究費補助金(基盤研究(C)26440159)の支援を受けています。

### 論文発表の概要

研究論文名: Corticosteroid and progesterone transactivation of mineralocorticoid receptors from Amur sturgeon and tropical gar (副腎ステロイドとプロゲステロンによるアムールチョウザメとトロピカルガーのミネラルコルチコイド受容体の転写活性化)

著者: 杉本章, 岡香織, 佐藤 壘 (北海道大学大学院生命科学院), 足立伸次 (北海道大学大学院水

産科学研究院), Michael E. Baker (Department of Medicine, University of California, San Diego),  
勝 義直 (北海道大学大学院理学研究院)  
公表雑誌 : Biochemical Journal  
公表日 : 英国時間 2016 年 8 月 12 日 (金) (オンライン公開)

## 研究成果の概要

### (背景)

ヒトの内分泌制御を司るステロイドホルモンは、主に生殖腺から分泌される性ステロイドと副腎で生合成される副腎ステロイドに大別されます。これらステロイドホルモンは、受容体を介して生理機能を発揮します。ヒトの副腎ステロイドの受容体は、グルココルチコイド受容体とミネラルコルチコイド受容体の2種類が判明しています。生体内の恒常性を維持するために多彩な生理機能を有しており、疾患との関連も報告されています。それでは、この副腎ステロイドの受容体遺伝子は生物進化のどの段階から出現したのでしょうか。ヒトが持つ受容体の生理機能はいつ獲得されたのでしょうか。ステロイドホルモン受容体の分子進化に関連する多くの謎は未解明のまま残っています。

### (研究手法)

これまで、遺伝情報が報告されていない古代魚であるアムールチョウザメとトロピカルガーの副腎ステロイド受容体の一つであるミネラルコルチコイド受容体の cDNA を単離し、塩基配列及び推定されるアミノ酸配列を決定しました。また、得られた配列情報をもとに、既存の副腎ステロイド受容体との比較と系統樹<sup>※3</sup>の作成を行いました。さらに、レポータージーンアッセイ<sup>※4</sup>を行い、単離した受容体のホルモン応答性を調べました。

### (研究成果)

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) <sup>※5</sup> を利用した遺伝子増幅により、アムールチョウザメとトロピカルガーのミネラルコルチコイド受容体の cDNA の単離に成功しました。配列情報を用いて系統解析を行ったところ、これまでの報告通り、メダカやコイなど一般的に知られている真骨魚類よりも進化的に古いタイプの魚類であることが示されました。次に、単離した受容体のホルモン応答性を調べたところ、調べた全ての副腎ステロイドに反応して、転写活性を増加させることが分かりました。さらに、女性ホルモンであるプロゲステロンはヒトのミネラルコルチコイド受容体に対してはアンタゴニストとして働きますが、古代魚の受容体はプロゲステロンによって転写活性が誘導されることが判明しました。また、抗アルドステロン薬の一つであるスピロラク톤はヒトのミネラルコルチコイド受容体のホルモン応答性を阻害しますが、古代魚の受容体はスピロラク톤によって転写活性が刺激されることが判明しました。

### (今後への期待)

本研究によって、古代魚から世界に先駆けて副腎ステロイド受容体の一つであるミネラルコルチコイド受容体の cDNA 単離に成功し、詳細なホルモン応答性を解析しました。配列情報の解析は、受容体の分子進化の解明に繋がる大きな成果です。さらに、ヒトの受容体とのホルモン応答性の違いは、生物進化の過程でステロイドホルモンとその受容体の機能が変化したことを物語っています。現在、ホルモン応答性の違いの原因となる領域の同定を進めています。今回の研究成果は、生物進化におけ

るステロイドホルモンとその受容体による内分泌制御機構の確立の解明に大きく寄与するものです。さらに多くの生物の受容体を解析することでその全貌が明らかにされるでしょう。ヒトのステロイドホルモン受容体は多くの疾患とも関連しています。ステロイドホルモン受容体の分子進化の解明は、関連疾患の治療や創薬開発にも繋がることが期待されます。

#### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院理学研究院 教授 勝 義直（かつ よしなお）

TEL：011-706-4908 FAX：011-706-4851 E-mail：ykatsu@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.repdev-katsu.jp/index.html>

#### [用語解説]

1. アンタゴニスト：生体内の受容体タンパクに働いてホルモンの働きを阻害する薬。
2. アゴニスト：生体内の受容体タンパクに働いてホルモンの働きと同様の機能を示す薬。
3. 系統樹：生物の進化の道筋を枝別れの形で表示した図。
4. レポーター遺伝子アッセイ：ホルモンなどの働きを標的遺伝子の活性化を指標として検出する方法。
5. PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）：酵素反応を利用した DNA を増幅するための方法。

[参考図]

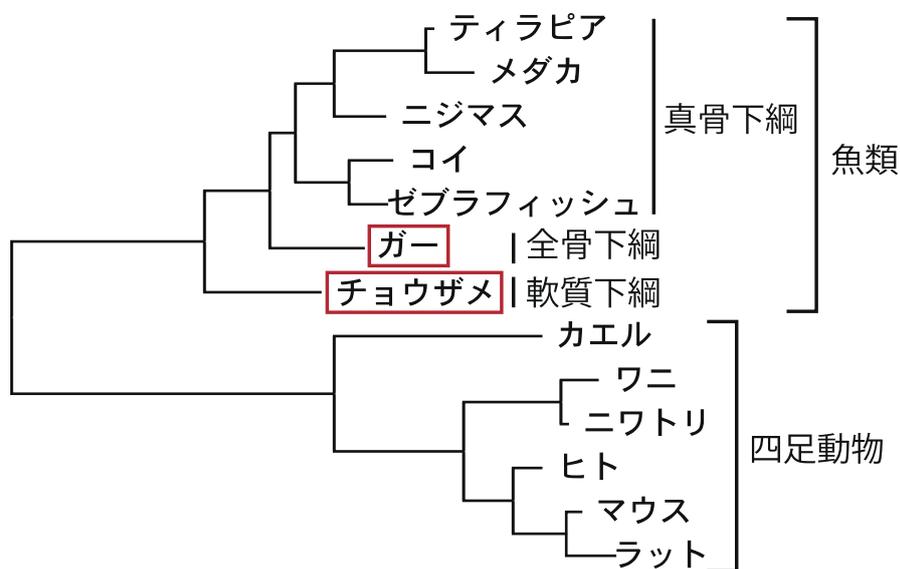


図1：ミネラルコルチコイド受容体のアミノ酸配列を利用して作成した系統樹

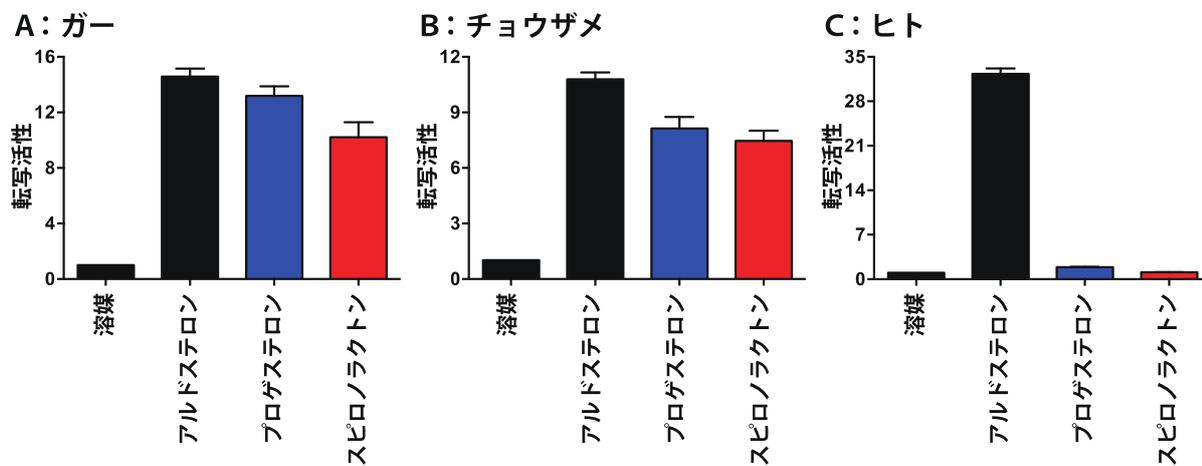


図2：ガー，チョウザメ，ヒトのミネラルコルチコイド受容体のホルモン応答性：3つの受容体はアルドステロン（ミネラルコルチコイド）に反応して転写活性を増加する。ガーとチョウザメの受容体はプロゲステロンとスピロノラクトンに反応して転写活性を増加させるが，ヒトの受容体では認められない。