

---

---

## シンポジウム

---

---

### レセプターとその臨床

Receptor Diseases

第 443 回新潟医学会

日時 昭和63年11月19日（土）午後2時から

会場 新潟大学医学部研究棟第Ⅱ講義室

司会 今井昭一教授（薬理学）

演者 吉田 豊（薬理学）、永井博子（水原郷病院）、川井田孝（第一内科）、高沢哲也（第一内科）、富樫俊二（精神科）、安達 勇（国立がんセンター）

発言者 小池輝明（第二外科）、小柳清光（脳研究所脳疾患標本センター）

司会 それでは、シンポジウム「レセプターとその臨床」を始めたいと思います。このシンポジウムでは、最初に基礎の方から、薬理の吉田先生に introduction 的な意味も含めて、「レセプター機能と構造」ということで20分話をして頂き、その後、臨床の方から、レセプターの関連の疾患についての御紹介を4件、1人15分で話をして頂いた上で、最後に、国立がんセンターの安達先生に「性ホルモンレセプターと癌のホルモン療法」ということで、20分お話し頂くという予定になっております。それぞれの演者の御発表の後で、その御発表に直接関係

した御質問は多少、御受けしようと思いますが、プログラムの通りに進行しますと、最後に大体20分くらいは時間がとれるのではないかと思います。そこでまた総合討論ができればと思っておりますのでよろしくお願ひします。さっそく、基礎；「レセプターの機能と構造」の発表に入ります。この方面の最近の進歩は目覚ましいものがある訳ですが、その辺について紹介をして頂き、どうい所で病気が発生する可能性があるかということについて見通しをつけることができれば、と思います。それでは薬理の吉田先生。

## 1) レセプターの機能と構造

新潟大学医学部薬理学教室 (主任: 今井昭一教授)

吉田 豊

## Structure and Function of Receptors

Yutaka YOSHIDA

*Department of Pharmacology, Niigata University School of Medicine**(Director: Prof. Shoichi IMAI)*

Newly developed techniques for preparation of monoclonal antibodies and cloning of recombinant DNA have contributed very much to expansion of our knowledge about the molecular nature of receptors. Recent studies on the mechanisms of transmembrane signalling pathways indicate that many hormone and neurotransmitter receptors are coupled to a limited number of intracellular signal-transduction systems, in which a family of GTP-binding proteins, originally termed "G" or "N" proteins, serves as transducers to couple receptor-generated signals to many effector systems including phosphatidyl inositol turnover and ion channels as well as adenylate cyclase. Along with these new findings in receptorology, new insights into the pathogenesis of receptor diseases emerged. In this brief communication, I attempted to review recent progress in this field in relation to the pathogenesis of the receptor diseases.

---

Key words: receptors, molecular structure of receptors, receptor internalization,

GTP-binding proteins, intracellular signal transduction systems

レセプター, レセプターの分子構造, レセプターの細胞内陥入, GTP 結合蛋白質, 細胞内情報伝達系

レセプター病は、狭義にはレセプター自身の異常に基づく疾患と定義されるべきである。しかし、近年のレセプターとその情報伝達機構に関する研究の進展は著しく、レセプターそのものの異常以外にもレセプター以降の情報伝達系に異常が存在する疾患の解明が進んできた。本小論では、基礎的な立場から、レセプター病の発症に重要と考えられるレセプターの分子構造、細胞内動態、レセプター以降の細胞内情報伝達機構について、最近の研究の現状を概説することを試みるが、詳細については他の

総説<sup>1)-3)</sup>を参照されたい。

## 1. レセプターの分子構造

Ehrlich や Langley によって約90年前に提唱されたレセプター概念は、近年になって、特異性の高いリガンドの開発やモノクローナル抗体の利用などによりレセプター分子の精製が可能になり、さらに、最近の遺伝子工学的方法の適応により、アミノ酸配列のみならず三次、四次構造までが推定可能になり、分子レベルでその構造と機能を論じることができるようになった。現在、全一

---

Reprint requests to: Yutaka YOSHIDA,  
Department of Pharmacology, Niigata  
University School of Medicine, No. 757,  
Asahimachi-dori 1, Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1-757  
新潟大学医学部薬理学教室

吉田 豊

次構造が決定されているレセプターには、ニコチン性アセチルコリンレセプター、 $\beta$ アドレノセプター、ロドプシン、インスリンレセプター、EGFレセプター、LDLレセプター、トランスフェリンレセプターなどの細胞膜に存在するレセプターの他にも、細胞質に存在するいくつかのステロイドレセプターが含まれる。本項ではこのうち、重症筋無力症との関連で重要なニコチン性アセチルコリンレセプターと、構造上互いに類似性が高く、分子進化論的にも、また後述するレセプター以後の情報伝達系との関連においても興味深い、 $\beta$ アドレノセプター、ムスカリン性アセチルコリンレセプター、ロドプシンを取り上げ概説する。

### 1・1 ニコチン性アセチルコリンレセプター (nAChR)

nAChRはレセプターそのものがNaチャンネルであるという点で、エフェクターとの間にトランスジューサーが介在する他の多くのレセプターとは異なる特殊なレセプターと考えられるが、現在その分子的性質が最も詳しく解明されているレセプターであるばかりではなく、最もよく研究されている膜蛋白質でもある<sup>4)5)</sup>。nAChRは4種の糖蛋白質から構成される5量体( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ )であり、それぞれの一次構造が決定されている。各サブユニットは相互に高い類似性を持ち、また動物種間においても相溶性が高い。アミノ酸配列及び選択的加水分解、抗体との結合性、電子顕微鏡による観察などから、膜内における存在形態に関してもいくつかのモデルが提出されている。 $\alpha$ サブユニット上には1個のACh結合部位が存在するが、同じサブユニット上に極めて抗原性の強い主要抗原領域(MIR)と呼ばれる構造が存在することが知られており、自己免疫疾患である重症筋無力症の発症機序との関連で注目されている。

### 1・2 $\beta$ アドレノセプター、ムスカリン性アセチルコリンレセプター、ロドプシンの分子構造

後述する細胞内情報伝達系の1つであるアデニレートサイクラーゼ系のトランスジューサーとして発見されたGTP結合蛋白質(G蛋白質、N蛋白質とも呼ばれる)は、その後の研究により、他の細胞内情報伝達系においてもトランスジューサーとして機能しており、phospholipase Cやイオンチャンネル( $K^+$ チャンネルや $Ca^{2+}$ チャンネル)などのエフェクターと共役していることが明らかにされた。これまでにいくつかのGTP結合蛋白質が発見されており、ADP-ribosyl化により、夫々、GTP結合蛋白質の活性を促進又は抑制することが知られているコレラ毒素や百日咳毒素の基質となるかどうか

の違いと、共役するエフェクターの相違により分類されているが、これらの蛋白質は互いに一次構造の相溶性が高いことが示されている<sup>6)</sup>。一方、細胞膜に存在する多くのレセプターは、後述するように、アデニレートサイクラーゼ系やイノシトールホスホリビド代謝系を共通の細胞内情報伝達系として利用しているが、これらの主要な情報伝達系において、GTP結合蛋白質がトランスジューサーとして利用されているという事実は、多くのレセプターにおいてGTP結合蛋白質と相互作用する共通の構造が存在することを示唆する。最近、遺伝子工学的方法により、GTP結合蛋白質をトランスジューサーとしている $\beta$ アドレノセプター、ムスカリン性アセチルコリンレセプター、ロドプシンの全一次構造が明らかになったが、いずれも一本のポリペプチド鎖からなり、アミノ酸配列の相溶性も高く、推定される膜内における存在形態もよく似ていることなどは上記の仮説を支持する結果である。

## 2. レセプターの細胞内動態

レセプターの存在量は、他の細胞構成成分と同様に細胞内における生合成と分解の速度のバランスで決定されている。レセプターの細胞内動態とその制御機構は細胞の刺激応答性を決定する上で重要であり、その異常がレセプター病の発症機序に関与する例も多く知られている。本項では、最近急速に解析の進んだ細胞膜に存在するレセプターの細胞内動態について簡単に解説する。

レセプターの生合成過程は、他の膜糖蛋白質と同様であり、核で合成され加工されて成熟したmRNAは、細胞質において小胞体に結合したりリソソーム(粗面小胞体)でペプチドに翻訳されると同時に小胞体内に移行する。ここで糖質を添加されたペプチドは、輸送小胞または移行型粗面小胞体により、ゴルジ装置に輸送されて、さらに加工(高次構造の形成、糖鎖の修飾)を受けた後、ゴルジ装置から形成される分泌顆粒膜さらに微小管を経て細胞膜にエネルギー依存性に運ばれる。

一方、分解過程はエンドサイトーシスにより開始される。細胞内に陥入(internalization)することにより小胞となった細胞膜は互いに融合して大きな空胞(receptosomeあるいはendosomeと呼ばれる)となり、一部はリソソームと融合して分解され、一部は再び細胞膜と融合して再利用される(再循環)。重症筋無力症は、nAChRに対する自己抗体によりレセプターの崩壊が促進されることが主因とされており、この分解過程の機構を考える上で興味深い。また、LDLレセプターやトランスフェリンレセプターは、このエンドサイトーシスに

よるレセプターとリガンドの細胞内取り込みを利用して、コレステロールや鉄を細胞内に輸送することを主な目的としているレセプターであり、家族性高コレステロール血症の一部に LDL レセプターの細胞内陥入過程に異常があることが報告されている。

レセプターの脱感作と呼ばれる現象は、膜表面レセプター数の減少 (down regulation) で説明されており、この原因として、上に述べたレセプターの細胞内陥入の促進が考えられている。脱感作は同種のアゴニストにのみ応答性の低下する場合と、異種のアゴニストに対しても応答性が低下する場合が知られているが、前者はある種のアゴニストに対するレセプターのみが減少することにより、後者は他のレセプターにも共通な GTP 結合蛋白質やアデニレートサイクラーゼなどが同時に細胞内に陥入するという事で説明されている。

### 3. 細胞内情報伝達系

これまでに多くの種類のレセプターの存在が知られ、今後も新たなレセプターの発見が続くと考えられるが、これらのレセプターと共役する細胞内情報伝達系は意外なほど少なく、表 1 に示した 5 種類程度しか知られていない。(1)~(3) の情報伝達系は多くのレセプターが共役できる一般的な機構であり、多くの細胞はこのうち 2 つないしは 3 つの組み合わせにより調節された応答を行なうと考えられる。(4) はニコチン性アセチルコリンレセプターの様に、レセプターそのものがイオンチャンネルである系であり、やや特殊なレセプターに属する。(5) は蛋白質のチロシン残基のリン酸化が関与する系であり、最近、この系を介して作用すると考えられている種々の成長因子のレセプターおよびレセプター以降の情

報伝達系に、がん遺伝子の産物が関与していることが明らかになり、現在活発な研究の対象となっている分野である。

表 1 の (1) と (2) の系は最も詳細に研究されている情報伝達系であり、(1) には促進性 GTP 結合蛋白質 (Gs) が、(2) には抑制性 GTP 結合蛋白質 (Gi) がトランスジューサーとして共役して、それぞれエフェクターであるアデニレートサイクラーゼの活性化と抑制を行うことが明らかにされている。詳細については他の総説<sup>7)</sup>を参照して頂くが、重要な点は、(1) と (2) の系は互いに独立した系ではなく、相互に連携して適度に調節された情報を細胞内に伝えていると考えられることである。最近、GTP 結合蛋白質に多くの種類が存在することが発見され、アデニレートサイクラーゼ系ばかりでなく、次にのべるイノシトールホスホリビド代謝系のエフェクターである phospholipase C や、K<sup>+</sup>チャンネルなどのイオンチャンネルとも共役していることが見出されたことについては既に述べた。

(3) の系では、エフェクターとして phospholipase C が共役しており、レセプター刺激により phosphatidylinositol, 4, 5-P<sub>2</sub> が分解され、2 次メッセンジャーとして inositol, 1, 4, 5-P<sub>3</sub> (IP<sub>3</sub>) と diacylglycerol (DG) が生成する。IP<sub>3</sub> は細胞内 Ca<sup>2+</sup> 貯蔵部位から Ca<sup>2+</sup> を細胞質に放出させ、DG は C キナーゼを活性化し、上昇した Ca<sup>2+</sup> 濃度と C キナーゼの作用により細胞が応答することになる。この系を難解にしているのは、Ca<sup>2+</sup> と C キナーゼのみでは情報伝達系は完結せず、この後に、細胞外からの Ca<sup>2+</sup> 流入、phospholipase A<sub>2</sub> の活性化によるアラキドン酸カスケード、cyclic GMP 系の発

表 1 細胞内情報伝達系の分類 (文献<sup>1)</sup>より改変)

情報伝達系	代表的レセプター
(1) アデニレートサイクラーゼ促進系	$\beta$ -アドレナリン ( $\beta_1, \beta_2$ ), ドーパミン (D <sub>1</sub> ), セロトニン 5-HT <sub>1</sub> ), ヒスタミン (H <sub>2</sub> ), プロスタグランジン (E <sub>1</sub> E <sub>2</sub> , PG <sub>12</sub> ), 多くのペプチドホルモン, アデノシン (A <sub>1</sub> ), バソプレッシン (V <sub>2</sub> )
(2) アデニレートサイクラーゼ抑制系	$\alpha_2$ -アドレナリン, ムスカリン, ドーパミン (D <sub>2</sub> ), GABA <sub>B</sub> , オピエート, アデノシン (A <sub>2</sub> ), プロスタグランジン (PGE <sub>1</sub> ) トロンピン, ソマトスタチン
(3) イノシトールリン脂質代謝回転系 —Ca <sup>2+</sup> 動員系—	$\alpha_1$ -アドレナリン, ムスカリン, セロトニン (5-HT <sub>2</sub> ), ヒスタミン (H <sub>1</sub> ), ソマトスタチン, バソプレッシン (V <sub>1</sub> ), トロンピン, PAF, その他多くのオータコイド
(4) イオンチャンネル直結系	ニコチン, GABA <sub>A</sub>
(5) チロシンキナーゼ系	インシュリン, 成長因子

動などが引き続いて起こることである。さらに、(1) と (2) のアデニレートサイクラゼ系がこの系と連携することが知られており、ますます複雑な様相を呈することになる<sup>8)-10)</sup>。この系が引き起こす生理反応は、平滑筋収縮、分泌、細胞の増殖などであるが、発がん機構への関与も注目されており、発がんプロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) が C-キナーゼを活性化することが知られている。

#### 4. おわりに

以上、レセプター病の発症に重要と考えられる点を中心に、レセプターの構造と機能について、最近の研究の現状を概説した。ホルモン不応症との関連で重要なステロイドレセプターについても最近の進展はめざましいものがあり注目されているが、紙面の都合で割愛した。総説<sup>11)12)</sup>を参照されたい。また、最近、cyclic GMP を 2 次メッセンジャーとする系についても、特に網膜視細胞や血管平滑筋で解明が進んでいるが<sup>13)</sup>、ここでは触れなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) 宇井理生: 生体における情報の受容と伝達. 現代化学, 増刊 4: 1~27, 1985.
- 2) 宮本英七: 情報の受容と作用発現. 蛋白質核酸酵素, 31: 1690~1700, 1986.
- 3) 藤井達三, 寺田 弘, 野村靖幸, 著: 薬物作用と生体膜. 南江堂, 1987.
- 4) 杉山博之: アセチルコリン受容体. 現代化学, 増刊 4: 88~97, 1985.
- 5) 葛西道生: アセチルコリン受容体の活性と分子構造. 実験医学, 4: 17~20, 1986.
- 6) Graziano, M.P. and Gilman, A.G.: Guanine nucleotide-binding regulatory proteins; Mediators of transmembrane signaling. Trends Pharmacol. Sci., 8: 478~481, 1987.
- 7) 堅田利明, 宇井理生: アデニレートサイクラゼ系. 現代化学, 増刊 4: 28~47, 1985.
- 8) 竹縄忠臣: 情報受容伝達におけるイノシトールリン脂質代謝の役割. 現代化学, 増刊 4: 48~66, 1985.
- 9) Berridge, M.J.: Inositol triphosphate and diacylglycerol. Two interacting second messengers. Ann. Rev. Biochem., 56: 159~193, 1987.
- 10) Nishizuka, Y.: The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. Nature, 334: 661~665, 1988.
- 11) 田中弘文, 須田立雄: ステロイドホルモン受容体—最近の話題から, 現代化学, 増刊 4: 138~151, 1985.
- 12) 佐藤文三: ステロイドレセプター. 代謝, 25: 336~340, 1988.
- 13) Waldman, S.A. and Murad, F.: Cyclic GMP synthesis and function. Pharmacol. Rev., 39: 163~196, 1987.

司会 どうもありがとうございました。吉田先生には、レセプターから最後のレスポンスに到る、シグナルトランスダクションの機構も含めて最近の知見について話して頂きました。今の発表に関連して、何か特に聞いておきたいというようなことがありましたら、1, 2 質問を御受けする時間はあるかと思いますが、いかがですが。……. 特にないようでしたら、ちょっと時間が経っているようですので臨床の方の話に入りたいと思います。実はこのシンポジウムはもともと第一内科の柴田教授が企画されたものでありまして、特に臨床の演者に関しましては、すべて柴田教授が企画されたものですが、今日は柴田教授、他に御用事がおありということで、私が司会をすることになりました。正直言って私は、こういう方面にあまり詳しくありませんので、十分な司会ができるかどうかわかりませんが、よろしくお願い致します。それではまず最初に、水原郷病院の永井先生に「Myasthenia gravis とアセチルコリンレセプター」についてお話を頂きます。