

核内受容体と薬物代謝酵素の個人差の理解における 最近の進展

竹田修三

Biological and Pharmaceutical Bulletin, **44**, 1593 (2021).

Recent Advances in the Understanding of Nuclear Receptors- and Drug-Metabolizing Enzymes-Mediated Inter-Individual Differences

Shuso Takeda

ABSTRACT Colossal inter-individual differences existing in biological responses to endogenous and exogenous substances are attributable to minute biological interplays, including nuclear receptors' signaling and activities of drug-metabolizing enzymes. Nuclear receptors, such as estrogen receptor (ER), peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPAR β/δ), and retinoic acid receptor-related orphan receptor α (ROR α), are basically ligand-inducible transcription factors. They are known to be robustly involved in the regulation of numerous physiological processes, such as metabolism, development, and reproduction via regulation of target genes, thus, rendering them as attractive drug targets. At the post-transcriptional level, some microRNAs are suggested to be directly/indirectly involved in the regulation of CYP3A protein expression. Furthermore, at the post-translational levels, it has been evidently shown that there are functional protein-protein interactions between different kinds of drug-metabolizing enzymes i.e., P450 and uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase, UGT, which results in modulation of the enzyme(s) activities. In this Current Topics publication, 5 young promising scientists and their senior colleagues were invited to contribute papers for updating/improving our readers' appreciation of the nuclear receptors- and drug-metabolizing enzymes-mediated inter-individual differences especially in the toxicological aspects. 1) Dr. Hirao-Suzuki highlights the significance of breast cancer malignancy stimulation by environmental chemicals, especially focusing on the interaction bisphenols and ER β subtype in the enhanced malignancy. 2) Dr. Koga and Dr. Peters review the critical roles of PPARs including PPAR β/δ in the pathogenesis of alcoholic liver disease. 3) Dr. Matsuoka and Dr. Michihara summarize the structure/function of ROR α and its potential utility as a therapeutic target for atherosclerosis. 4) Dr. Fujino, Dr. Sanoh, and Dr. Katsura evaluate the regulation of CYP3A expression in humans and rodents, coupled with individual differences in toxicological aspects, by focusing on the endo- and exogenous factors. 5) Dr. Miyauchi, Dr. Takechi, and Dr. Ishii recapitulate the functional protein-protein interactions between P450 and UGT, which imply a novel post-translational factor regulating interindividual differences in drug metabolism. I firmly believe that you, the reader, will essentially benefit and develop a better understanding of the nuclear receptors and drug-metabolizing enzymes-driven inter-individual differences in toxicological aspects after reading this Current Topics.

抄録 内因性および外因性物質に対する生体応答には大きな個人差が存在し、これは核内転写因子を介したシグナルや薬物代謝酵素の活性を含めた緻密な相互作用に起因する。エストロゲン受容体 (ER)、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 β/δ (PPAR β/δ)、およびレチノイド関連オーファン受容体 α (ROR α) は基本的にリガンド誘導性の転写因子である。これらは受容体は標的遺伝子の調節を介して代謝、成長、および再生などの多彩な生理的プロセスの制御に密接に関与している。したがって、ここに挙げた受容体は創薬の標的として注目されている。転写後レベルでは、マイクロ RNA の中には、直接、あるいは間接的に CYP3A タンパク質発現の調節に関与しているものもある。さらに、翻訳後レベルでは、異なる薬物代謝酵素間 (例えば、P450 とウリジン 5'-二リン酸 (UDP) -グルクロノシルトランスフェラーゼ、UGT) の機能的なタンパク質-タンパク質相互作用の存在が示されている。このカレントトピックでは、分野に精通する 5 人の気鋭の若手研究者とそれらの指導者に執筆を依頼し、特に毒性学の点における核内受容体と薬物代謝酵素を介した個人差の理解に関する最新の知見を紹介する。1) 平尾博士 (広島国際大学) は、環境化学物質による乳がん悪性化に注目し、特に特にビスフェノールと ER β サブタイプの相互作用に着目したがん悪性化について解説する。2) 古賀博士 (第一薬科大学) は、アルコール性肝障害の発症機構における PPAR β を含む PPAR の重要な役割について概説する。3) 松岡博士 (福山大学) は、ROR α の構造/機能とアテローム性動脈硬化症の治療標的としての ROR α の可能性についてまとめた。4) 藤野博士 (立命館大学) は、内因性および外因性因子に着目し、人間とげっ歯類における CYP3A 発現の調節を毒性学の観点から評価した。5) 宮内博士 (崇城大学) は、P450 と UGT 間の機能的タンパク質-タンパク質相互作用が薬物代謝における個人差を説明し得る新たな翻訳後調節機構である可能性を示した。私は、みなさんがこのカレントトピックスを読み終えた後、毒性学的観点における核内受容体と薬物代謝酵素による個人差の可能性について理解が深まることを期待する。