

した。心不全患者には心房細動の合併率が高く、高出血リスクの主要評価項目である抗凝固薬の使用に該当する患者が50%を超えていた。出血性脳卒中または消化管出血からなる退院後の出血イベントの頻度は、高出血リスクと評価された患者群にて有意に高率であった。

以上のように心不全の病態生理を明らかにしていくことでリスクの層別化ができるようになり、新たな治療戦略の提案につながることを期待される。

2. 新しい核内受容体の転写活性調節機能の解明と病理学への展開

福島県立医科大学医学部 基礎病理学講座

杉本幸太郎

核内受容体はDNA結合ドメインを持つ転写因子で、ヒトでは48種類が知られている。ビタミンA（レチノイン酸；RA）、ビタミンD、性ホルモン、副腎皮質ホルモン、および甲状腺ホルモンなど様々な脂質を天然リガンドとし、それらと結合することによって下流標的因子の発現を調節している。個体発生、性成熟、恒常性維持、炎症や感染防御、および組織の再生と修復など、様々な生命現象が核内受容体によって制御されている。さらに核内受容体は腫瘍の発生や進展にも深く関与しており、例えばエストロゲン受容体（ER）は乳癌や婦人科癌の、アンドロゲン受容体は前立腺癌の進行を促進し、一方でレチノイン酸受容体（RAR）やビタミンD受容体は多くのがんに対して抑制的に作用する。実際に核内受容体に対する複数のアゴニストやアンタゴニストが抗腫瘍薬として応用されている。

核内受容体の活性状態はリガンドの種類や多寡のみならず、リガンドを細胞内で代謝する酵素とその調節因子、核内受容体と転写因子複合体を形成するパートナー分子、および核内受容体を翻訳後修飾（特にリン酸化）するシグナル分子など、多くの内因性蛋白質によって調節されている。しかしながら化学的スクリーニングを用いた新規脂質リガンド探索と比較して、核内受容体の翻訳後修飾に関わる分子の同定や制御機構の解明は相対的に立ち遅れている。例えば核内受容体のうちRARは上皮系や神経系組織を中心に全身諸臓器に広く分布しており、多くの場合は増殖抑制と分化誘導に機能する。ところが心臓の発生と再生においては、RAは心筋細胞の増殖亢進に寄与する。私はオーストラリア・ビクター・チャン・心臓研究所発生生物学部門心臓再生研究室

において、ゼブラフィッシュ成体で機能するコンディショナル・ノックアウト系を開発し、その系を用いて、心外膜中皮細胞のヘッジホッグ・シグナルが心外膜のRA分泌を介して心筋増殖を亢進することを明らかにした（Sugimoto et al., *eLife*, 2017）。またRAシグナルは心臓の正常発生ではオートクリンによる心外膜からのインスリン様成長因子の分泌などを介して間接的に心筋細胞に働きかける一方で、成体での心筋再生では心筋のRARに直接作用していた。これらの事実は、核内受容体シグナルが細胞の種類や状況に応じて使い分けられていることや、さらにはその調節機構に貢献するシグナル伝達経路が存在することを裏付けるものである。

ところで私は以前、細胞間接着分子クローディン-6（CLDN6）がマウスF9幹細胞の上皮分化を誘導することを明らかにした（Sugimoto et al., *PLoS ONE*, 2013）。この際に誘導される分子群や上皮分化した細胞の形態が、以前千葉らが報告したRAによる上皮分化誘導（Chiba et al., *J Cell Biol*, 1997）と類似していたことから、CLDN6シグナルがRARの活性化に帰結するのではないかと仮説を立てた。免疫沈降法、阻害剤処理、および変異体導入などの手法を用いて研究を進め、CLDN6がSrcファミリーキナーゼと共役してPI3KとAKTを順次活性化し、AKTがRARのリガンド結合ドメインにあるセリン残基をリン酸化することによって、RARのリガンド感受性を数百倍に亢進させるという新しいシグナル伝達経路を発見した（Sugimoto et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019）。またこのセリン残基が他の複数の核内受容体に保存されていることに着目し、同様のシグナルがERの活性化を介して子宮体癌の悪性形質を増強することも突き止めた（Kojima et al., *Cancers*, 2020 ; Kojima et al., *Mol Cancer Res*, 2021）。これらの研究結果は核内受容体の翻訳後修飾やそれに関係するシグナル分子が潜在的ながん治療標的であることを示すもので、新規リガンド探索に偏りがちだったこれまでの核内受容体を標的とする新薬開発にブレイクスルーをもたらす可能性を秘めている。現在はこのシグナル経路によるがん悪性形質制御機構について、乳癌、肝癌、膵癌、および肺癌などに展開して研究を進めている。また同時にCRISPRスクリーニング法を用いた順遺伝学的解析によって核内受容体シグナルを制御する内因性蛋白質を網羅的に同定することも目指している。