

肝臓 X レセプター (liver X receptor; LXR)  $\alpha$ および $\beta$ は、オキシステロールを内因性アゴニストとする核内受容体としてコレステロールの代謝・輸送・排出を制御する。LXR アゴニストは、ABCA1 遺伝子の発現誘導により HDL 産生を促進し、過剰に蓄積したコレステロールを細胞外に排出する。このため動脈硬化予防に有用であるが、同時に血漿トリグリセライドレベルの増加を引き起こすことが知られる。この副作用を抑える手段として、相同性の高い LXR $\alpha$ ,  $\beta$ サブタイプに対し選択的な、あるいは組織選択的なアゴニストの開発に期待が集まっている。我々は、LXR $\alpha$ 選択的リガンドとしてコケ成分由来の riccardin C (RC) を発見し、THP-1 細胞での HDL 産生促進作用を明らかにしている。本研究では、RC によるサブタイプ選択性発現の機構と組織選択的遺伝子発現について検討した。

LXR $\alpha$ / $\beta$ キメラレセプターを構築し、野生型との転写活性化能の比較をレポーターアッセイにより行った。RC による LXR $\alpha$ 選択的な転写活性化には、リガンド結合部位中の helix3-7 ドメインが重要であり、LXR $\alpha$ とコアクチベータの会合に必要であることが明らかになった。さらに点変異レセプターを作成し、Ara-327 が特に重要であることを示した。一方、RC は合成リガンド T0-901317 とは異なり、肝ガン由来 HepG2 細胞において、トリグリセリド産生を促進する SREBP-1c の発現を誘導しないこと、さらにこの現象は、この細胞内に高いレベルで存在する内因性アゴニストとの競合によることが明らかになった。したがって、RC は、末梢組織に選択性の高い HDL 産生促進薬の候補として有用であると考えられる。