

総説

核内受容体とエイジング

Nuclear receptors and their role in aging

佐々木裕輔

Yusuke Sasaki

(東京大学先端科学技術研究センターシステム生物医学ラボラトリー, 同 代謝医学分野*)

田中十志也

Toshiya Tanaka

E-mail: yasaki@lsbm.org

酒井 寿郎*

Juro Sakai

Class ★★★★★
専門医向け

Key Words

- 生体異物解毒
- DAF-12/FXR
- dauer 幼虫
- torpor
- 寿命延伸

Summary

The nuclear receptors (NRs) function as ligand activated transcription factors that regulate development, reproduction, metabolism, and homeostasis in diverse metazoan species. Numerous reports indicated that a member of NRs DAF-12 in *C. elegans* has been shown to play a role in the regulation of adaptations that are associated with aging and longevity. DHR96 in *Drosophila* and FXR, LXRs, PXR, CAR and VDR in mammals of DAF-12 homologues have been demonstrated to regulate xenobiotic detoxification genes and may contribute to longevity. This review provides a fundamental function of NRs and their role in xenobiotic detoxification, aging and longevity.

はじめに

核内受容体は、リガンド依存的な転写制御因子として機能し、後生動物において発生、生殖、代謝および恒常性維持を制御している。線虫の核内受容体の一つである DAF-12は、加齢や寿命に関連した適応反応の制御に関与していることが知られている。DAF-12 のホモログであるショウジョウバエの DHR96や、哺乳類の FXR, LXRs, PXR, CAR, および VDR といった核内受容体は、生体異物解毒に関する遺

伝子を制御しており、寿命にも寄与している可能性がある。本稿では、核内受容体の基本的な機能と生体異物解毒、加齢および寿命における役割について概説する。

核内受容体の発見と
リガンドに基づく分類

核内受容体はリガンドによって活性化される転写因子であり、標的遺伝子の発現を制御して再生、発生、および種々の代謝調節に関与してい

る。これらの核内受容体は、1960年代初頭よりステロイドホルモンシグナルによる内分泌機能に関わる転写機能のメディエーターとして考えられていたが、1985年にグルココルチコイド受容体 (GR)¹⁾ がクローニングされたことを契機に、高度に保存されている DNA 結合ドメインのアミノ酸配列の相同性から多数の核内受容体が同定され、機能解析も急速に進展した。ゲノムシーケンスが解読されはじめた当初は、ヒトには多数の核内受容体が存在すると予想されていたが、現在、ショウジョウバエ21種、線虫284種、