

Gタンパク共役型受容体 (GPCR) と Receptor Transactivation

吉 井 莊 哲

キーワード: GPCR, transactivation, EGF, ErbB, EGF-R

これまで、細胞膜を7回貫通する受容体: Gタンパク共役型受容体 (GPCR) にアゴニストが結合すると、そのシグナルはGタンパク質を介して細胞内エフェクター分子へと伝達されるという基本的な概念が確立し、この作用様式がホルモン作用、神経伝達、さらに細胞の生存あるいは増殖・分化などの広範な細胞機能の発現に介在することが明らかにされてきた。現在までに数多くのGPCRの遺伝子解析が進み、ヒトにおけるGPCRの総数は約900に及ぶとされているが、これはゲノムにコードされるタンパク質の実に1%以上を占めるものである。Gタンパク質とは分子量の大きい順に $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ と呼ばれるサブユニットからなるヘテロ三量体であるが、GPCRの全てはこの α ヘリックスが膜を7回貫通するという共通のトポロジーを持ち、アミノ酸配列の相同性もこの膜貫通コア領域において最も高い。GPCRの古典的な活性化プロセスは、特異的なアゴニスト (リガンド) が受容体の細胞外領域に結合し、N末端基から数えて第7膜貫通 α ヘリックスの回転とそれに隣接する第3膜貫通 α ヘリックスの移動からなるコンフォメーション変化によって、細胞内第2・第3ループがGタンパク質と結合することでなされたと考えられてきた。

生体内に広く分布し、様々な生理活性を有するGPCR群は、その発見以降多くの科学者によって研

究の対象とされ、近年受容体シグナル伝達の調節因子として一群のRGS (regulator of G protein signaling) ファミリーが発見されるなど、様々な報告を経て徐々にその構造・機能が解明されつつある。

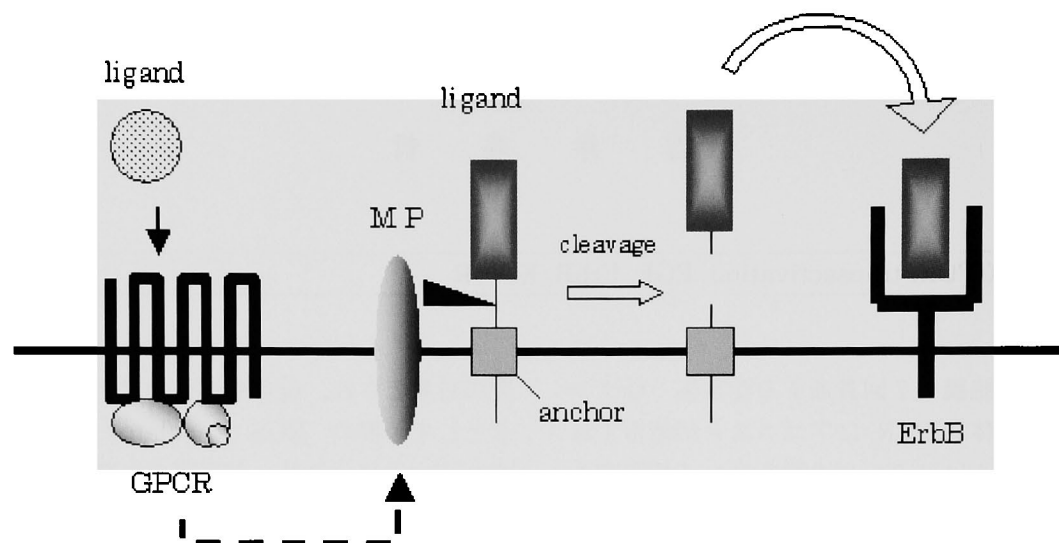
現在こうしたGPCR研究の最前線で注目されているのが、GPCRの活性化に引き続いて起こるチロシンキナーゼ内蔵型増殖因子受容体の活性化で、これは“receptor transactivation”と呼ばれている。

GPCRの活性化は、前述のように特異的なアゴニスト (リガンド) の受容体への結合によって起こり、その刺激は様々なシグナル伝達系を介して細胞内エフェクターの活性化を惹起すると考えられてきた。ところが、1996年、GPCR刺激によって (アゴニストであるEGFの非存在下でも) EGF-R (epidermal growth factor-receptor) が活性化されることが証明され¹⁾、以後GPCRからEGF-Rへのクロストークが存在することが示唆されるようになった。

EGFの受容体はチロシンキナーゼ内蔵型 (タイプ1) で、ErbB1~4のサブタイプを持つ。それらのアゴニスト (リガンド) は、細胞膜表面上に投錨された状態で存在し、メタロプロテイナーゼによってそのアンカーを切断されることで可溶化され、活性型の増殖因子として受容体に結合する。GPCRのシグナル伝達経路の一つは、このメタロプロテイナーゼの作用発現に関係し、それを制御しているというのである。(図1)

GPCRの活性化からメタロプロテイナーゼの作用発現に至るまでのシグナル伝達系は細胞種によって異なっており、PKAやPKC経路を介するもの、MAPkinase経路を介するものなどが報告されてい

(図1)



(表1)

GPCR	ErbB ligand precursors	Candidate metalloproteinase	
PGE ₂ -R	TGF- α	TACE	3)
PAF-R	HB-EGF	MMP	4)
GPR30	HB-EGF	MMP	5)
AT II-R	HB-EGF	MMP	6)
α (2A) adrenagic-R		MMP	7)
GPCR	HB-EGF	ADAM12 KUZ/ADAM10	8) 9)

る。現在までに Transactivation を誘導することが明らかにされた GPCR と下流のメタロプロテイナーゼには (表1) に示すものなどがあるが、今後さらにその種類は増えるものと予想される。また、EGF-R 以外のチロシンキナーゼ型受容体への transactivation も報告されつつある²⁾。

EGF 受容体活性化による作用は多岐に及ぶが、とりわけ細胞増殖の促進は最も重大な機能であり、多くの研究者によって解析が進められてきた分野である。EGF 受容体の活性化に GPCR が密接に関与することは、正常及び癌細胞の増殖に対してこれまで考えられてきた以上に GPCR に対する刺激がより包括的な作用を及ぼす事を意味し、細胞内生物学の分

野において非常に意義深い知見であると言える。

文 献

- 1) Daub H, Weiss FU, Wallasch C and Ullrich A : Role of transactivation of the EGF receptor in signalling by G-protein-coupled receptors. *Nature* (1996) **379**, 557-60.
- 2) Schmidt P, Holsboer F and Spengler D : Beta(2)-adrenergic receptors potentiate glucocorticoid receptor transactivation via G protein beta gamma-subunits and the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Mol Endocrinol* (2001) **4**, 553-64.
- 3) Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D and Tarnawski AS : Prostaglandin E2 tran-

- sactivates EGF receptor : a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* (2002) **3**, 289–93.
- 4) Marques SA, Spandau DF, et al : The platelet-activating factor receptor activates the extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and induces proliferation of epidermal cells through an epidermal growth factor-receptor-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* (2002) **3**, 1026–35.
 - 5) Filardo EJ : Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-protein-coupled receptor, GPR30 : a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2002) **2**, 231–8.
 - 6) Kalmes A, Daum G and Clowes AW : EGFR transactivation in the regulation of SMC function. *Ann NY Acad Sci* (2001) **47**, 42–54.
 - 7) Lee FS, Rajagopal R and Chao MV : Distinctive features of Trk neurotrophin receptor transactivation by G protein-coupled receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* (2002) **1**, 11–7.
 - 8) Yan Y, Shirakabe K and Werb Z : The metalloprotease Kuzbanian (ADAM10) mediates the transactivation of EGF receptor by G protein-coupled receptors. *J Cell Biol* (2002) **158**, 221–6.
 - 9) Asakura M, Higashiyama S, et al : Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF : metalloproteinase inhibitors as a new therapy. *Nat Med* (2002) **1**, 35–40.