

杏林医学会 第25回例会 開催報告

Gタンパク質共役受容体（GPCR）と疾患～新しい調節機構への示唆～

（演者 榎田紀子 先生）

医学部病理学教室

千 葉 知 宏

第25回杏林医学会例会が、2017年3月22日(水)18:30-19:30に基礎棟2階病理学教室演習室にて開催された。東京大学医学部附属病院の腎臓・内分泌内科の榎田紀子先生をお招きし「Gタンパク質共役受容体（G protein-coupled receptor: GPCR）と疾患～新しい調節機構への示唆～」をテーマにご講演いただいた。榎田先生は東京大学医学部をご卒業後、腎臓・内分泌内科に入局して飯利太朗先生に師事し、稀な内分泌疾患をモデルとしてGタンパク質の変異と制御機構を解析された。2013年には日本内分泌学会研究奨励賞を受賞された。現在、東京大学において内分泌・疾患解析制御研究グループを統括されており、杏林大学医学研究科病理学特別研究生の山本浩之先生の上司にあたる。2012年のノーベル化学賞は、「GPCRの研究」としてLefkowitz博士とKobilka博士が受賞したが、榎田先生と飯利先生もGPCRの構造と機能の解析において、両博士に匹敵する重要な知見を多数報告されている。例会には、病理学をはじめとする基礎医学研究室の研究員、大学院生から内分泌内科学などの臨床医まで多数の参加者が聴講した。ご講演では榎田先生が現在までに携わって来られた、①



榎田紀子先生

稀な内分泌疾患から始まったGタンパク質病の発見と解析、②Gタンパク質に関する進化上保存された普遍的な分子メカニズムの解明、③疾患シグナルの制御・新しい調節機構の解明、という3つの内容をご教授いただいた。以下にその概要をまとめる。

〈稀な内分泌疾患から始まったGタンパク質病の発見と解析〉

GPCRは、800以上の遺伝子からなるゲノム最大のファミリーを形成する。細胞外環境を認識して細胞の機能・運命を制御する、あらゆる細胞機能にかかわるシグナル分子であり、その分子異常は多くの疾患の原因となる。また、歴史上人類が手にした薬剤の約40%はGPCR標的薬であり。今後も創薬上重要な分子群であり続けると考えられる。

稀な内分泌疾患である偽性副甲状腺機能低下症（pseudohypoparathyroidism: PHP）は、副甲状腺ホルモン受容体（PTH1受容体）とその下流であるGsシグナルの機能喪失に起因するホルモン不応症である。一方、精巢中毒症（Testotoxicosis: TS）は黄体形成ホルモン（LH）受容体とその下流であるGsシグナルの恒常活性化に起因する。PHP1a型にTSを合併した、一見矛盾する2症例の遺伝子を解析したところ、Gs-A366Sという遺伝子変異を同定した。Gs-A366Sの機能解析の結果、*in vitro*においてGs-A366Sがアデニル酸シクラーゼ（AC）を恒常的に活性化するものの、37度では急速に分解されるという温度感受性を有する変異であった。このため、体温が低い精巢においてはGs-A366Sが安定に存在してACを恒常活性化し、通常の体温である腎臓ではGs-A366Sが分解され、Gsの機能喪失が生じていた。

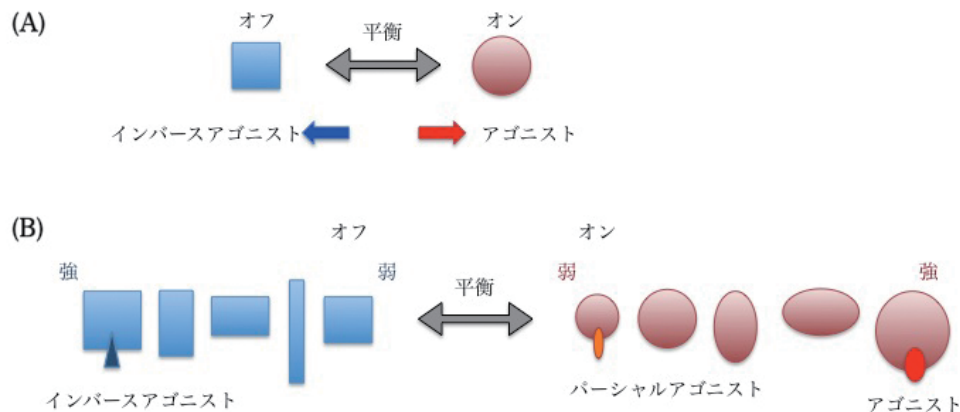


図1 GPCR活性化モデル。(A) Two-state モデル, (B) Multi-state モデル。

〈G タンパク質に関する普遍的な分子メカニズムの解明〉

GPCRは著しい多様性を有する一方、細胞膜を7回貫通する共通構造と、アゴニスト結合と連動した高次構造の変化を共役する三量体G蛋白質の活性化へと変換するメカニズムは、進化上、酵母から哺乳類まで普遍的に保存されている。

PHP1a型に新生児期の下痢を合併する症例の解析から、GsのGDP/GTP結合部位に12 bpの塩基対が挿入されたGs-AVDT変異を同定した。このGs-AVDTも上述のGs-A366Sと同様分解されやすい性質を有していたが、GDP放出能が高い恒常活性化型の変異体であった。小腸上皮においては、他の組織と異なり、Gs-A366Sの細胞膜表面への局在が強く、ACを効果的に活性化できたことで下痢が生じることが明らかとなった。

Kobilkaらは7回膜貫通型受容体である β アドレナリン受容体の結晶構造解析から、アゴニストの結合によりGPCRの細胞内ドメインの構造が変化し、GsがGPCRに結合することで活性化されるという説を提唱している。私達は、Gs-AVDTのようにGDP放出が活性化に重要であることと、三量体Gタンパクの結晶構造では $G\alpha$ と $G\beta\gamma$ に大きな結合面があることから $G\beta\gamma$ が $G\alpha$ を活性化する可能性を考えた。実際に $G\beta$ に $G\alpha$ 活性化に必須のアミノ酸があることなど $G\beta\gamma$ がレバーのように機能してGsからGDPを放出させて活性化するという結果を得た。

〈疾患シグナルの制御・新しい調節機構の解明〉

古典的GPCRモデルでは、GPCRはオン（活性型）とオフ（不活性型）の間で平衡状態にあるとされてきた（Two-stateモデル）。最近、GPCRはオン、オフいずれも無数の高次構造を取りえて、各GPCRリガンドはそれぞれに特異な構

造を安定化して特有のシグナルを作動させると考えられるようになった（Multi-stateモデル）（図1）。このなかには、本来複数のG蛋白質を活性化させるGPCRを介して、ある特定のG蛋白質シグナルのみを活性化するというようなバイアスシグナルを作動させる高次構造も存在しうる。私達が稀な内分泌疾患である家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症より発見した自己抗体は、 Gq 及び Gi と共役するカルシウム感受受容体（CaSR）に結合して、 Gq に対して正、 Gi に対しては負のアロステリックな調節因子として作用するというユニークなバイアスアゴニストの初めての例であった。

V2バソプレッシン受容体の機能喪失性の変異はほとんどが完全型であり、臨床的には完全型先天性腎性尿崩症の原因となる。一方で、部分型先天性腎性尿崩症の原因となる変異の報告は非常に少なかったが、私達が新たに2つの変異を発見した。いずれの変異もV2受容体の膜発現低下をきたし、V2受容体作動薬であるTolvaptanにより細胞膜発現が回復する。Tolvaptanは野生型のV2受容体に対しては拮抗薬（inverse agonist）として作用するが、このような変異型V2受容体に対しては部分アゴニストとして作用する。作用する相手によって自らの作用を変化させるprotean agonismの一例である。

内分泌学は20世紀後半に、Sutherland博士がセカンドメッセンジャー、cAMPを発見したことなどを契機に大きく発展した。GPCRが2012年に再びノーベル賞を受賞するに至り、現在もそのシグナル制御・調節機構が注目を集め、着実に解析が進んでいることが世界に示された。本講演で提示した多彩なGPCRの調節機構は、今後のGPCR創薬の方向性を示しており、現在未解決の疾患関連シグナルの発見へと結びついていくことが期待される。