

G タンパク質共役型受容体の新たな機能及び調節機構

中畑 則道

Novel Functions and Regulatory Mechanisms of G Protein-coupled Receptors

Norimichi NAKAHATA

*Department of Cellular Signaling, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University,
and Tohoku University 21st Century COE Program “CRESCENDO”, 6-3 Aoba,
Aramaki, Aoba-ku, Sendai City 980-8578, Japan*

細胞膜に存在する 7 回膜貫通型構造を有する G タンパク質共役型受容体 (G protein-coupled receptor; GPCR) は、現在臨床で用いられている薬物の約半数が作用点とする部位である。したがって、GPCR を介する細胞情報伝達機序及びその調節機構の解明は、薬の分子作用機序の解明や安全な薬物の使用法の確立、さらに新しい GPCR 作動薬の創薬研究において極めて重要である。

サザーランドのセカンドメッセンジャー理論に始まった GPCR のシグナル伝達研究は、GPCR によって直接活性化される三量体 G タンパク質として G_s , G_i , G_q 及び G_{12} ファミリーの存在することが明らかになり、それぞれのファミリーに属する多様な G タンパク質を介してシグナル伝達が引き起こされることが明らかになった。サイクリック AMP の合成を促進する G_s と抑制する G_i によるアデニル酸シクラーゼ/サイクリック AMP 系の調節に加えて、 G_q によるホスホリパーゼ C の活性化を介するイノシトールリン脂質水解反応による細胞内 Ca^{2+} 動員性のイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP_3) とプロテインキナーゼ C を活性化するジアシルグリセロールの生成系、そして細胞骨格などを制御する低分子量 G タンパク質の Rho の活性を制御する G_{12} などが明らかになって、GPCR のシグナル伝達の中心的な経路は確立した感がある。

しかし、最近の研究から GPCR を介するシグナ

ル伝達はかならずしも単純な経路ではなく、今まで知られていない受容体の新しい機能が見出されるとともに、受容体の活性が多く機構によって調節されていることが明らかになってきた。例えば、同じ GPCR に作用するアゴニストの化学構造をわずかに変えると、異なる G タンパク質の活性化が引き起こされることが報告されている。一方、受容体遺伝子の発現実験からアゴニストが存在しなくても受容体が活性化していることがあり、今まで受容体のアンタゴニストと言われていた薬物が、内因性の活性を積極的に抑制するインヴァースアゴニストと、単に受容体に結合するだけのニュートラルアンタゴニストに分類されている。さらに、アゴニストが結合して活性化した GPCR は、2 種類以上の G タンパク質の活性化を引き起こすことが報告されている。分子論的にみると、GPCR の大きさは 50 kDa 前後であり、三量体 G タンパク質の大きさは 80 kDa 前後である。したがって、GPCR 1 分子には 2 種類以上の三量体 G タンパク質が同時には結合し難い。そうすると、GPCR は何らかの方法で三量体 G タンパク質を区別するか、ある種の調節機構の存在が考えられるが、現在のところその機序は不明なままである。また、GPCR の C 末は細胞内に存在するが、そこに三量体 G タンパク質以外の様々なタンパク質が結合することが示されている。C 末には G タンパク質共役型受容体キナーゼ (GRK) によってリン酸化を受ける部位が存在し、受容体 C 末がリン酸化されると、アレスチンが会合して、シグナル伝達が停止するとともに、受容体の脱感作が起り、インターナリゼーションが惹起される。GPCR の C 末にはアレスチン以外にも多種のタン

東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学分野、東北大学 21 世紀 COE プログラム “CRESCENDO” (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)
e-mail: nakahata@mail.pharma.tohoku.ac.jp
日本薬学会第 126 年会シンポジウム S21 序文

パク質が会合することが最近見出され、その生理的な意義は十分には解明されていない。一方、GPCRのシグナル伝達の活性調節に、regulator of G protein signaling (RGS) がGタンパク質のGTPase活性化因子として働き、シグナルの不活性化を促進させる役割を担うことが示されている。RGSの種類は30種以上の多種に渡り、その機能の解明が待たれている。GPCRの細胞膜における発現量はその機能発現に深く係わるが、遺伝子発現を介した調節機序についてはかならずしも十分には解明されておらず、今後の解明すべき課題である。また、GPCRが二量体化（あるいは多量体化）して存在することが報告されている。この二量体化はホモ（同種）の受容体で起こる場合とヘテロ（異種）の受容体で起こる場合が報告されているが、特にヘテロの受容体が二量体化した場合にはシグナル伝達の変化することが考えられる。さらに、GPCRのシグナル伝達が行われる場所は、細胞膜に均一に起こる訳ではなく、脂質ラフトと呼ばれるマイクロドメインにおいて行われることが最近明らかにされている。この脂質ラフトにおけるGPCRシグナルの調節機序の解明も興味あるテーマである。GPCR活性の様々な調節機序をFig. 1に模式的に示した。

本誌上シンポジウムでは、GPCRの新たな機能及び調節機序について最近の知見を述べるが、始め

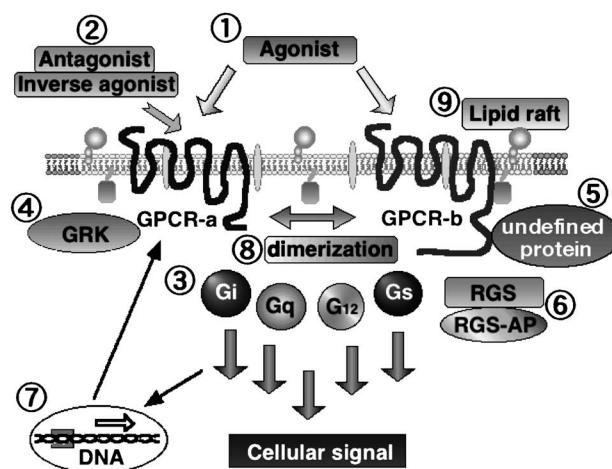


Fig. 1. Novel Functions and Regulatory Mechanisms of G Protein-coupled Receptors (GPCR)

① Agonists with different chemical structure activate different G proteins through the same GPCR, ② Inverse agonist reduces endogenous activity of GPCR, ③ there are four major groups of trimeric G proteins as first targets of GPCR-mediated signal, ④ G protein-coupled receptor kinase (GRK) phosphorylates agonist-occupied GPCR C terminus, ⑤ C-terminus of GPCR bound several undefined proteins, ⑥ regulators of G protein signaling (RGS) accelerate GTPase activity of G proteins, and RGS-anchoring proteins (RGS-AP) modulate the function of RGS, ⑦ GPCR gene/protein expression is regulated through GPCR signal positively or negatively, ⑧ hetero- or homo-dimerization of GPCRs change the signaling, and ⑨ lipid raft is a specific microdomain of cell membranes for GPCR signaling.

に GPCR の C 末に結合するタンパク質による機能調節について、二番目に GPCR 発現の遺伝子を介した調節について述べ、最後に GPCR の脂質ラフトにおける活性調節について概説する。