

**Cytosporone B はオーファン核内受容体 Nur77 のアゴニストである**

南谷武志

ヒトゲノムの解読により様々な機能未知のタンパク質が提示された。特にその中でも、生体内リガンドが不明な受容体はオーファンレセプターと呼ばれ、その数は生体内リガンドが明らかにされている受容体よりも数多く存在する。そのため、このオーファンレセプターの機能を解析することは新たな治療薬の分子標的を見つける上で重要な手がかりとなる。本論文では、オーファン核内受容体である Nur77 に焦点をあて、ケミカルバイオロジー的手法から Nur77 に対するアゴニストとして Cytosporone B を見出した。この Cytosporone B をバイオプローブとして作用解析が進められた結果、Cytosporone B の医薬品としての可能性と Nur77 の創薬ターゲットとしての可能性が見出された。

**紹介論文****Cytosporone B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77**Yanyan Zhan<sup>1</sup>. *et al.* & Qiao Wu

Key Laboratory of the Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, School of Life Sciences, Xiamen University, China.

*Nature Chemical Biology* **9**, 548-556 (2008)**要旨**

オーファン核内受容体 Nur77 は多くの生命現象の中で重要な役割を担っている。しかし、Nur77 に対する生体内リガンドは見つかっていない。そこで、私達は octaketide である Cytosporone B (Csn-B) が Nur77 に対する天然物アゴニストであることを報告する。Csn-B は Nur77 のリガンド結合ドメイン(LBD)に特異的に結合し、Nur77 依存的な Nur77 自身を含む遺伝子 Nr4a1(Nur77)に対する転写活性を刺激する。また、そのプロモーター領域は Csn-B 依存的な挙動における自己調節促進を行う複数個のコンセンサスな塩基配列を含んでいる。また、Csn-B は絶食した C57 マウスの血中グルコース濃度を上昇させ、その効果は糖新生に含まれる複数の遺伝子の誘導により引き起こされる。これらの生物学的影響は Nur77 欠損 (Nr4a1<sup>-/-</sup>) のマウスでは現れなかったことから、Csn-B が Nur77 を介して糖新生を調整することが示唆された。さらに、Csn-B は Nur77 の発現を誘導したり、Nur77 をミトコンドリアに移動させてシトクロム c を放出させることで、アポトーシス誘導や異種移植癌の成長遅延を示した。このように、Csn-B は抗癌剤や低血糖治療薬としての可能性がある。そして、Nur77 の生物学的機能の理解を深めるためのツールとして役立つかもしれない。

**参考文献**Ryoichi Hashida *et al.*, The NR4A nuclear receptor family in eosinophils. *J Hum Genet* **52**, 13-20 (2007)UM Moll *et al.*, p53 and Nur77/TR3-transcription factors that directly target mitochondria for cell death induction. *Oncogene* **25**, 4725-4743 (2006)