

令和4年11月21日	発表者 長谷部友花
【Journal】 <i>Biomedicines</i> 2022 , 10, 2076	
【Title】 Identification of the Natural Steroid Sapogenin Diosgenin as a Direct Dual-Specific ROR α / γ Inverse Agonist	
【Affiliation & Authors】 University of Vienna Patrik F. Schwarz, Alexander F. Perhal, Lucia N. Schöberl, Martin M. Kraus, Johannes Kirchmair and Verena M. Dirsch	
<p>【Abstract】</p> <p>Th17が分泌するサイトカインであるIL-17は自己免疫疾患の原因となるため、治療標的として注目されている。着目されている分子として天然由来ステロイドサポゲニンのDiosgeninがある。Diosgeninはオニドコロ <i>dioscorea tokoro</i> から発見され、増殖阻害活性、抗炎症活性など多くの薬理活性が報告されている一方で、その作用機序や標的分子は不明である。先行研究において、diosgeninはSTAT3の発現やリン酸化を阻害することでRORα/γの発現量が減少することが示された。そこで筆者らはdiosgeninの構造がRORα/γ阻害剤に類似していることからRORα/γに直接結合し、IL-17の発現量を減少させているのではないかと考えた。はじめに、ルシフェラーゼアッセイを用いてRORγインバースアゴニスト活性を評価した結果、diosgeninは強力に濃度依存的な活性を示した。さらに、インバースアゴニスト活性が細胞毒性に起因するかを評価した結果、細胞毒性は示さなかった。また、同様にルシフェラーゼアッセイを用いてdiosgeninのインバースアゴニスト活性の特異性を評価した結果、diosgeninは核内受容体に対し高い選択性を示し、RORα/γに特異的に作用していることが示された。次に、ROR標的遺伝子の発現をRT-qPCRを用いて評価した。DiosgeninはJurkat細胞に対してRORγの標的遺伝子であるIL-17AのmRNAの発現を有意に減少させた。また、diosgeninはHepG細胞に対して標的遺伝子であるグルコース-6-ホスファターゼのmRNAの発現を有意に減少させた。RORγ-LBD(Ligand Bonding Domain)とリガンド複合体のX線構造とdiosgeninをGOLDにて<i>in silico</i>でドッキングシミュレーションをした。Diosgeninはリガンド結合部位を形成しているLeu287, His323, Val361, Met365, Ala368, Val376, Phe388, Ile397, Ile400, Phe401と疎水性相互作用しており、3位の水酸基はLeu287, Arg367と水素結合を形成、また、水分子を介してTyr281と水素結合を形成していると予測された。</p> <p>本研究では、diosgeninがRORα/γに直接結合インバースアゴニストとして作用することを明らかにした。</p>	