

## 細胞社会のコミュニケーション (全 12 回)

### 第 5 回 情報分子と受容体 - 膜受容体

浦野明央 (北海道大学名誉教授)

前回、細胞間の化学的なコミュニケーションを理解するには、情報を送り出す (情報分子)、受け取る (受容体)、および応答する (細胞内情報伝達系) という 3 つのステップを見ていく必要があることを述べた。生体内の細胞は、多様な情報分子が混在する細胞外液に囲まれているので、液性情報の海につかっていると書いてもいいが、多くの水溶性情報分子は細胞膜を通過できない。そのため、自分に必要な情報を、情報分子に特異的な膜受容体を用いて選び出している。膜表面で起きた情報分子と受容体の結合は、受容体タンパク質の立体構造の変化を介して細胞内情報伝達系 (以下、シグナル伝達系) を活性化し、細胞の生理的応答を引き起こすが、情報分子によっては、生理的応答に必要な機能タンパク質の遺伝子発現を制御するものもある。

シグナル伝達系には、前回の図 6 に示したように、cAMP 系、cGMP 系、イノシトールリン脂質系 ( $\text{Ca}^{2+}$  系)、チロシンキナーゼ系、MAP キナーゼ系があるが、個々の細胞内ではそれらがクロストークしているので、統合された結果が細胞の応答として現れる。それだけでなく、1 つの情報分子が複数種の受容体をもつ例も少なくない。今回は、まず、そういったことがどのような形で見られるかを示そう。

#### 複数種のアドレナリン受容体

古くから、薬理的に、アセチルコリンにはニコチン様受容体とムスカリン様受容体が、またノルアドレナリンには、いずれも GPCR<sup>1)</sup> であるが、 $\alpha$  受容体と  $\beta$  受容体が存在することが知られていた。アセチルコリンのニコチン様受容体はイオンチャンネル型の受容体、ムスカリン様受容体は GPCR である。これらの情報分子は、視床下部の神経分泌ニューロンに神経伝達物質として働き、抗利尿作用をもつバソプレシンの放出に関わると考えられていた。そこで、筆者の学位論文の仕事になるが、ラットに図 1A に示すような手術を施し、神経分泌ニューロンが分布している領域にノルアドレナリンを微量投与すると、

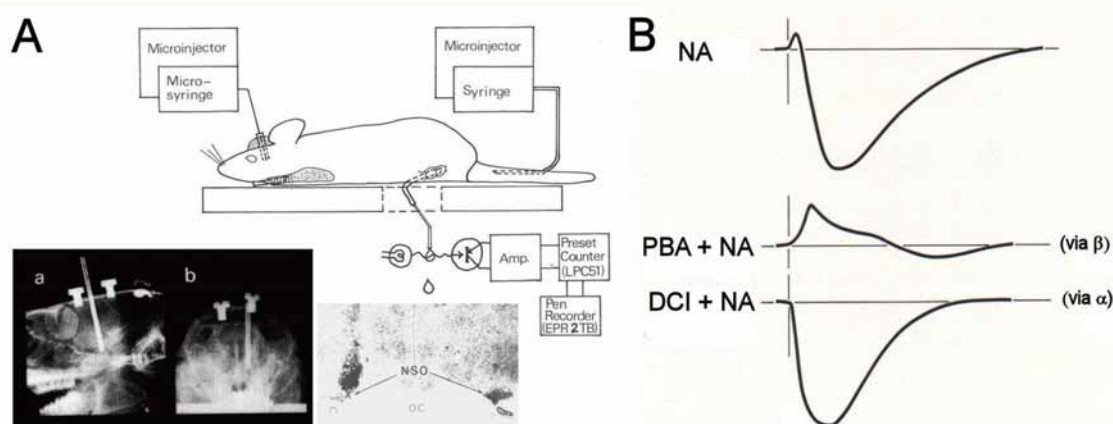


図1 ノルアドレナリンによる視床下部神経分泌ニューロンの制御. A, ラットを用いた実験系. 軟X線を用いて神経分泌ニューロンが分布する領域(左下の写真とその右の確認のための写真)にガイドとなるカニューレを植え込まれたラットは, 手術からの回復を待って, 脳内へのノルアドレナリンの微量投与実験に供される. 投与実験では, 一定量の生理食塩水を注入するためのカニューレを尾静脈に, 尿量を測定するためのカニューレを尿管に装着し, 体重の10%程度の水負荷をかけ, 静置時の尿量を高めてある. それにより, バソプレシンによる抗利尿作用の検出感度がよくなっている. B, 実験結果を模式的に示したグラフ. 横軸は時間経過で原点からx端までが約30分, 縦軸は単位時間当たりの尿量で, ノルアドレナリン(NA)注入開始時の尿量を1としてある. 結果の説明は本文.

数分間の尿量の増加に続いて大きな減少が見られた(図1B). 次いで,  $\alpha$ 受容体の阻害剤(PBA)を事前に投与しておいてノルアドレナリンを投与すると,  $\beta$ 受容体を介する尿量の増加だけが生じ,  $\beta$ 受容体の阻害剤(DCI)では $\alpha$ 受容体を介する尿量の大きな減少だけが生じた. 実験をやった当時は, この結果をノルアドレナリンの $\alpha$ 作用による細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の上昇によってバソプレシンが放出され,  $\beta$ 作用によるcAMP濃度の上昇でバソプレシンの分泌が抑制される, と解釈していた(Urano and Kobayashi, 1978).

最近のアドレナリン受容体についての知見は, 上に述べた解釈が短絡的であったことを物語っているのである. 2007年刊のホルモンハンドブック(日本比較内分泌学会編)によれば, ヒトでは, アドレナリン受容体(GPCR)に9つのサブタイプがあるという(表1). しかも, それぞれのサブタイプは異なったシグナル伝達系を用いているのである. 同じカテコールアミンの仲間であるドーパミンにも, やはりGPCRで, 5種類のサブタイプが存在するという. なお, これらの受容体は, 分子系統的にはたいへん近い関係にある(図2).

表1 アドレナリン受容体のサブタイプ

	サブタイプ名	遺伝子名 (ヒト)	リガンドとの 親和性を指標 にした古典的 な性質	アゴニスト	アンタゴニスト
$\alpha$	$\alpha$ 1A	ADRA1A	$NA \geq A > IP$	phenylephrine	phentolamine phenoxybenzamine prazosin
	$\alpha$ 1B	ADRA1B	$NA = A > IP$		
	$\alpha$ 1C $\rightarrow$ $\alpha$ 1A		(IP: isoproterenol)		
	$\alpha$ 1D	ADRA1D	$NA = A > IP$		
	$\alpha$ 1L $\rightarrow$ ?				
$\alpha$	$\alpha$ 2A ( $\alpha$ 2A/2D)	ADRA2A	$A \geq NA > IP$	clonidine	phentolamine yohimbine
	$\alpha$ 2B	ADRA2B			
	$\alpha$ 2C	ADRA2C			
	$\alpha$ 2D $\rightarrow$ $\alpha$ 2A				
$\beta$	$\beta$ 1	ADRB1	$IP > A = NA$	Isoproterenol (pKa 8.64)	propranolol
	$\beta$ 2	ADRB2	$IP > A \gg NA$		
	$\beta$ 3	ADRB3	$IP > A = NA$		

(ホルモンハンドブックより改変)

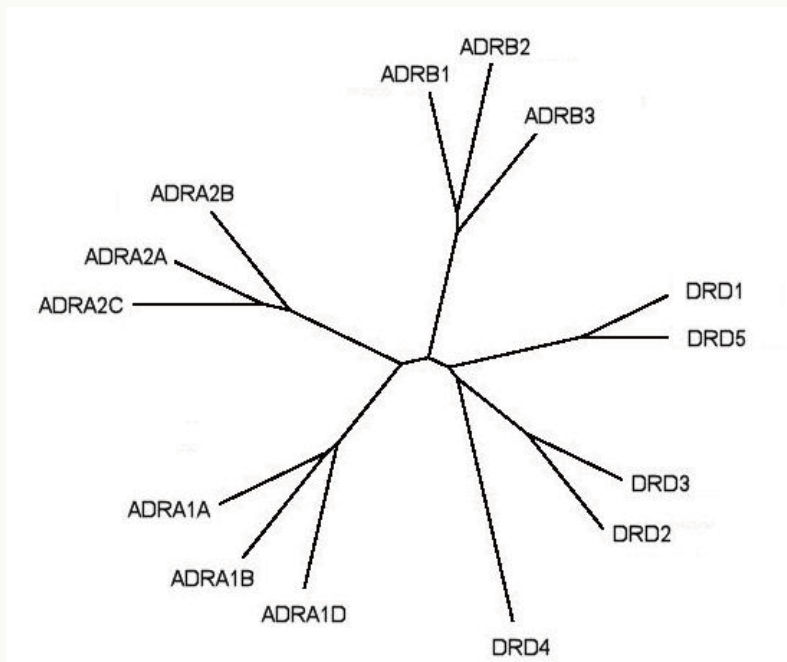


図2 ヒトのカテコールアミン受容体の分子系統樹. アドレナリン受容体 (ADR) には A1A, A1B, A1D ; A2A, A2B, A2C ; B1, B2, B3 までの 9 種が, ドーパミン受容体には D1 から D5 までの 5 種がある. (ホルモンハンドブックより)

### ペプチドの受容体も複数種ある

分子量 150 ~ 200 程度のカテコールアミンよりはかなり大きい情報分子であるペプチドの受容体の多くも GPCR である。筆者と共同研究を進めてきた安東宏徳博士（現新潟大・理・佐渡臨海実験所）は、魚類における生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gonadotropin-releasing hormone, GnRH）の作用機構を分子レベルで解析して、その細胞内情報伝達系が複数あることを明らかにし、その結果を図 3 にあるような形にまとめた（Ando et al, 2001）。ところが、サクラマスを材料として GnRH 受容体をコードする cDNA を取り、その配列を解析したところ、5 種類の受容体遺伝子が発現していたのである（Jodo et al, 2003）。それらの系統関係を見ると、それぞれの遺伝子にコードされている受

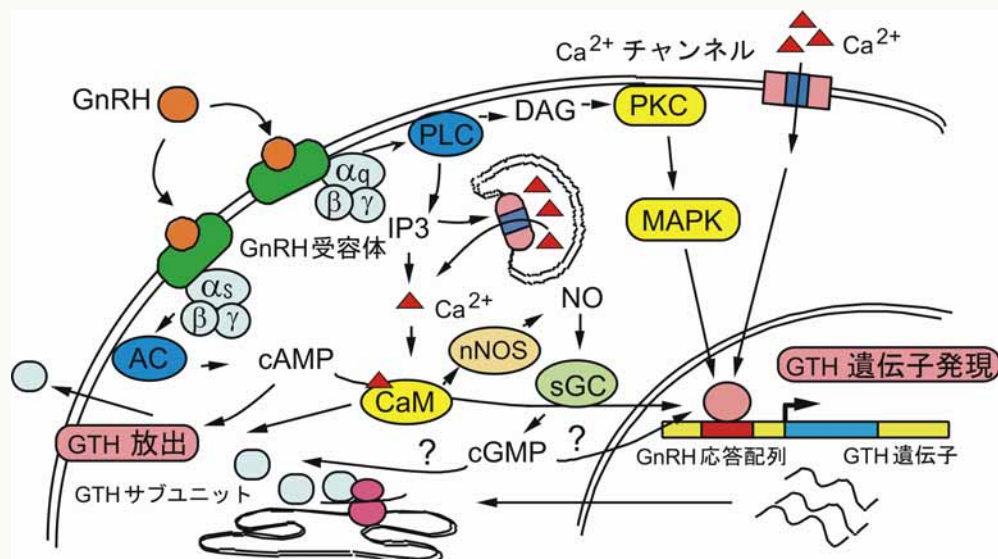


図 3 GnRH 作用のシグナル伝達機構。GnRH は、標的細胞の膜に存在する GnRH 受容体に結合することによりその作用を発揮する。GnRH 受容体は GPCR であるが、複数種の G タンパク質（ $\alpha_q$ ,  $\alpha_s$ ,  $\alpha_i$ ）と共役し、複数のシグナル伝達系を活性化することにより、標的遺伝子である生殖腺刺激ホルモン（GTH）サブユニット遺伝子の発現や GTH の放出を制御する。その主なセカンドメッセンジャーの 1 つは  $\text{Ca}^{2+}$  である。 $\alpha_q$  の活性化によりホスホリパーゼ C (PLC) が活性化され、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスリン酸からイノシトール三リン酸 (IP3) とジアシルグリセロール (DAG) が作られる。IP3 は小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  を細胞質内に放出させ、また膜電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルが開いて細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  が流入する。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の上昇は、カルモジュリン (CaM) を介して GTH 放出を促進する。一方、DAG はタンパク質キナーゼ C (PKC) を活性化し、mitogen-activated protein kinase (MAPK) カスケードを介して GTH サブユニット遺伝子の発現を促進する。また、 $\alpha_s$  や  $\alpha_i$  の活性化により、アデニレートシクラーゼ (AC) を介して細胞内サイクリック AMP (cAMP) が調節され、GTH 遺伝子の発現や放出が制御されることも示されている。最近、 $\text{Ca}^{2+}$  刺激にともなって一酸化窒素 (NO) が神経型 NO 合成酵素 (nNOS) により合成されることも報告され、可溶性グアニレートシクラーゼ (sGC) の活性化によるサイクリック GMP の上昇も GTH 合成と放出の制御に関わることが示唆されている。（Ando et al, 2001 を改変）

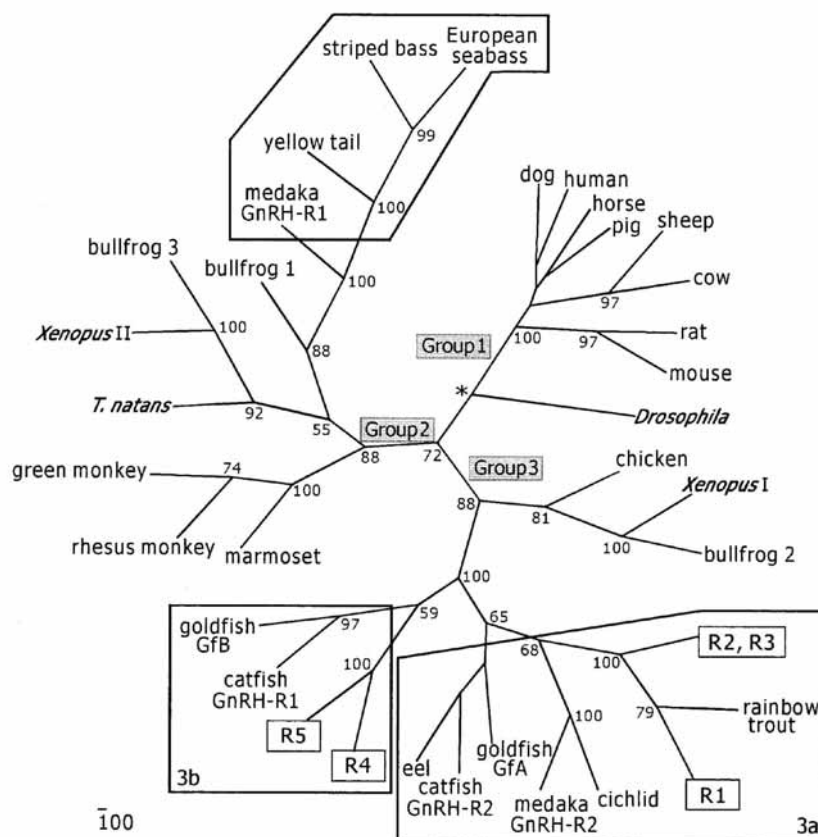


図4 GnRH受容体の分子系統樹. ショウジョウバエの配列がアウトグループとして使われている。サクラマス受容体はR1, R2, R3, R4およびR5として示されている。(Jodo et al, 2003より)

受容体は比較的近縁である(図4)。とは言っても、それらがどのようなシグナル伝達系を用いているのかは分かっていない。カテコールアミン受容体と同じように、タイプによって用いている系が異なっている可能性があることは、考えておかなければいけない、というよりは、それぞれのタイプの受容体遺伝子を適切な培養細胞系に発現させて、受容体の性質、とくにリガンドとの結合能とシグナル伝達系を明らかにしておくことが重要なのではないだろうか。

### ファミリーペプチド間の比較

同一のペプチドにシグナル伝達系の異なる複数種の受容体がある一方で、同じ受容体に複数のファミリーペプチドが結合することがある。このような場合、標的細胞とその細胞がもつ受容体ははっきりしていれば、その受容体に対するファミリーペプチドの親和性が定量的に解析できる。よく調べられている例は

浸透圧調節に関わるバソプレシン／オキシトシンファミリーのペプチドで、より高等な動物の情報分子は、下等な動物の受容体に結合できるが、下等な動物の情報分子は、高等な動物の受容体に結合しないか、結合しても親和性が低いと言われている。なお、同じ動物の中でのファミリーペプチドあるいは変異を起こしたペプチドによる受容体を巡る競合は、疾患につながりかねない問題である。

上に述べた話は、情報分子と受容体の共進化を考える時には興味深い現象であるが、すべての情報分子ファミリーに当てはまるかは確認されていない。遺伝子レベルで情報分子や受容体の存在、あるいはそれらの系統進化は示唆されても、受容体を実際に発現させてその性質を解析するのはそれほど容易ではないからであろうか。

#### 註

- 1) GPCR 7回膜貫通型の受容体。三量体Gタンパク質と共役しているため「三量体Gタンパク質共役7回膜貫通型受容体」(G-protein coupled receptor, GPCR)ともよばれているが、本連載ではGPCRという略称を使わせてもらいたい。

#### 参考文献

日本比較内分泌学会 [編]: ホルモンハンドブック新訂 eBook版. 南江堂 (2007)

Ando H, Hew L.H., Urano A.: Signal transduction pathways and transcription factors involved in the gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropin subunit gene expression. *Comp BiochemPhysiol B* 129: 525-532 (2001)

Jodo A, Ando, H, Urano A.: Five different types of putative GnRH receptor gene are expressed in the brain of masu salmon (*Oncorhynchus masou*). *ZoolSci* 20: 1117-1125 (2003)

Urano A., Kobayashi H.: Effects of noradrenaline and dopamine injected into the supraoptic nucleus on urine flow rate in hydrated rats. *ExpNeurol* 60: 140-150 (1978)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。