



Newsletter

2016
Oct
特別号

自治医科大学 地域医療オープンラボ

薬の効き目を左右する受容体内在化には、細胞外に ナトリウムイオンが必須である

分子薬理学部門の輿水崇鏡准教授、柏崎亜樹博士課程大学院生、谷口淳一講師らは、薬物やホルモンなどの受け皿として働く受容体が、刺激を受けて細胞膜から細胞内へ内在化する際に、ナトリウムイオンが必須であることを初めて見出しました。本研究成果は、ネイチャージャーナル姉妹誌 Scientific reports 誌に掲載されたので、輿水先生に研究の経緯と意義を伺いました。

Q1. 受容体内在化とは？

治療薬や生体内ホルモンの多くは、細胞表面に存在する受容体に結合し効果を発揮します。しかし、細胞膜表面でホルモンなどに刺激された受容体は、やがて細胞内に移動し（内在化）、それ以上の刺激を受けることから免れます。この受容体内在化の機構は、過剰な刺激から細胞を守るためには有効ですが、逆に薬物の治療効果を多く得た場合には、大きな障害となります。また、新しい薬を探す場合、受容体が内在化すると、試薬が細胞内の受容体には届かず、有効性を確認できなくなります。この様に受容体の内在化は、薬物の効果を減弱させる重要な因子です。これまでに、受容体の内在化を防ぎ薬の効果を持続させるための手段が検討されてきましたが、その成果は十分ではありませんでした。

Q2. 研究を進める上での特徴は？

これまでに臨床で使用されている医薬品の30%以上は、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）ファミリーに作用します。今回の研究ではこの受容体ファミリーに属するV1bバゾプレッシン受容体を用いて研究を進めました。下垂体後葉ホルモンバゾプレッシンは抗利尿ホルモンとして有名ですが、この効果は腎臓のV2タイプバゾプレッシン受容体を介して発揮されます。V2受容体の内在化については、遺伝的な尿崩症の原因となるなど、これまでに多くの研究成果が得られていました。その一方で、V1b受容体の内在化については不明な点が多く残っていました。V1b受容体は、下垂体前葉や膵β細胞、中枢神経に存在し、下垂体ホルモンの分泌、インスリン分泌や脳高次機能に関与します。私たちは最近、V1b受容体の細胞内局在について新たな知見を得ました。すなわち、V1b受容体は、細胞膜で外からのホルモン刺激を待ち受けるだけでなく、刺激が加えられていない状態でも一部は細胞内に留まっていることを発見しました。さらに、細胞膜で刺激されたV1b受容体は、非常に効率良く内在化するというユニークな性質を持つことを見出しました。よってV1b受容体は、受容体内在化の研究対象として非常に適していると考えられました。

Q3. 得られた知見の要点は？

V1b受容体の内在化を抑制する手段を探したところ、細胞外ナトリウムイオンを減少させると、V1b受容体の内在化は、ほぼ完全に抑制されることを発見しました。これまで、微小管の重合阻害薬や受容体結合蛋白質であるβアレステチンの機能を阻害することにより、V1b受容体の内在化は約1割程度抑制されるのみでした。細胞外液のナトリウムイオンは、受容体の内在化だけでなく、刺激薬の結合を阻害することも知られます。私達は、細胞外液のナトリウムイオンを減少させることにより、刺激薬に親和性が高く内在化しにくい状態でV1b受容体を発現させることに初めて成功しました。

Q4. 臨床で見られる低ナトリウム血症の際には、受容体内在化は抑制されているのでしょうか？

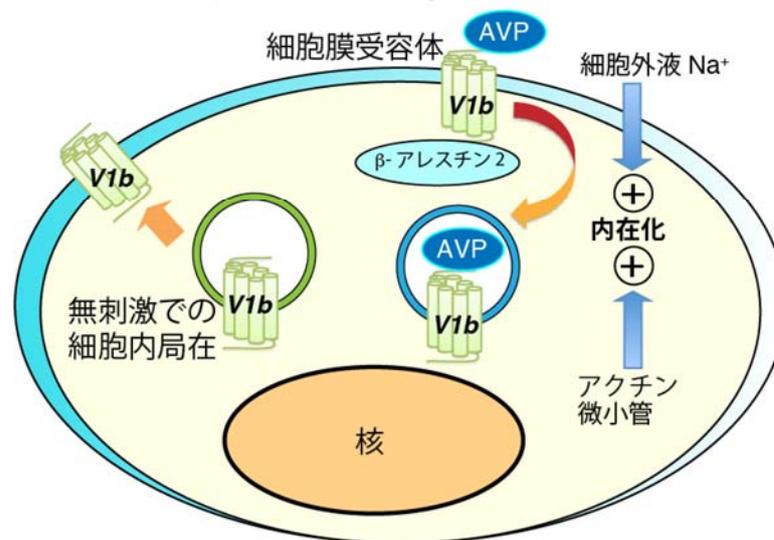
いいえ。私達の研究結果では、生体には細胞外のナトリウムイオン濃度を感知して内在化に繋げる未知の機構が働いており、細胞外液の塩化ナトリウム濃度が 50 mM 以下になるまで受容体内在化は保たれることが分かりました。意外なことに、ナトリウムイオン感知機能は、他のアルカリ陽イオンであるセシウムイオン (Cs+) では働かず、Cs+ と Na+ の分子半径の僅かな違いを認識していると考えられました。

Q5. 今後の発展性について

今回 V1b バゾプレッシン受容体をモデルとして得られたナトリウムイオン感受性の知見が、他の受容体にも広く適用できるのか明らかにする必要があります。G タンパク質共役型受容体は、700 種類を超える大きな遺伝子ファミリーですが、これらの多くがクラスリンタンパク質を介して内在化することが知られます。さらに、G タンパク質共役型受容体とは構造の異なる低比重リポタンパク質 (LDL) 受容体やトランスフェリン受容体などもクラスリン依存性の内在化を起こします。今回の成果を発展させることにより、受容体内在化を防ぎ薬の効果を保つ新しい治療の開発が可能です。

さらに、薬物に高い親和性を示し内在化しにくい受容体を細胞表面に発現させることに成功したため、今後の薬物スクリーニングを効率化すると考えられます。特に V1b 受容体に関わる抗不安薬などの開発に大きな力となることが期待されます。

知見 1. 受容体内在化の Na⁺ 感受性 知見 2. 高親和性で内在化しにくい受容体 知見 3. 新たな細胞創薬プラットフォーム



参考文献

Combined sodium ion sensitivity in agonist binding and internalization of vasopressin V1b receptors. Scientific Reports. 3;6:25327 (2016). doi: 10.1038/srep25327.

V1b バゾプレッシン受容体への作用薬の結合と内在化におけるイオン感受性について
興水崇鏡、柏崎亜樹、谷口淳一 (自治医科大学医学部分子薬理学部門)