

受容体結合試験

■概要

受容体には核内受容体や膜受容体など数多くの種類が知られており、これらはいずれも生体反応の起点として重要な役割を担っています。化学物質の各種受容体に対する受容体結合試験は医薬品開発候補化合物の探索、化学物質の生体影響の予測などに広く用いられています。本機構では内分泌かく乱物質検出系の開発(経済産業省及び厚生労働省委託研究)の豊富な経験を基に、種々の受容体蛋白に対して信頼性の高い受容体結合試験系を提供しています。

■方法

^3H 等で標識した放射標識リガンドと試料との受容体への競争結合反応から、試料の受容体への結合強度を測定します。例として、図1にエストロゲン受容体を用いた結合試験の概要を示します。ピンク色で示した試料が受容体結合能を持っている場合、放射標識リガンドと競合的に受容体に結合し、受容体に結合している放射標識リガンド濃度が減少します。その結果、添加する試料濃度に依存した放射標識リガンドの受容体からの脱離曲線が得られます(図2)。得られた曲線から定量的な解析を行い、試料の受容体に対する結合強度を算出します。

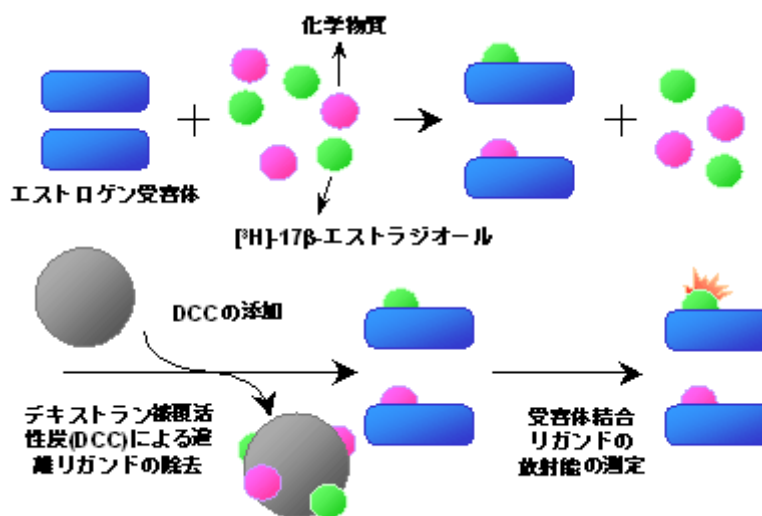


図1. 受容体結合試験原理

■実施例

■実施例 1: ER

[³H]-17β-Estradiol を用いてヒトエストロゲン受容体(human Estrogen Receptor ; hER)に対する化合物の結合性を測定した結果例です(図 2)。

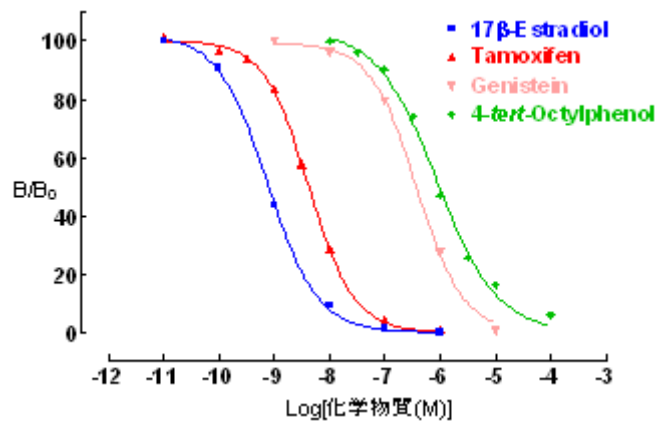


図 2. hER を用いた結合曲線の例

■実施例 2: AR

[³H]-Dihydrotestosterone を用いてアンドロゲン受容体(Androgen Receptor ; AR)に対する結合性を測定した結果例です(図 3)。

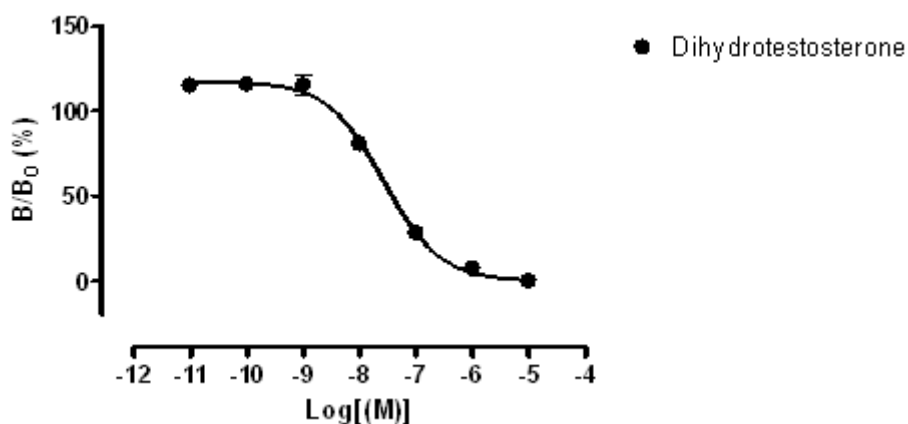


図 3. AR を用いた結合曲線の例

■実施例 3: GR

[³H]-Dexamethasone を用いてヒトグルココルチコイド受容体(human Glucocorticoid Receptor ; hGR)に対する結合性を測定した結果例です(図 4)。

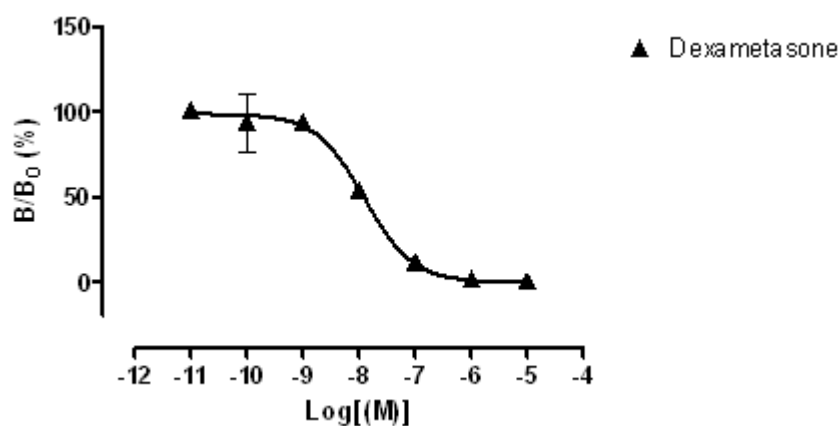


図 4. hGR を用いた結合曲線の例

■実施例 4: PR

[³H]-Progesterone を用いてヒトプロゲステロン 受容体(human Progesterone Receptor ; hPR)に対する結合性を測定した結果例です(図 5)。

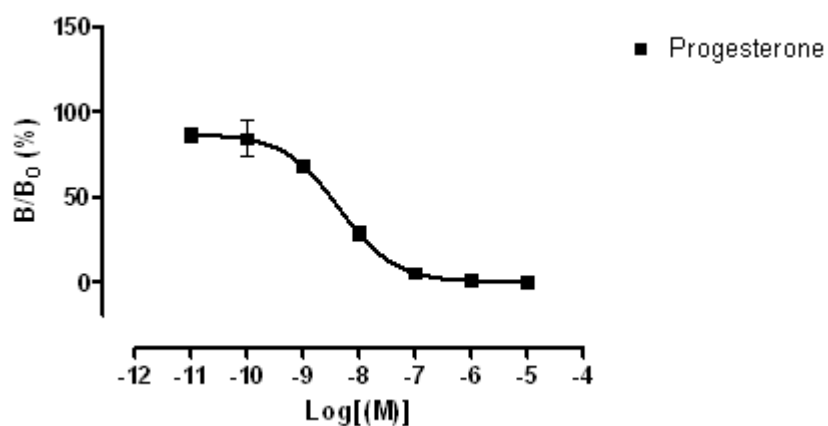


図 5. hPR を用いた結合曲線の例

■実施例 5: RAR α 、RAR β 及び RAR γ

[³H]-all-*trans*-Retinoic acid を用いてヒトレチノイン酸受容体(human Retinoic acid Receptor ; hRAR)のhRAR α 、hRAR β 及びhRAR γ に対する結合性を測定した結果例です(図 6)。

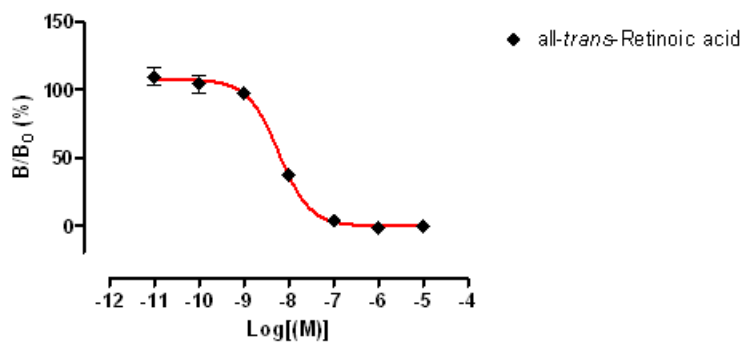


図 6-1. hRAR α を用いた結合曲線の例

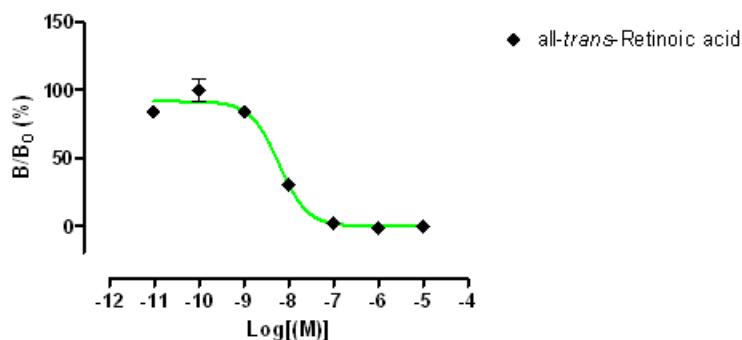


図 6-2. hRAR β を用いた結合曲線の例

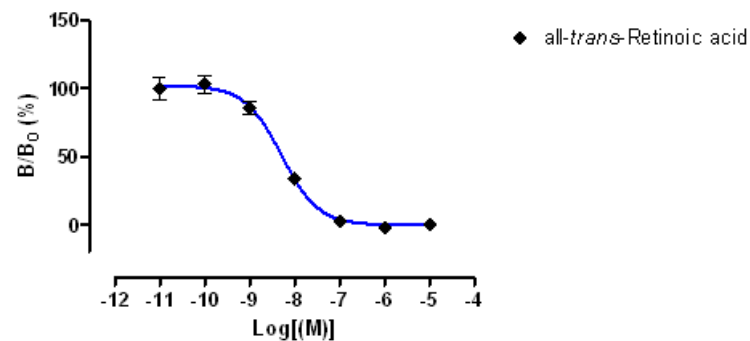


図 6-3. hRAR γ を用いた結合曲線の例

■応用

本機構では、核内受容体をはじめとして各種受容体の結合試験を実施しています。
受容体結合試験は、下記の分野に活用いただけます。

- 医薬品候補物質の創薬スクリーニング
- 化学物質の内分泌かく乱作用等の毒性スクリーニング
- 機能性食品中の機能成分のスクリーニング
- 環境試料等に含まれる内分泌かく乱物質作用等の毒性評価

受容体の例

PPAR α ・PPAR β ・PPAR γ ・RAR α ・RAR β ・RAR γ ・RXR α ・RXR β ・ER α ・ER β ・GR・PR・AR・TR α ・TR β 他

■実績

- これまでに、エストロゲン受容体(ER)、アンドロゲン受容体(AR)、ペルオキシゾーム増殖剤受容体(PPAR)を中心に 2,000 物質以上の結合試験を経済産業省、厚生労働省、環境省からの受託研究及び民間からの受託試験で実施しています。
- 国からの受託研究で得られたデータは、製品評価技術基盤機構のホームページで公開しています。また、これら成果をもとに内分泌かく乱物質の評価法として経済協力機構(OECD)のテストガイドライン化が進められています。

■お問い合わせ先

安全性評価技術研究所 研究第一部 TEL 0480 (37) 2601 / FAX 0480 (37) 2521
ホームページからもお問い合わせできます。 <http://www.cerij.or.jp>