

ビタミン D 受容体の不活性型と活動阻害型の構造解明 Apo- and Antagonist-Binding Structures of Vitamin D Receptor

山本恵子・昭和薬科大学

活性型ビタミン D である $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 はカルシウム代謝を調節するホルモンであるが、それ以外に細胞の分化誘導・増殖抑制、免疫調節など多彩な生理作用をもつ。それらの作用は核内受容体の一員であるビタミン D 受容体 (VDR) に結合し遺伝子転写を介して発現する。VDR のリガンド結合領域 (LBD) の構造は、不活性型、活性型、活性阻害型の大きく 3 つに分類される。活性型 VDR-LBD の結晶構造は今までに 100 以上報告され、アゴニスト結合による活性化機構はよく理解されている。一方、アンタゴニスト結合による活性阻害を説明できる結晶構造は得られていない。また、リガンドが結合していない不活性 (アポ) 型構造に関する報告もない。そこで、我々は結晶構造解析以外の方法で受容体構造を明らかにすることを計画し、今回は SAXS と分子動力学計算 (MD) を組み合わせて構造解析を行ったので報告する。

VDR-LBD の溶液試料の SAXS 実験を行い、溶液構造からの散乱強度曲線 (実験曲線) を得た。MD 計算では、既存の結晶構造をもとに多数の派生構造を発生させ、構造アンサンブルの中から SAXS の実験曲線と一致する理論曲線を示す構造を抽出した。その結果、アンタゴニスト結合による VDR の活性阻害を説明できる構造を得ることができた。同様の方法でアポ型構造も得ることができた。以上の結果、今まで不明であったアポ型及びアンタゴニスト結合型の VDR 構造を初めて明らかにすることができた。¹

本研究の成果は、VDR のみならず他の核内受容体にも適用できると考えられ、創薬研究への貢献が大いに期待できる。

Reference

1. Anami Y, Shimizu N, Ekimoto T, Egawa D, Itoh T, Ikeguchi M, Yamamoto K. Apo- and Antagonist-Binding Structures of Vitamin D Receptor Ligand-Binding Domain Revealed by Hybrid Approach Combining Small-Angle X-ray Scattering and Molecular Dynamics. *J. Med. Chem.*, **59**, 7888–7900 (2016)