

ヒトと魚は異なるホルモンに应答する

～ミネラルコルチコイド受容体の分子進化の解明～

ポイント

- ・ヒト（哺乳類）、ニワトリ（鳥類）、ワニ（爬虫類）、カエル（両生類）、ゼブラフィッシュ（魚類）のミネラルコルチコイド受容体の種特異性・リガンド特異性を詳細に解析。
- ・同受容体に対して、ヒトではホルモンの働きを阻害する（＝アンタゴニスト*¹）プロゲステロンやスピロラクトン*²が、魚類ではホルモンと同様に働く（＝アゴニスト*³）ことを発見。
- ・同受容体の分子進化・機能進化の解明に留まらず、関連疾患の治療や創薬への展開に期待。

概要

北海道大学大学院理学研究院の勝 義直教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校の Michael E. Baker 博士らの国際共同研究グループは、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類それぞれについて、体液の浸透圧調節に重要な役割を果たすミネラルコルチコイド受容体が種ごとにどのホルモンに应答（ホルモン应答の種特異性）し、どのリガンドと結びつくか（リガンド特異性）を詳細に解析し、ヒトと魚のミネラルコルチコイド受容体がそれぞれ異なるホルモンに应答することを解明しました。

ミネラルコルチコイド受容体は、ヒトではアルドステロンというステロイドホルモンを受容し、腎臓においてナトリウムの再吸収促進、カリウムの再吸収抑制、リン酸の排泄などを促すことにより、体液の浸透圧調節に深く関わっています。しかし、生物進化の過程でホルモン应答性や生体内機能がどのように変化してきたのかなど、不明な点が多く残されています。

今回の研究では、様々な生物種のミネラルコルチコイド受容体を用いて、ホルモン应答の種特異性、リガンド特異性を調べました。その結果、魚類（ゼブラフィッシュ）のミネラルコルチコイド受容体は哺乳類（ヒト）のミネラルコルチコイド受容体とは異なり、黄体ホルモンであるプロゲステロンやヒトのミネラルコルチコイド受容体のアンタゴニストであるスピロラクトンに应答して転写*⁴ 活性を高めることが判明しました。

魚類のミネラルコルチコイド受容体を示すホルモン应答性は、両生類のミネラルコルチコイド受容体では認められなかったことから、本成果は、四肢動物への進化の際にホルモン应答性が劇的に変化したことを物語っています。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。

なお、本研究成果は、米国東部時間 2018 年 7 月 3 日（火）公開の Science Signaling 誌に掲載されました。

【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、遺伝子の転写を制御する作用を持つ受容体と結合することで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。このうち、体液の浸透圧調節に深く関わっているのがミネラルコルチコイド受容体です。

このミネラルコルチコイド受容体遺伝子が生物進化のどの段階から出現したのか、ヒトが持つミネラルコルチコイド受容体の生理機能がいつ獲得されたのかなど、ミネラルコルチコイド受容体の分子進化・生体内機能に関連する多くの謎は未解明のまま残っています。これまで、様々な研究者がミネラルコルチコイド受容体のホルモン応答性を調べてきましたが、動物種による比較を網羅的に解析した研究はありませんでした。今回、同一実験条件下で、ヒトからゼブラフィッシュまで5種類の動物種のミネラルコルチコイド受容体のホルモン応答性を調べることで詳細な比較を行い、新たな知見を見出すことができました。

【研究手法】

これまでに遺伝情報が報告されているヒト（哺乳類）、ニワトリ（鳥類）、ワニ（爬虫類）、カエル（両生類）、ゼブラフィッシュ（魚類）のミネラルコルチコイド受容体のcDNAを単離し、副腎ステロイド、プロゲステロン、スピロラクトンに対する応答性を調べました。培養細胞を用いたレポータージーンアッセイ^{*5}によってホルモン応答の種特異性とリガンド特異性を解析しました。

【研究成果】

調べた5種類の生物種のミネラルコルチコイド受容体は、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わかりました。さらに、スピロラクトンや黄体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ホルモンの働きを阻害（アンタゴニスト作用）しますが、ゼブラフィッシュの受容体はスピロラクトンやプロゲステロンによって逆に転写活性が誘導されることが判明しました。また、この傾向は全長のタンパク質領域を用いた場合とリガンドとの結合に必要な領域（リガンド結合領域）のみを用いた場合のいずれにおいても似た傾向を示しました。

一方、ニワトリのミネラルコルチコイド受容体はゼブラフィッシュと同じくプロゲステロンによって刺激されますが、リガンド結合領域を用いた場合は、応答が抑えられることが判明しました。これは、全長の立体構造がホルモン依存的な転写活性誘導に重要な役割を果たしていることを示唆しています。ヒトと同様にワニやカエルのミネラルコルチコイド受容体はプロゲステロンによって転写の活性化が誘導されませんが、受容体とプロゲステロンは結合できることも明らかにしました。

【今後への期待】

魚類の受容体のホルモン応答性が他の生物の受容体と異なっているという結果は、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。勝教授らの研究グループは、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。また、ゼブラフィッシュなどのいわゆる^{しんこつ}真骨魚類とは別の系統であり、より生物進化の初期の段階に出現したと考えられる

軟骨魚類からミネラルコルチコイド受容体を単離することに成功しており、ホルモン応答性の解析を進めています。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なることが望まれます。

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。

論文情報

論文名	Evolution of human, chicken, alligator, frog, and zebrafish mineralocorticoid receptors: Allosteric influence on steroid specificity (ヒト, ニワトリ, ワニ, カエル, ゼブラフィッシュのミネラルコルチコイド受容体の進化:ステロイド選択性に対するアロステリック影響)
著者名	勝 義直 ¹ , 岡 香織 ² , Michael E. Baker ³ (¹ 北海道大学大学院理学研究院, ² 北海道大学大学院生命科学院, 現:熊本大学大学院生命科学研究部, ³ カリフォルニア大学サンディエゴ校)
雑誌名	Science Signaling (アメリカ科学振興協会が発行する Science の姉妹誌)
DOI	10.1126/scisignal.aao1520
公表日	米国東部時間 2018 年 7 月 3 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 教授 勝 義直 (かつよしなお)

T E L 011-706-4908 F A X 011-706-4851 メール ykatsu@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.repdev-katsu.jp/index.html>

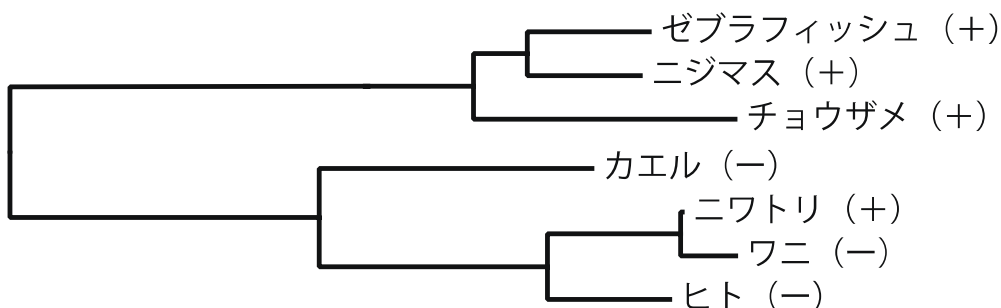
配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

プロゲステロンがアゴニストであるミネラルコルチコイド受容体 (+)
プロゲステロンがアンタゴニストであるミネラルコルチコイド受容体 (-)



プロゲステロンがアゴニストであるミネラルコルチコイド受容体 (+) とアンタゴニストであるミネラルコルチコイド受容体 (-) の系統樹*6

【用語解説】

- *1 アンタゴニスト … 生体内の受容体タンパクに作用してホルモンの働きを阻害する薬。
- *2 スピロノラクトン … カリウム保持性利尿薬。ミネラルコルチコイド受容体のアンタゴニスト作用を持つ。
- *3 アゴニスト … 生体内の受容体タンパクに作用してホルモンの働きと同様の機能を示す薬。
- *4 転写 … DNA を元に RNA が合成されること。
- *5 レポータージーンアッセイ … 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。
- *6 系統樹 … 生物の進化の道筋を枝分かれの形で表示した図。