

Gタンパク質共役型受容体間の相互作用による シナプス伝達の制御



若 者

上 窪 裕 二*

Bi-directional regulation of synaptic transmission
through inter-GPCR interplay

Key Words : G-protein-coupled receptor, synaptic plasticity

1. はじめに

本誌に執筆の機会を頂くにあたり、この場をお借りして私の研究について紹介させて頂こうと思う。私は大阪大学大学院生命機能研究科に入学し、小倉明彦教授（大阪大・院・生命機能）と狩野方伸教授（東京大・院・医）のご指導の下で中枢神経の神経伝達をテーマとして研究を進めてきた。本稿では博士論文研究から現在まで取り組んでいるGタンパク質共役型受容体（GPCR）同士の相互作用が神経機能に与える作用について概説したい。生命科学を専門とされていない読者の方にはとっつきにくい話題かもしれないが、お付き合い頂ければと思う。

2. 細胞と GPCR

細胞は生物の構造および機能的な単位であり、動物細胞の内外は細胞膜という脂質二重層構造によって隔てられている。細胞膜を構成するリン脂質は、疎水基と親水基を持つ分子である。そのため、生体内の様な極性を持つ液体の中では、疎水基を内側にする形で脂質二重膜を形成する（図1）。細胞膜は細胞の内外を隔てているだけの構造体ではなく、特定の分子を透過させるチャネルや輸送体、細胞外の刺激を受け取る受容体などが埋め込まれている。受容体とはホルモン、神経伝達物質、および栄養因子などの特定の物質（リガンド）と結合し細胞内の反

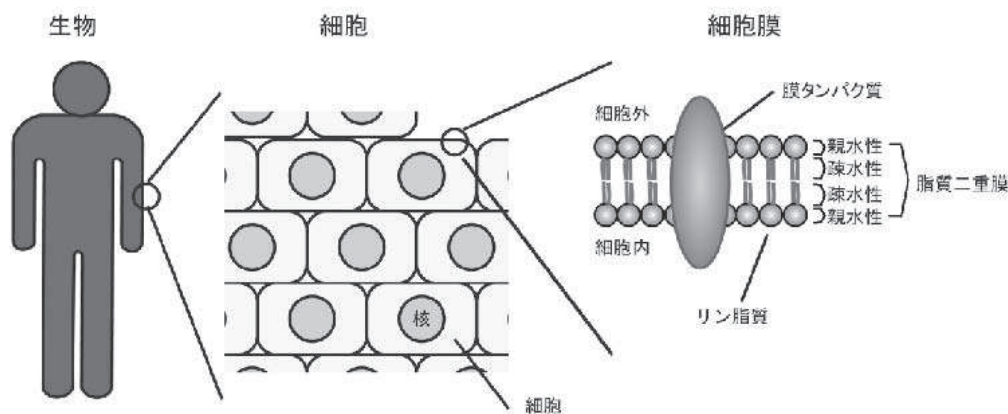


図1 細胞と細胞膜



* Yuji KAMIKUBO

1979年8月生
大阪大学大学院 生命機能研究科修了
(2008年)
現在、順天堂大学 医学部 薬理学講座
助教 博士(理学) 神経生理・薬理学
TEL : 03-5802-1035
FAX : 03-5802-0419
E-mail : ykamiku@juntendo.ac.jp

応を惹起するタンパク質である。受容体は細胞内応答の開始の仕方によって様々なタイプに分類され、同じリガンドに対しても複数種の受容体が存在することは珍しくない。リガンドの結合によって活性化し、イオンを透過させるものをイオンチャネル型受容体と呼ぶ。どのイオンを透過させるかはイオンチャネルの特性によって異なる。一方、細胞内シグナル伝達に三量体Gタンパク質というタンパク質複合体を介するものをGPCRと呼ぶ。GPCRは細胞膜

を7回貫通する共通構造を持ち、細胞外部分にはリガンドと結合する部位、細胞内領域には三量体Gタンパク質と結合する部位を持つ。GPCRはリガンドと結合し活性化すると立体構造が変化し、結合している三量体Gタンパク質を活性化して細胞内にシグナルを伝える(図2)。GPCRと結合する三量体Gタンパク質は大きく分けて3種類に分類され、それぞれ異なった細胞応答を引き起こす(1)。三量体Gタンパク質以降のシグナル伝達は多岐に亘るが、教科書レベルにおいては[リガンド]-[受容体]-[三量体Gタンパク質シグナル]の関係は直線的に表現される事が多い。しかしながら、近年、別種のGPCR同士が受容体レベルで相互作用する事が示されている。例えば、アドレナリン受容体とオピオイド受容体が相互作用しあい、シグナル伝達を制御することが知られている。この様なGPCR同士の相互作用は多くの受容体で報告されており、創薬のターゲットとして注目されている(2)。

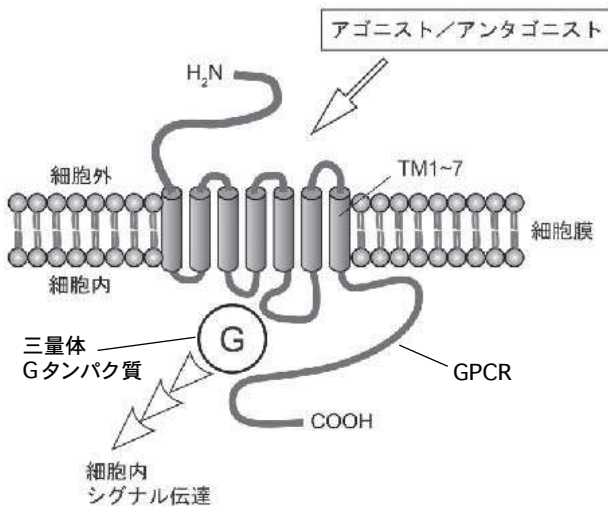


図2 Gタンパク質共役型受容体 (GPCR)

3. 神経伝達とGPCR

脳は情報処理と情報伝達に特化した細胞である神経細胞を素子とする巨大なネットワークである。神経細胞内における情報伝達は、電気的な信号によって伝達される。神経細胞間の情報伝達はシナプスと呼ばれる場で行われる。シナプスでの神経情報の伝達は化学物質(神経伝達物質)を介した化学シナプスと、電気的な信号を伝える電気シナプスの2つに大別される。中枢神経系においては化学シナプスが

一般的であり、電気シナプスはごく限られている。化学シナプスではシグナルの送り手(プレシナプス)と受け手(ポストシナプス)が、ごく狭い隙間(シナプス間隙)を空けて向かいあっている。神経伝達物質はプレシナプスにあるシナプス小胞という膜構造体に隔離・貯蔵されている。プレシナプスに電気シグナルが到達すると、神経伝達物質がシナプス小胞からシナプス間隙へと放出される。放出されシナプス間隙を拡散した神経伝達物質がポストシナプスの受容体に結合する事で、シナプス後部の神経細胞へと情報が伝達される(図3)。シナプス間での情報伝達の効率是一定ではなく、活動履歴などに応じて変化する。この様な変化をシナプス可塑性といい、記憶や学習に重要な役割を果たすと考えられている。記憶にはその保持時間が数秒から数分程度の短期記憶と数時間以上保持される長期記憶(数時間から数日の記憶と数年から一生涯続く記憶は別物であるかもしれない)がある。それと対応するように、シナプス可塑性にも持続時間が数分以下の短期可塑性と数十分以上続く長期可塑性が存在することが知られている。シナプス可塑性と記憶については、小倉明彦博士と富永恵子博士の共著である「記憶の細胞生物学」(朝倉出版)に詳しい。

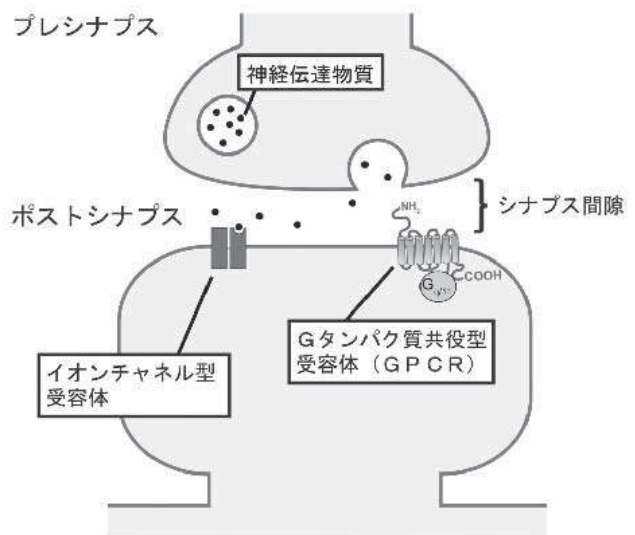


図3 シナプス

神経伝達物質は神経細胞を興奮させ活動させる興奮性伝達物質と神経の活動を抑制する抑制性伝達物質の2つに大別することができる。中枢神経系は興奮性の伝達物質として主にグルタミン酸を用い、抑

制性の伝達物質として主にガンマ・アミノ酪酸 (GABA) を用いている。グルタミン酸および GABA の受容体には、それぞれイオンチャンネル型と GPCR 型の両方が存在する。一方でドパミンやアドレナリンといった神経伝達物質の受容体は GPCR 型しか発見されていない。中枢神経系の神経細胞には様々な GPCR を発現しているが、シナプス伝達や神経の興奮性を調節していることが多く、様々な疾患に関与している。

4. GPCR 相互作用とシナプス伝達の制御

神経細胞に発現する GPCR において、異種の GPCR 同士の相互作用が報告されているが、その生理的な意義が未解明のものも多い。私たちは GPCR 相互作用によるシナプス伝達の制御に注目し、研究を進めてきた。興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸をリガンドとする GPCR である代謝型グルタミン酸受容体 (metabotropic glutamate receptor; mGluR) は、シナプス可塑性を含めたシナプスの機能調節に関与し、統合失調症をはじめとする様々な精神疾患の治療薬標的として注目されている。mGluR は mGluR1 ~ mGluR8 までの 8 種類がこれまでに見つかり、機能などから 3 つのグループ (I, II, III) に分類される。グループ I に属する mGluR1 と mGluR5 はグルタミン酸を伝達物質とするシナプスのポストシナプス側に多く発現しており、その活性化はシナプス可塑性の誘導に深く関与している。私たちのグループは小脳のシナプス可塑性の誘導に関与する mGluR1 と他の GPCR の相互作用に注目し研究を進めてきた。その結果、mGluR1 は GABA をリガンドとする GPCR である GABA_B 受容体およびアデノシンをリガンドとする GPCR であるアデノシン A1 受容体と相互作用し、GABA_B 受容体またはアデノシン A1 受容体の活性化が mGluR1 シグナル伝達を増強または抑制することを明らかにした。さらに私たちは、この GPCR 相互作用による mGluR1 シグナル伝達を増強または抑制は mGluR1 のシグナル伝達依存的なシナプス可塑性の誘導を増強または抑制することを示した (3)。異種の GPCR 同士がヘテロ複合体を形成する例は mGluR1 以外にもドパミン受容体、アドレナリン受容体、オピオイド受容体などで報告されている。これらの GPCR は様々な疾患と関係しており、GPCR のヘテロ複合

体形成とシグナル伝達の制御は今後創薬のターゲットとなると考えられ、注目されている。

5. 最後に

私は上記のような神経系における GPCR の相互作用以外に、神経組織を長期間培養する系を用いて、アルツハイマー病と関わりの深いアミロイド β の産生機構にも注目し研究を進めている。研究結果については別の機会に執筆させて頂ければと思う。

最後に、私が所属している日本生理学会の若手の会の活動を紹介させて頂きたい。日本生理学会若手の会は生理学を志す若手研究者、大学院生、学部学生の集まりで、メーリング・リストには 500 名近くの登録者がいる。運営は生理学会の下部組織である若手の会運営委員会が行っており、私はその運営委員長を務めている。若手の会ではサマースクールと生理学若手研究者フォーラムを夏に開催し、年度末の日本生理学会大会ではシンポジウムを開催している。第 90 回大会 (船堀) では研究のアウトソーシングをテーマとして開催した (4)。第 91 回大会 (鹿児島) ではプレゼンテーション・スキルをテーマとしたシンポジウムを開催する予定である。若手の会ではアウトリーチ活動の一環として一般の方向けのサイエンス・カフェを開催している。ここ数年は芸術と科学をテーマとして取り上げて東京近郊で開催している (Web サイト; <http://youngphys.tobihiro.jp/>)。運営委員の多くが関東に居ることから活動は東京近郊が中心になってしまっている。個人的には大阪大学や近郊の大学を中心として、生理学会若手の会・関西支部ができれば活動の幅が広がると考えているが、本稿の執筆時点では大阪大学所属の運営委員はゼロであり、実現には程遠いが現状である。若手の会の活動に興味のある方は、上窪までご連絡を!!

参考文献

- 1) Kamikubo Y, Shimizu H, *Clinical Neuroscience*, 2013; 31; 134-135
- 2) Prinster SC, Hague C, Hall RA, *Pharmacol Rev*. 2005; 57: 289-98.
- 3) Kamikubo Y, Tabata T, Kakizawa S et al., *J Physiol*. 2007; 585: 549-63.
- 4) 上窪裕二, *実験医学*, 2013, 2306-2306