

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	加齢に伴うサルコペニア改善を目指した選択的アンドロゲン受容体調節薬成分の探索のための基盤研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎

講演題目	選択的アンドロゲン受容体調節薬特異的なアンドロゲン受容体転写共役因子の同定
------	---------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

男性ホルモン(アンドロゲン)は、アンドロゲン受容体(AR)を介して前立腺などに対する性ホルモン作用(男性化作用)とタンパク同化作用(アナボリック作用)を示す。現在、女性におけるエストロゲン減少に対しては選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)が効果的に用いられている。よって、加齢に伴うサルコペニア、アンドロゲンの減少による男性更年期障害に対しても選択的アンドロゲン受容体調節薬(selective androgen receptor modulator, SARM)が適している可能性がある。しかし、サルコペニア等に対する SARM の効果については研究がほとんど進んでいない。その大きな要因の一つに、AR による筋力増強メカニズムの理解が十分ではないことが挙げられる。

そこで本研究では、AR を介した筋力増強作用を保持した新規 SARM 候補化合物を同定するためのスクリーニング及び評価系の構築を目的として、SARM 特異的な転写共役因子の同定を行うことにした。

YK11 結合 AR タンパク質複合体の同定は RIME (Rapid Immunoprecipitation Mass Spectrometry of Endogenous Proteins) assay 法を用いて行った。その結果、アゴニストで結合の知られる SRC2 や SRC3 等の Co-activator との結合はほとんど認められなかった、一方で BCoR, GATAD2B, NCoR1, NCoR2 など Co-repressor と考えられる転写共役因子との結合が上位に認められた。また、結合の認められたタンパク質を Metascape (<https://metascape.org/>) によりタンパク質間相互作用ネットワーク解析を行った(図)。以上の結果より、SARM はアゴニストである DHT とは異なる機構により AR による転写を調節することにより選択的な遺伝子発現を調節していることが明らかとなった。したがって、SARM により選択的にリクルートされる転写共役因子を明確にすることにより SARM 候補化合物

のスクリーニングの構築が可能になる。今後、同定した転写共役因子と SARM による転写活性化の関係について検証する予定である。

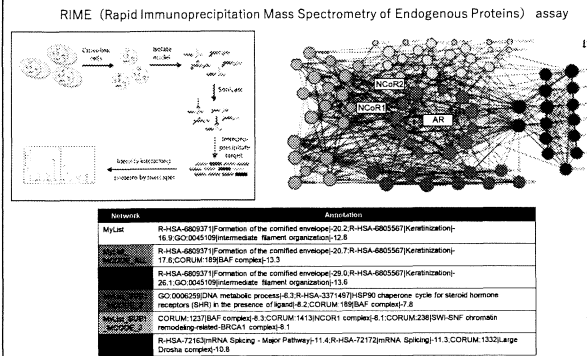


図 RIME アッセイにより同定した SARM 結合 AR 相互作用タンパク質のタンパク質間相互作用ネットワーク