

細胞社会のコミュニケーション (全 12 回)

第 6 回 情報分子と受容体 – 細胞内受容体

浦野明央 (北海道大学名誉教授)

情報分子は、大きく、細胞膜を透過できない水溶性情報分子 (親水性情報分子ともいう) と、膜を通り抜けることができる脂溶性情報分子¹⁾ (疎水性情報分子あるいは細胞内受容体結合分子ファミリー) に分けられてきた。前者は、標的細胞の膜受容体に結合し細胞内情報伝達系を活性化することで、時には遺伝子の発現²⁾を調節し、生理機能を制御する。一方、後者は、膜を通り抜けた後、標的細胞内の受容体、すなわち標的遺伝子に直接的に作用して転写を調節する因子である細胞内受容体 (核内受容体³⁾ともいう) に結合し、標的遺伝子の発現を転写レベルで調節することで、発生や分化、成長あるいは生理機能を制御するとされてきた。

脂溶性情報分子、とくにステロイドホルモン、が特定の標的遺伝子の発現を調節している可能性が最初に指摘されたのは、50 年ほど前、遺伝学の生物実習でよく使われるユスリカの唾腺染色体の研究であった。昆虫の脱皮を制御するエクジソンというステロイドホルモンにより、短時間で、唾腺染色体の特定部分にパフと呼ばれる大きな膨らみが形成されたのである。唾腺染色体の研究はステロイドホルモンの受容体の同定には至らなかったが、放射標識した脊椎動物のステロイドホルモンが使えるようになったこと、および分子生物学的な実験手法の普及により、1980 年代後半には、ヒトのステロイドホルモンの受容体の構造が明らかになり (Kovacs and Ojeda, 2011, 参照)、ゲノミック作用とも言われている転写調節因子としての働きが明らかにされてきた (日本比較内分泌学会, 2007, 参照)。

ゲノミック作用：転写調節因子としての細胞内受容体の種類・構造・分布

遺伝子の働き、すなわち転写、を調節する機構の理解は、分子生物学の中心課題である。細胞内受容体のアミノ酸配列が、発がんに関わる v-Erb A タンパク質と似ていることもあってか、細胞内受容体による転写調節機構はたいへんよく研究されてきた。その一方、細胞内受容体をコードする遺伝子のクロー

表 1. 細胞内受容体スーパーファミリーの種類

| 型 | 受容体 (サブタイプ) | 略称 | 二量体 | 遊離型の分布 |
|---|---|-----|---------|---------------|
| 1 | グルココルチコイド受容体 (α, β) | GR | GR/GR | 細胞質 |
| | ミネラルコルチコイド受容体 | MR | MR/MR | 核内 (?) |
| | プロゲステロン受容体 (A, B) | PR | PR/PR | A, 核内; B, 細胞質 |
| | アンドロゲン受容体 | AR | AR/AR | 核内 (?) |
| | エストロゲン受容体 (α, β) | ER | ER/ER | 核内 |
| 2 | 甲状腺ホルモン受容体 (α, β) | TR | TR/RXR | 遺伝子の応答配列 |
| | レチノイン酸受容体 (α, β, γ) | RAR | RAR/RXR | 遺伝子の応答配列 |
| | レチノイド X 受容体 (α, β, γ) | RXR | RXR/RXR | |
| | ビタミン D 受容体 | VDR | VDR/RXR | 遺伝子の応答配列 |
| 3 | オーファン受容体 | | /RXR | |

ニング,あるいは全ゲノムの解読といった分子生物学的な研究により,ステロイドホルモン受容体の遺伝子によく似た配列を持つ遺伝子が,数多く見つかってきた.中には受容体としての機能が明らかでないものもあるが,配列の類似性から,細胞内受容体群は,スーパーファミリーとされている.

種類 細胞内受容体スーパーファミリーは3つのタイプに分けられる(表1),第1のタイプは,リガンドが特異的に結合した受容体分子が,ホモ二量体を作って標的遺伝子に結合するステロイドホルモン受容体のグループ,第2のタイプは,リガンドに特異的な甲状腺ホルモン受容体,レチノイン酸受容体やビタミンD受容体,およびレチノイドX受容体(RXR)で,リガンド特異的な受容体がRXRとヘテロ二量体を作り,標的遺伝子に結合している.第3のタイプは,特異的な内在性リガンドが明らかになっていないオーファン受容体と呼ばれているグループであるが,最近,その幾つかが脂肪酸やコレステロールの代謝産物,さらには生体異物をリガンドとしていることが分かってきた

構造 細胞内受容体は,情報分子依存性の転写調節因子として働くため,①リガンド(=情報分子,第4回参照)と特異的に結合する,②二量体を作る,③遺伝子DNAに結合する,④転写を活性化するという4つの作業を順にこなしている(安東宏徳,1996).それが可能なのは,図1のステロイドホルモン受容体のドメイン構造に示すように,受容体タンパク質の中に,それぞれの作業を担う部域(ドメイン)を持っているからで,N末端⁴⁾から順に転写活性化

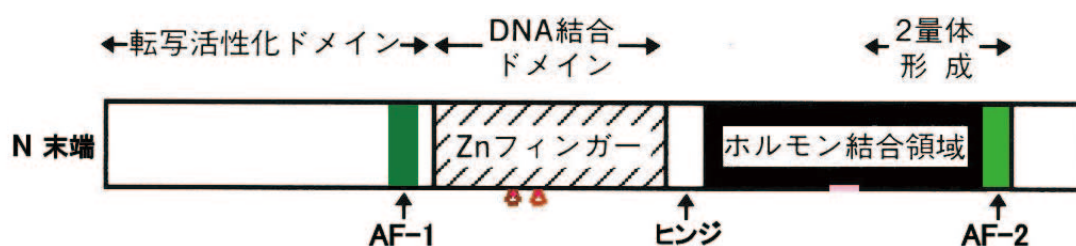


図1 ステロイドホルモン受容体のドメイン構造。細胞内受容体スーパーファミリーは、これとよく似たドメイン構造を持つ。詳細は本文。(加藤幸夫, 1996 を改変)

ドメイン (AF-1 という活性化部位がある), DNA 結合ドメイン, ヒンジ領域, ホルモン結合領域 (リガンド結合ドメイン) が並んでいる。

ホルモン結合領域は、脂溶性情報分子が結合できるように、疎水性アミノ酸残基に富んだドメインとなっており、その疎水性領域にホルモンの結合するポケットが形成されている。そこにホルモンがはまり込むように結合すると、二量体の形成が誘導される。また、ホルモンの結合によって生ずる立体構造の変化により、このドメインのC末端のAF-2という転写活性化部位が働き、転写活性化ドメイン中のAF-1が活性化される。

DNA 結合ドメインは種間でたいへんよく保存されている領域で、その中心部に2つあるジンク (Zn) フィンガー構造⁵⁾によってDNAと結合する。2つあるZnフィンガーのうちN末端側にあるPボックスは、標的遺伝子の転写調節領域にあるホルモン応答配列⁶⁾の特異的な認識に関わっている。ヒンジ領域は受容体分子が折れ曲がる箇所であり、立体構造の形成に関わるとともに、受容体が、タンパク質として合成された場である細胞質から、転写調節を行う核内に移行するために必要なアミノ酸配列 (核移行シグナル) を持っている。

なお、受容体によって、転写活性化ドメインのアミノ酸残基数が大きく異なるため、全体としての分子量が50,000から100,000の範囲で異なっている。

細胞内の分布 細胞内受容体スーパーファミリーに属する受容体は、そのタイプやリガンド、さらにリガンドと結合していない遊離状態か、リガンドと結合している状態かで、挙動や細胞内分布が変わってくる。

遊離型のステロイドホルモン受容体のホルモン結合領域とその周辺には、熱ショックタンパク質 (hsp90 と hsp70) を中心とするいくつかのタンパク質の複合体が会合している。この状態では、受容体はDNAに結合できないが、ホ

ルモンが受容体に結合すると、複合体から解離してホモ二量体を作り DNA に結合する。表 1 に示したように、遊離型の MR, PRA, AR, ER は核内に分布しているが、GR および PRB は細胞質中であって、いずれもホルモンが結合すると複合体から解離し、核内に移行してホモ二量体を作る（第 4 回・図 6 左）。

遊離型の TR, RAR, VDR は、ステロイドホルモン受容体とは異なり、hsp 複合体と会合していない。むしろ同種の受容体とホモ二量体を形成するか、RXR とヘテロ二量体を形成して、標的遺伝子の転写調節領域中の応答配列に結合している。この二量体には、コリプレッサーと呼ばれるタンパク質複合体が会合しているが、ホルモンが結合すると、それがコアクチベーターと呼ばれる複合体と置き換わり、転写が活性化される。

ここで疑問なのは、細胞内のタンパク質として遊離リボソーム上で合成された新生受容体の挙動である。おそらく、合成後、すぐに hsp 複合体と会合して正しい立体構造をとるだろうから、ホルモンの濃度が高ければ、細胞質中で受容体と結合してしまってもおかしくはない。また、GR の場合、ホルモン存在下の受容体の代謝回転は 10 時間ほどなので、合成から分解までのライフサイクルも気になるところである。

細胞内受容体の起源

これまで何回か、細胞社会の化学的なコミュニケーションは、現生生物の共通祖先細胞に起源を求めることができる、と述べてきた。現生生物のすべてのドメインで、情報分子および膜受容体の存在が確認されているためである。ところが、細胞内受容体の遺伝子（以下 NR 遺伝子と記す）は、動物界にだけしか認められていない。植物、菌類、さらには動物の祖先と考えられる襟鞭毛虫（第 2 回参照）には NR 遺伝子が見つからないのである（Sladek, 2011）。

海綿動物から哺乳類に至る動物界から 900 以上の NR 遺伝子が見つまっている。最も単純な体制の海綿動物や平板動物は 1 ～数個の NR 遺伝子しか持たないが、進化にともなって体制が複雑になるにつれ、その数が増えていき、哺乳類になると 48 ほどの遺伝子を持つようになる（表 2）。表 2 中で、魚類の NR 遺伝子の数が、哺乳類のそれより多いのは、魚類に特有な第 3 ラウンドの全ゲノムの重複⁷⁾に起因するものだと考えられるという。

哺乳類では、48 の受容体の約半数についてリガンドが明らかになっている。

表 2. 主要な動物群における NR 遺伝子の数と想定される機能

| 動物群 | 特 徴 | 遺伝子数 | 想定される機能 |
|------|-----------------|----------|------------------|
| 海綿動物 | 組織や器官を持たない | 1 ~ 2 | 環境センサー |
| 平板動物 | 組織や器官を持たない | 4 | 環境センサー |
| 刺胞動物 | 組織, 感覚器官, 神経系 | 10 ~ 17 | 環境センサー |
| 線 虫 | 神経系, 内分泌系, 外分泌系 | 27 ~ 270 | 環境センサー / ホルモン受容体 |
| 昆 虫 | 脳, 循環系, 呼吸系 | ~ 21 | 環境センサー / ホルモン受容体 |
| 硬骨魚類 | 骨格 | ~ 70 | 環境センサー / ホルモン受容体 |
| 哺乳類 | 哺乳, 恒温 | ~ 48 | 環境センサー / ホルモン受容体 |

(Sladek, 2011 を改変)

上に述べたように、それらは脂肪酸やコレステロールの代謝産物、あるいは生体異物なので、内分泌系を持たない動物群の細胞内受容体、あるいはオーファン受容体とされているものは、環境中の疎水性分子を検出する環境センサーとして機能しているのだろうと考えられている (Sladek, 2011)。

脂溶性情報分子のノンゲノミック作用

脂溶性情報分子が標的細胞に作用し、遺伝子発現を介して生理的な作用が見られるようになるまでには、数時間、時には日のオーダーの時間がかかる。ところが、筆者が大学院生だった半世紀ほど前から、エストロゲンによって中枢ニューロンの電気活動が高まるなど、ステロイドホルモンの作用が数秒から数分で見られる例が数多く報告されてきた (Schmidt et al, 2000)。アルドステロン (ミネラルコルチコイドの1つ) による哺乳類の赤血球細胞 (核を持たない) の Na^+ の出入りの調節は、ステロイドホルモンが遺伝子の発現を介さず生理機能を制御することを示すよい例である。このようなステロイドホルモンの遺伝子を介さない直接的な生理機能の制御が、脂溶性情報分子のノンゲノミック作用で、同様の作用は甲状腺ホルモンやビタミン D にも見られる。

ノンゲノミック作用が生じるのは、細胞質中 (=核外) に脂溶性情報分子によって駆動される細胞内のシグナル伝達系 (第4回参照) があるからだと考えざるを得ない。前々回および前回、膜受容体によるコミュニケーションについて述べたように、シグナル伝達系はタンパク質のリン酸化の連鎖反応 (カスケ



図2 ステロイドホルモンのニューロンへの様々な作用. ステロイドホルモンなどの脂溶性情報分子は、ゲノミック作用の項で述べたように、細胞内受容体を介して遺伝子発現を調節するが、それだけでなく、リガンドが、細胞膜に接している細胞内受容体と結合する、特異的な膜受容体 (GPCR) と結合する、シグナル伝達系に作用する、あるいは膜のリン脂質やタンパク質と相互作用する、といったことで、ノンゲノミック作用を現す。

ード) である。脂溶性情報分子がシグナル伝達系を起動するためには、リガンドが、細胞膜に接している細胞内受容体と結合する、特異的な膜受容体と結合する、シグナル伝達系に作用する、あるいは膜のリン脂質やタンパク質と相互作用する、といったことが必要である (図2)。

細胞膜中の細胞内受容体 これまで述べてきた細胞内受容体のうち ER, AR, PR および VDR は、シグナル伝達系のリン酸化酵素や G タンパク質、NO 合成酵素などと共に、カベオラと呼ばれている細胞膜の小さな窪みに、カベオリンというタンパク質を介して集積している。この部位で、リガンドが受容体に結合すると、情報分子として働く気体である NO の合成やシグナル伝達系の活性化が起きる。

脂溶性情報分子の膜受容体 膜内在性⁸⁾のステロイドホルモン受容体の存在が明らかになった。例えば、神経伝達物質である GABA の受容体のうち、脳内

に分布するものには、エストロゲンもしくはプロゲステロンに結合するポケットがあり、そこにリガンドが結合すると、GABA 受容体の機能が修飾される。神経ペプチドの受容体にも同様なものがあることが報告されている。また、ヒトの乳がんからは、エストロゲンをリガンドとする GPCR (GPR30 と名付けられている) が、魚類の生殖腺からは、プロゲステロンの膜受容体 (GPCR) が得られている (Kovacs and Ojeda, 2011, 参照)。

個々の細胞による情報の統合

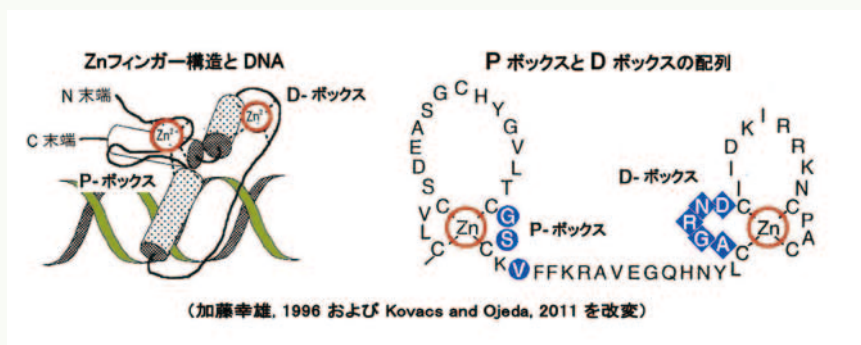
動物の体を作っている細胞の周りには、様々な情報分子が満ち溢れている。細胞はそれらの情報分子の中から、自身に必要なもの、あるいは必要とされているものを、特異的な受容体を用いて選び出し、受け取っているが、脂溶性情報分子の受容は話がいささか複雑である。同じリガンドに、細胞内受容体と膜受容体があるだけでなく、細胞内受容体が転写調節とシグナル伝達系に関わるのである (図 2)。本稿ではふれなかったが、細胞内受容体に関わっている系は、親水性リガンドの膜受容体が制御するシグナル伝達系とも相互作用している。

第 1 回から今回までで、個々の細胞が、様々な情報をどう統合して、細胞社会の中の一員として適切に振る舞っているか理解することを目指したが、まだ道半ばの感が強い。しかし、これ以上踏み込もうとすると、たいへん複雑な話になる (学生には敬遠されていた) ので、この程度にすることをお許しいただきたい。

註

- 1) 脂溶性情報分子にはステロイドホルモン、甲状腺ホルモン、ビタミン D、レチノイン酸などがある (第 4 回参照)。疎水性、すなわち水に溶けにくいいため、産生細胞から血中に放出されると、血中のタンパク質 (ホルモン結合タンパク質やアルブミンなど) と可逆的に結合して輸送され、標的細胞の近くで解離して拡散により細胞内に入り受容体に結合する。情報分子と受容体との親和性が、血中のタンパク質との間のそれより 10 倍以上大きいので、解離した情報分子の多くが、受容体をもつ標的細胞内にとどまり、作用を現すのである。
- 2) 遺伝子の発現という言葉は、広義には転写 (遺伝子 DNA からの mRNA の合成)、翻訳 (mRNA 上の遺伝情報に基づくタンパク質の合成) および機能の発現までを含むが、狭義には転写だけ、あるいは転写と翻訳を指す。

- 3) 後述するように、脂溶性情報分子をリガンドとする受容体は、リガンドと結合していない遊離状態では、細胞膜上あるいは細胞質中にあるものと、核内にあるものがある。すべての受容体が、常に核内に分布しているわけではないので、本連載では細胞内受容体という用語を用いている。
- 4) タンパク質は、アミノ酸残基の COOH 側が次に来るアミノ酸残基の NH₂ と縮合してペプチド結合を形成することを繰り返すことで生合成されるので、最初のアミノ酸残基の NH₂ と最後のアミノ酸残基の COOH は、ペプチド結合に使われない。そこで、タンパク質やペプチドの先頭を N 末端、終端を C 末端と呼び、その構造やアミノ酸配列は N 末端側から表記する。(遺伝子の構造や塩基配列も同様な理由で、5' 端から表記されている。)
- 5) ジンク (Zn) フィンガー構造：亜鉛 (Zn) が結合している転写調節因子 (下図)。ステロイドホルモン受容体の DNA 結合ドメイン中には 4 個のシステイン残基 (C) に 1 個の Zn²⁺ が結合している配列が 2 カ所あり、N 末端側にあるものは P ボックス、C 末端側にあるものは D ボックスと呼ばれている。そのいずれもで、Zn²⁺ に結合している C の間のアミノ酸残基がループを作り、指状に突き出している。P ボックスは DNA 上の応答配列を認識して結合し、D ボックスはその結合を強固にしている。

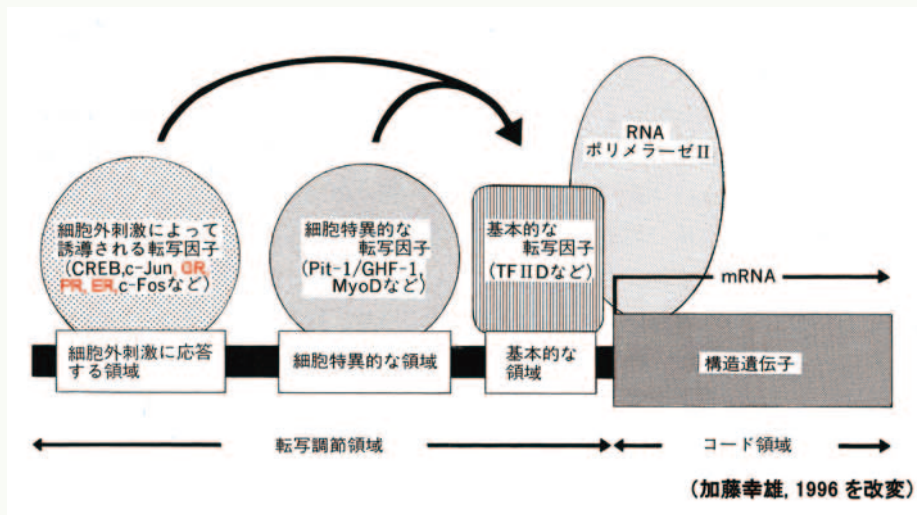


- 6) ホルモン応答配列：遺伝子には、発現の調節に関わる転写調節領域と、タンパク質のアミノ酸配列をコードしているコード領域がある (下図)。コード領域のすぐ上流 (5' 側) の転写調節領域には、mRNA を合成する酵素 (RNA ポリメラーゼ II) が結合し転写を開始する基本的な領域、さらにその上流には、ステロイドホルモン受容体などの転写調節因子が特異的に結合する制御配列 (シスエレメント) が並ぶ領域がある。転写調節因子である細胞内受容体は、制御配列の 1 つであるホルモン応答配列を認識して特異的に結合して、転写レベルの調節 (促進も抑制もある) に関わる。なお、ステロイドホルモン受容体は、対称的な立体構造のホモ二量体を形成して DNA に結合するので、応答配列は次に示すように 2 本鎖 DNA 上で向き合う対称的な回文構造を持つ。

GR, MR, PR, AR 5' AGAACAnnnTGTTCT (nはA, T, G, Cのいずれか)
3' TCTTGTnnnACAAGA

ER 5' AGGTCAnnnTGACCT
3' TCCAGTnnnACTGGA

一方, TR, RAR, VDRのようにRXRとヘテロ二量体を形成する受容体の応答配列は, AGGTCA_(3n~5n)_AGGTCAという反復配列になっている.



- 7) ナメクジウオやホヤなどの無脊椎動物型の脊索動物から脊椎動物への進化の過程で, ゲノム全体 (全ゲノム) の重複が2回起こったとされている. 硬骨魚類では, それに加えて3回目の全ゲノムの重複があったという.
- 8) タンパク質はいろいろな形で細胞膜と関わる. その中には, 疎水性アミノ酸残基が多い領域を用いて, 膜にはまり込んでいる, あるいは膜を貫通しているものがある. このようなものを膜内在性タンパク質と言っている.

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)

安東宏徳: 転写調節の分子機構. (日本比較内分泌学会編: ホルモンの分子生物学序説) 学会出版センター (1996)

加藤幸雄: 基本的な制御配列と転写調節因子群. (日本比較内分泌学会編: ホルモンの分子生

物学序説) 学会出版センター (1996)

Kovacs W.J., Ojeda S.R (eds): Textbook of Endocrine Physiology (6th Ed). Oxford Univ. Press (2011)

Schmidt B.M.W., Gerdes D., Feuring M. et al.: Rapid, nongenomic steroid actions: a new age? Front Neuroendocrinol 21: 57-94 (2000)

Sladek F.M.: What are nuclear receptor ligands? Mol Cell Endocrinol 334: 3-13 (2011)

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