

グルココルチコイド作用調節機構に関する  
分子生物学的研究

課題番号 07671099



平成7-平成8年度科学研究費補助金 基盤研究 (C) (2)  
研究成果報告書

平成9年2月

研究代表者 田中廣壽

(旭川医科大学医学部講師)

## はしがき

グルココルチコイドホルモンは生体の恒常性維持に必須の生理活性物質であるとともに、臨床医学において自己免疫疾患などの治療薬として汎用されている。本研究は生体におけるグルココルチコイドホルモン応答性調節機構を、

- 1) グルココルチコイド受容体遺伝子の発現調節機構、
- 2) グルココルチコイド受容体と転写因子との相互作用、
- 3) グルココルチコイド作用発現におけるグルココルチコイド受容体の翻訳後修飾の意義、から解明することを目的とした。

## 研究組織

研究代表者： 田 中 廣 壽 （旭川医科大学医学部講師）

## 研究経費

平成7年度	1,350千円
平成8年度	800千円
計	2,150千円

## 研究発表

### (1) 学会誌などの論文発表

#### 英文

Takako Tani-Kawakami, Etsushi Fukawa, **Hirotoishi Tanaka**, Yoshifumi Abe, and Isao Makino.  
Effect of  $1\alpha$ -hydroxy vitamin D3 on serum levels of thyroid hormones in patients with untreated Graves' disease.  
*Metabolism* 1997 (in press)

Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Noritada Yoshikawa, Kiichi Hirota, Junji Yodoi, Kazuhiko Umesono, Isao Makino, and **Hirotoishi Tanaka**.  
Thioredoxin: a redox-regulating cellular cofactor for glucocorticoid hormone action.  
*J. Clin. Invest.* 1996;98:2469-2477

Yuichi Makino, **Hirotoishi Tanaka**, Karin Dahlman-Wright, Jan-Ake Gustafsson, Isao Makino.  
Modulation of the glucocorticoid receptor function by metal ions.  
*Mol. Pharmacol.* 1996;49:612-620

**Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Takanori Miura, Fuminori Hirano, Yoichi Sato, Kensaku Okamoto, Isao Makino  
Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid.  
*J. Immunol.* 1996;156:1601-1608

Fuminori Hirano, Hirotoishi Tanaka, Yuichi makino, Kensaku Okamoto, and Isao Makino.  
Effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression.  
*J. Gastroenterol.* 1996;31:55-60.

Fuminori Hirano, Hirotoishi Tanaka, Yuichi makino, Kensaku Okamoto, Masaki Hiramoto, Hiroshi Handa, and Isao Makino.  
Induction of the transcription factor AP-1 in cultured colon adenocarcinoma cells following exposure to bile acids.  
*Carcinogenesis* 1996;17:427-433

**Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Karin-Dahlman Wright, Jan-Ake Gustafsson, Kensaku Okamoto, Isao Makino  
Zinc ions antagonize the inhibitory effect of aurothiomalate on glucocorticoid receptor function at physiological concentrations.  
*Mol. Pharmacol.* 1995;48:938-945.

**Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Masaki Hiramoto, Hiroshi Handa, Isao Makino.  
Potentiation of glucocorticoid-mediated gene expression by the novel benzoquinone derivative (2E)-3-[5-(2,3-dimethoxy-O-methyl-1,4-benzoquinoyl)]-2-nonyl-2-propenoic acid (E3330).  
*Eur. J. Pharmacol.* 1995;291:121-127.

Fuminori Hirano, **Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Mamoru Inaba, Takanori Miura, Isao Makino.  
Regulation of the major histocompatibility complex class I mRNA expression by bile acids in cultured

human hepatoma cells.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;208(3):935-942

Fuminori Hirano, **Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Mamoru Inaba, Yoshinobu Nomura, Etsushi Fukawa, Takanori Miura, Takako Tani, Isao Makino.

Natural course of diabetic peripheral neuropathy in spontaneous-onset diabetic Chinese hamsters.

*Diabetes Res. Clin. Prac.* 1995;28:151-159.

Etsushi Fukawa, **Hirotoishi Tanaka**, Isao Makino

Identification and characterization of the guanine nucleotide-sensitive melatonin binding sites in the chicken brain.

*Neuropharmacol.* 1995;34(7):767-776

Masaru Aoshima, **Hirotoishi Tanaka**, Masayuki Takahashi, Kimihide Nakamura, Isao Makino.

Meigs' syndrome due to Brenner tumor mimicking lupus peritonitis in a patient with systemic lupus erythematosus.

*Am. J. Gastroenterol.* 1995;90(4):657-658.

## 邦文

田中廣壽、府川悦士、川上隆子、牧野勲

バセドウ病とビタミンD

診断と治療 1997;85(7): in press

三浦貴徳、牧野雄一、田中廣壽

ステロイド（糖質コルチコイド） - 薬物療法の現状と課題

治療学 1997;30(2): in press

牧野雄一、岡本健作、田中廣壽

ステロイド療法

リウマチ科 1997;17(3): in press

諏訪昭、平形道人、浜信昭、石山香恵、天野宏一、田中廣壽、藤巻純子、三森経世、稲田進一、秋月正史

回腸潰瘍穿孔と皮膚脂肪織炎を併発した成人皮膚筋炎の一例

日本臨床免疫学会雑誌、印刷中

田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、三浦貴徳、平野史倫、牧野勲

MHCクラスII抗原遺伝子発現に及ぼすウルソデオキシコール酸（UDCA）の影響

肝胆膵 1997;34(1): in press

田中廣壽、岡本健作、牧野雄一、小村景司、吉川賢忠、牧野勲

Green fluorescent protein (GFP) - グルココルチコイド受容体 (GR) キメラ蛋白発現系を応

用した免疫抑制薬のスクリーニング系の開発

臨床薬理 1997;28: in press

三浦貴徳、佐藤洋一、平野史倫、田中廣壽、牧野勲  
Hemichorea を呈した脳梗塞のGd-DTPA造影MRI所見  
神経内科 1966;45(6):557-559

三浦貴徳、平野史倫、岡本健作、牧野雄一、平野淑子、坪田一男、田中廣壽、牧野勲  
EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-  
2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt)のNF- $\kappa$ B応答性遺伝子発現に  
対する影響  
医学と薬学 1996;35(5):1033-1037

田中廣壽、牧野勲  
胆汁酸の免疫系  
日本消化器病学会雑誌 1996;93(10):693-699

田中廣壽  
副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の開始時期および使い方  
日本内科学会雑誌 1996;85(8):1233-1236

田中廣壽  
膠原病の診断と治療 - 膠原病の治療  
北海道医報 1996;853:8-11

田中廣壽  
RAの特殊型の臨床 - JRA  
Medical Practice 1996;13(5):719-722

平野史倫、田中廣壽、牧野勲  
胆汁酸による発癌遺伝子誘導作用  
消化器科 1996;22(3):235-241

田中廣壽、平野史倫  
胆汁酸の大腸癌発癌機構 - 胆汁酸によるプロテインキナーゼCと転写因子AP-1の活性化  
医学のあゆみ 1996;176(13):967-970

田中廣壽  
ステロイド誘発骨粗鬆症の診断と治療  
リウマチ科 1996;15(2):136-142

稲場守、田中廣壽、牧野勲  
ホスホマイシンカルシウムにより発熱・皮疹・白血球増多をきたした成人型スチル病の一例

診断と治療 1996;84 suppl:553

三浦貴徳、田中廣壽、牧野勲  
シンバスタチンによりミオパチーをきたした一例  
診断と治療 1996;84 suppl:902

府川悦士、田中廣壽、牧野勲  
D-ペニシラミン投与中に血小板減少症をきたした全身性進行性硬化症の一例  
診断と治療 1996;84 suppl:936

三浦貴徳、田中廣壽、牧野勲  
ビタミンK  
臨床と研究 1996;73(10):2253-2256

田中廣壽  
フルルビプロフェン アキセチル  
診断と治療 1996;84(1):90

岡本健作、田中廣壽、小村景司、牧野雄一、平野史倫、牧野勲  
抗酸化薬EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt)のグルココルチコイド応答性遺伝子発現に対する影響  
医学と薬学 1995;34(6):1001-1006

田中廣壽、牧野勲  
ステロイド投与中の患者では離脱症候群を常に念頭に置く  
Medical Practice 1995;12(3):422

市川陽一、松田隆秀、山田秀裕、田中廣壽  
特集 ループス腎炎 - 最新の知識  
慢性期の治療  
腎と透析、1995;38(1):111-116

田中廣壽  
内科疾患の救急常備薬 - 救急医療とステロイド  
今月の治療 臨時増刊号 1995:s193-s195

市川陽一、田中廣壽、大島久二、川合真一  
グルココルチコイド受容体検査  
日本臨床1995 ; 53 suppl : 675-678

田中廣壽、平野史倫、牧野勲  
原発性胆汁性肝硬変の新しい展開 - UDCA療法の基礎

肝胆膵 1995 ; 31 : 969-975

田中廣壽、牧野勲

特集 膠原病とその周辺疾患の消化管病変と治療

SLEにおける消化管病変

リウマチ科 1995;13(3):57-62

田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、牧野勲

ステロイド大量療法の理論的裏付けに関して

グルココルチコイド受容体(GR)のレドックス制御による翻訳後修飾

ホルモンと臨床 1995

## (2) 口頭発表 (平成8年)

### 第17回日本炎症学会

7月11、12日、東京都、京王プラザホテル

ワークショップ2：ステロイドの作用機序と適切な使用法

「ステロイドの作用機序と将来のステロイド療法」

田中廣壽

ワークショップ5：炎症性疾患と免疫抑制薬

「ステロイドの免疫抑制機構 - 最近の進歩」

田中廣壽、浜 信昭 (慶応大学内科)

### 第93回日本内科学会講演会

4月11～13日、横浜市、パシフィコ横浜

甲状腺機能亢進症における活性型ビタミンD3の効果

田中 廣壽、谷 隆子、府川悦士、小村 景司、岡本 健作、牧野雄一、三浦 貴徳、  
牧野 勲

抗酸化剤EPC-K1によるグルココルチコイド (GC) の抗炎症作用の増強

田中 廣壽、岡本 健作、小村 景司、牧野雄一、牧野 勲

### 第69回日本内分泌学会学術総会

7月3～5日、大阪市、大阪城ホール

グルココルチコイドレセプター (GR) の抗AP-1作用に及ぼす金属イオンの影響

田中 廣壽、牧野雄一、牧野 勲

### 第10回臨床胆汁酸研究会

7月19日、東京都、赤坂プリンスホテル

UDCAによるMHCクラスII抗原発現の抑制

田中廣壽、岡本 健作、三浦貴徳、平野史倫、牧野雄一、牧野 勲

### 第3回東北ステロイドセミナー

7月27日、仙台市、勝山館

特別講演

グルココルチコイドによる遺伝子転写調節

田中廣壽

### 第69回日本生化学会、第19回日本分子生物学会合同年会

8月26～28日、札幌市、ホテルロイトン

金属イオンによる核内レセプターの機能調節

田中廣壽、牧野雄一、牧野 勲

### 第38回日本消化器病学会大会

9月19～23日、横浜市、パシフィコ横浜

プレナリーセッション肝臓1

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) によるMHC class II遺伝子発現抑制作用

田中廣壽、岡本 健作、平野史倫、牧野雄一、小村 景司、牧野 勲

### 第2回那須カンファレンス

10月10、11日、横浜市、磯子プリンスホテル

ストレス応答のクロストークにおけるチオレドキシシン (TRX) の役割

- 肝胆道系の生体防御機構との関連も含めて

田中廣壽、牧野雄一、岡本 健作、吉川賢忠、府川悦士、広田喜一、淀井淳司、  
(京都大学ウイルス研究所)、梅園和彦 (奈良先端大)、牧野 勲

### 第17回日本臨床薬理学会

11月1、2日、東京都、京王プラザホテル

Green fluorescent protein (GFP) -グルココルチコイド受容体 (GR) キメラ蛋白を  
応用した免疫調節薬のスクリーニング系の開発

田中廣壽、岡本 健作、牧野雄一、小村 景司、吉川賢忠、牧野 勲

### (3) 出版物

田中廣壽

ひとアジュバント病

今日の治療指針 1997年版 (volume 39)

監修：日野原重明、阿部正和、総編集：稲垣義明、多賀須幸男、尾形悦郎

責任編集：石井明、他

615、医学書院 (東京)

田中廣壽、牧野雄一、三浦貴徳、岡本健作、平野史倫、牧野勲

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) によるMHCクラスII抗原遺伝子発現の抑制

臨床胆汁酸研究の進歩

臨床胆汁酸研究会、編、1997

青島優、田中廣壽、牧野勲  
胆汁うっ滞  
Annual Review 消化器1997;:45-49

田中廣壽  
悪心・嘔吐  
図説 看護学学習辞典  
学研、印刷中

田中廣壽  
肝・胆道機能検査  
図説 看護学学習辞典  
学研、印刷中

田中廣壽  
自己免疫疾患  
図説 看護学学習辞典  
学研、印刷中

田中廣壽  
混合型クリオグロブリン血症 (Meltzer症候群)  
疾患・症状別 今日の治療と看護  
監修：水島 裕。南江堂（東京）、683、1997

田中廣壽  
Cogan 症候群  
疾患・症状別 今日の治療と看護  
監修：水島 裕。南江堂（東京）、683、1997

田中廣壽  
結節性紅斑  
疾患・症状別 今日の治療と看護  
監修：水島 裕。南江堂（東京）、684、1997

田中廣壽  
ひとアジュバント病  
疾患・症状別 今日の治療と看護  
監修：水島 裕。南江堂（東京）、684、1997

田中廣壽、平野史倫、三浦貴徳、牧野雄一、岡本健作、牧野勲  
UDCAの免疫調節作用  
「自己免疫性肝疾患 - その病態と治療」  
西岡幹夫、井上恭一、編集、181-186、新興医学出版社（東京）、1996田中廣壽

点突然変異

キーワード1995-' 96消化器系

先端医学社、pp150-151、1995

## 概要

グルココルチコイドは副腎皮質より分泌される生体代謝・ストレス応答に必須のホルモンである。また、グルココルチコイドは炎症性疾患、自己免疫性疾患などの治療薬としても臨床上きわめて汎用されている。ここで、グルココルチコイドは標的臓器に存在するDNA結合性遺伝子転写調節因子であるグルココルチコイド受容体と結合後その作用を発現するとされ、したがって、標的臓器におけるかかる受容体の量とホルモン作用の間には密接な関連があることが想定されてきた。しかし、細胞のグルココルチコイド応答性制御機構の詳細は現在も不明な点が多い。さらに、グルココルチコイド受容体は組織を問わず一種類であるためグルココルチコイドの主作用、副作用、あるいは薬理作用の分離は原理的に不可能であると信じられてきた。

以前、リポコルチンに関連した一連の研究のごとく、GCによって抗炎症作用を有する生理活性物質の合成が誘導され、例えば、フォスホリパーゼA2などの作用を抑制する、という仮説が提唱されこの問題がいききに解決するかに思えた。だが、最近のGC受容体に関する分子生物学的研究によってGCはかなり多様な作用機構によって抗炎症作用を発現することが判明しつつある。そこで、GCの作用機構を概説し本研究の意義を明確にしたい。

### 1. GC の作用機構

GCは細胞膜を拡散によって通過後細胞質内に存在するGC受容体と会合する。GC受容体は、本来、数種の熱ショック蛋白(hsp90など)と分子シャペロンを形成し非活性型として存在する。GCと結合後GC-GC受容体複合体となり(このプロセスを生化学的に活性化と称することがある)核に移行する。核内でGC-GC受容体複合体は二量体を形成して標的遺伝子上の特定の塩基配列(GRE)と結合しその転写速度を調節して、mRNA、蛋白の合成を制御することによって作用を発現すると考えられてきた。しかし、最近、GC作用機構を理解するにあたり、かかる古典的モデルに加えて遺伝子転写レベルにおける蛋白-蛋白相互作用の重要性が指摘されつつある。GC-GC受容体複合体がTBP(TATA box binding protein)などの基本的転写調節因子と相互作用を行なう際、非DNA結合性の蛋白(アダプターなどとよばれている)の介在を要することを示唆する成績が、特に酵母などの実験系から出され

ている。ここで、ステロイドホルモン受容体は一つの遺伝子ファミリーを形成し、例えば甲状腺ホルモン受容体、レチノイン酸受容体、ビタミンD3受容体では細胞内のRXRと命名された同じファミリーのメンバーを加えてホモあるいはヘテロ二量体を形成することでリガンドの作用に多様性あるいは組織選択性を付加している可能性が示されている。GC受容体に関し、かようなヘテロ二量体を形成することを示した実験はないが、今後、アダプター蛋白の同定を含め、急速な展開を見せそうな研究領域といえる。さらに、GC受容体と相互作用を行なうことが明らかとなった転写因子にAP-1、NF- $\kappa$ B、CREBなどがある。われわれも、GC作用の発現（この場合、ホルモン応答性遺伝子のON-OFF、の意）を規定する因子に興味を持ち、以下のモデルを提唱した。すなわち、ホルモン応答性遺伝子の転写調節領域にはもともと負の転写因子が結合しており、いわば正の転写因子であるGC-GR複合体の量が機能的にかかる負の転写因子の量を越えたときに転写が開始される、というものである。おそらく、この負の転写因子とGC受容体は競合的にDNAに結合しており、GC受容体とDNAの結合が優位になるとTBPなどの基本的転写因子とGC受容体が機能的に相互作用可能となるのではないかと想像される。このような負の因子をヒトで同定できればホルモン応答性を遺伝子特異的に制御することに直結すると考えられ、今後の臨床応用も期待される。また、従来モデルではGC受容体はリガンドであるGC非存在下では細胞質中に恒常的に存在していることを前提にしていた。しかし、われわれの最近の成績ではGC受容体はリガンド非存在下でもかなりダイナミックに細胞内を、特に細胞質-核間を動き回ることが示している。かかる現象の生物学的意義は今後の検討を待たねばならないが、いずれにせよ、GC作用機構の古典的理解を改めなくてはならないと考えさせる報告は多い。

## 2. GC の抗炎症作用

GCを免疫系、炎症に作用することを期待して投与する場合、多くはその抑制作用を利用している。したがって、先述のリポコルチンのごとき抗炎症蛋白の合成が促進される可能性に加えて、免疫系あるいは炎症において重要な役割を演じる様々なサイトカインなどの生理活性物質の合成・作用を抑制するGCの機構が注目されている。特に、これらの物質の合成は多くは遺伝子転写レベルでAP-1、NF- $\kappa$ Bなどの転写因子によって正の調節を受けているためGC受容体とこれらの転写因子間の相互作用がさかんに研究されている。ここではそのうちの代表的なものを述べてみたい。

### (1) 転写因子との相互作用

コラゲナーゼ遺伝子発現はIL-1、TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインによって誘導されGCによって逆に抑制される。IL-1、TNF $\alpha$ によるコラゲナーゼ遺伝子発現誘導は主に転写因子AP-1を介した作用であり、事実、コラゲナーゼ遺伝子プロモーター上にAP-1結合DNA配列の存在が示されている。ここで、AP-1は細胞内癌関連遺伝子c-fos、c-junの産物であるFos、Junが各々のロイシンジッパー構造で結合した主にヘテロ二量体である。しかし、コラゲナーゼ遺伝子プロモーター上にはいわゆるGREあるいは負のGRE(nGRE)は存在せず、GCによるコラゲナーゼ遺伝子発現抑制機構は不明であった。1990年、Herrlichらのグループによる報告に端を発し、GC受容体がAP-1と蛋白レベルで相互作用することによってAP-1による転写制御に拮抗することが判明した。この際、GC受容体のDNA結合領域はAP-1作用の抑制に必須であるがGC受容体自身はDNAと結合せず、蛋白-蛋白相互作用によることが間接的に示されている。実際、AP-1によって誘導を受ける遺伝子はきわめて多く、かかる機序はGCの負の作用機構として重要と考えられ、今後ますます臨床的検討が加えられていくであろう。さらに、AP-1はT細胞活性化後IL-2の転写開始の際にも必須の転写因子といえる。すなわち、T細胞の細胞質中に存在する非活性型転写因子NF-ATpは活性化AP-1と会合後核に移行しIL-2遺伝子プロモーター上のNF-AT応答性DNA配列に結合してIL-2遺伝子の転写を正に誘導する。したがって、GCによるT細胞機能の抑制はかかるIL-2転写抑制作用と関連が深いのもかもしれない。また、最近、ほとんどすべての細胞で発現あるいは誘導されるNF-kBもGC受容体と相互作用することが示された。NF-kBも、AP-1同様、免疫グロブリン遺伝子をはじめとした多くの遺伝子の発現制御に密接に関連しており、今後の研究の展開が楽しみである。したがって、GC作用機構がこれらの転写因子との相互作用の面からより明らかにされればGC受容体分子を何らかの方法で修飾することによって、GCを用いないGC療法ともいえる、新たな治療法開発に直結するかもしれない。

### 3. その他のトピックス

最近、IL-1の作用機構に関して興味深い報告がある。IL-1の受容体には少なくとも二種類あり、一方がIL-1結合後細胞内に情報を伝達するいわば機能的IL-1受容体であるのに対し(IL-1A受容体)、他方はIL-1結合能力はあるもののIL-1作用を伝搬し

ないいわばdecoy targetであるというものである(IL-1B受容体)。なんとGCはかかるIL-1B受容体発現を正に誘導するらしい。したがって、decoy targetを増やすことでIL-1の作用を相対的に減弱させる可能性があり、臨床応用への発展も期待される。

また、GCが血管内皮細胞における接着分子であるICAM1の発現を抑制することも報告され、やはり、GCの抗炎症作用との関連が注目されている。

#### 4. まとめ

従来、GC受容体は一種類であり、したがって、薬剤としてリガンドを投与した際は作用副作用の分離は理論的に不可能であると考えられていた。

しかし、GCの抗炎症機構に関する最近の報告をまとめてみると、その作用機構が分子レベルでかなりの多様性をもって解明されつつあることに気がつく。また、GCの作用を媒介するGC受容体に関する理解も急速に深まっている。したがって、今後、GC療法の原理を応用した選択性の高い免疫抑制あるいは抗炎症療法が開発されることを確信している。

## 研究目的

本研究は生体におけるグルココルチコイドホルモン応答性調節機構を、

- 1) グルココルチコイド受容体遺伝子の発現調節機構、
- 2) グルココルチコイド受容体と他の情報伝達系・転写因子との相互作用、
- 3) グルココルチコイド作用発現におけるグルココルチコイド受容体の翻訳後修飾の意義、

から解明することを目的とする。

## 研究結果・考案

1) グルココルチコイド受容体遺伝子がグルココルチコイドによって負の調節を受けることを確認した。かかるグルココルチコイド受容体のdown-regulationとグルココルチコイドに対する生体の感受性には密接な関連が存在した。グルココルチコイド受容体遺伝子自体の発現調節機構を組換えDNA実験などによって解明する目的ですでにプロモーターを含むヒトグルココルチコイド受容体遺伝子をクローニングした（未発表）。

2) 研究者は、R.M.Evans、K.R.Yamamoto、M.Karin、P.Herrlichらと相前後して、グルココルチコイド依存性の遺伝子発現がグルココルチコイド受容体と他の核内蛋白との蛋白-蛋白相互作用を介して多様な調節を受けることを明かにした（*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991, *J. Biol. Chem.* 1993）。最近、中でも、プロテインキナーゼAの核内メデイエーターである転写因子CREBとグルココルチコイド受容体の相互作用の生理的意義の一部を明確にした。また、グルココルチコイドの抗炎症・免疫抑制作用にグルココルチコイド受容体と転写因子AP-1(c-fos/c-jun)・NF- $\kappa$ Bの負の相互作用が重要であることも判明しつつあり、かかる転写因子の相互作用と病態との関連は現在最もホットな研究領域の一つである。一方、研究者はグルココルチコイド受容体蛋白自体が、AP-1・NF- $\kappa$ Bなどの報告と同様に、重金属・酸化ストレスなどによって修飾を受け、その遺伝子転写調節活性に変化を生じうることを報告した。すなわち、グルココルチコイド依存性遺伝子発現はその受容体蛋白あるいは相互作用する転写因子などの核内蛋白の翻訳後修飾によっても制御される（*Mol. Pharmacol, J. Clin. Invest.*, など）。

3) グルココルチコイド受容体の細胞内における翻訳後修飾機構と機能の関連を検討した。現在までに、グルココルチコイド受容体において酸化ストレスによりDNA結合部分のシステインが酸化されDNA結合能を失うことが判明した。一方、転写因子によっては酸化ストレスに抵抗性のものもある。したがって、細胞は、あるいは遺伝子発現は細胞外からのストレスに対してきわめて多様な応答を転写因子群の修飾によって行っていることが示唆された。さらに、細胞内の酸化ストレス防御系の一つであるチオレドキシンは酸化ストレス下でその発現が誘導され、グルコ

コルチコイド受容体をupregulateすることが判明した。すなわち、内分泌系を介したストレス応答と細胞の抗酸化システムは協調して生体防御にあたることが推定され、ストレス応答の理解に大きな進展をもたらしたものと考えている (Mol. Pharmacol, J. Clin. Invest., など)。

## 結語

グルココルチコイドホルモンに対する生体の応答が他の転写因子・細胞内情報伝達系あるいは細胞内環境の変化（酸化還元状態など）によってきわめて多様な調節を受けうることを明かにした。本研究成果は細胞レベルにおけるグルココルチコイドあるいはストレス応答の制御機構の概念に画期的な進歩をもたらすものとする。さらに、かかる知見の発展的集積はグルココルチコイド作用のきわめて多彩な制御法開発、ひいては、グルココルチコイドの作用副作用の分離法開発にも直結する可能性が大であり、臨床医学的貢献度も高いと考える。