

## 心臓・循環生理の新たな調節機構—三量体 G 蛋白シグナルの新コンセプト—(S55)

三量体 G 蛋白シグナルは生体制御に重要な役割を果たすが、近年その役割に新しいコンセプトが提唱されてきた。本シンポジウムではこの研究分野の進歩について報告した。

黒瀬は、 $\beta$  ブロッカーが G 蛋白質とは無関係に  $\beta$  アレスチンを仲介因子として心臓に線維化を引き起こしうることを見出し、その解析結果を報告した。近年 G 蛋白共役受容体が、G 蛋白経路とは別に、 $\beta$  アレスチンを介して細胞内応答を引き起こすことが報告されている。 $\beta$  アレスチンを介した経路は、活性化された G 蛋白共役受容体に  $\beta$  アレスチンが結合し、 $\beta$  アレスチンに結合している分子の活性が変化することで応答が引き起こされる。黒瀬らはメトプロロールを長期投与すると心臓の線維化が亢進することを見出した。 $\beta 1$  アドレナリン受容体 ( $\beta 1$  受容体) と  $\beta$  アレスチン 1 および  $\beta$  アレスチン 2 との相互作用を、BRET を用いて測定すると、メトプロロール刺激により  $\beta 1$  受容体と  $\beta$  アレスチン 2 の相互作用が観察され、この結果と一致して、 $\beta$  アレスチン 2 のノックアウトマウスではメトプロロールの線維化誘導効果は消失していた。さらに、GPCR-キナーゼ 5 および GPCR-キナーゼ 6 のノックダウンおよび KO マウスを用いて解析しこの経路に GPCR-キナーゼ 5 が関与することを明らかにした。つまり、メトプロロールが、GPCR-キナーゼ 5 によってリン酸化された  $\beta 1$  受容体に作用し、 $\beta$  アレスチン 2 との相互作用が亢進し心組織の線維化応答を引き起こしていることが示された。

佐藤は膜受容体を介さず G 蛋白を直接制御する蛋白、G 蛋白活性制御因子の同定と解析の過程を示し、この研究分野の現状と今後の発展性について報告した。佐藤らは G 蛋白活性制御因子が生理調節機構に重要な役割をはたすという仮説のもと、心病態モデルで発現する G 蛋白活性制御因子を同定してきた。すなわち、1) ラット狭心症モデルから新規 G 蛋白活性制御因子 (Activator of G-protein Signaling 8, AGS8) を同定し、それが 2) G 蛋白  $\beta\gamma$  サブユニットと直接結合し、さらに 3) 低酸素下で膜表面のコネキシンチャネルの透過性を制御することにより心筋アポトーシスに関与していることを示した。また、4) マウス肥大心より同定した新規 G 蛋白活性制御因子 (TFE3/AGS11) は、5)  $G\alpha_{16}$  サブユニットを細胞核内へ移行させ、6) タイトジャンクションを構成する claudin14 の発現を著しく上昇させた。これは心肥大に伴う新たな転写調節機構の可能性を示した。このように、G 蛋白活性制御因子の作用機序は従来の受容体由来のシグナルとは全く異なるものであった。G 蛋白活性制御因子は今まで知られていなかった細胞調節経路をもたらし重要なスイッチと考えられ、その研究は新たな生理調節機構の解明につながるものと考えられた。

柿沼 (高知大・医・循環制御) は代表的 G 蛋白共役受容体であるアセチルコリン (ACh) 受容体 (M2 受容体) を介するシグナルの解析から ACh の心筋細胞における多様な効果について報告した。すなわち、1) ACh は心筋細胞 M2 受容体に結合し PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  経路を介し心筋細胞レベルでの虚血耐性を惹起し、2) この経路は NO・VEGF を介して血管新生を促進、さらに 3) ACh は、ギャップ結合構成蛋白コネキシン 43 の低酸素による分解を抑制しギャップ結合機能を保持させた。次に柿沼らは、4) 心筋細胞独自で ACh の産生が可能である心筋細胞内 ACh 産生系の存在を見出し、それは M2 受容体を介した ACh-induced ACh synthesis という産生調節機構を持つこと、5) ミトコンドリアを介する細胞内エネルギー代謝を恒常的に負に調節することで、心筋酸素消費量を過度に亢進させない役割を果たすことを明らかにした。さらに、ACh 合成酵素 ChAT を強制発現させた心臓特異的 ACh 産生亢進マウスを作製し、6) 血管新生が亢進、7) 摘出灌流心がより長い時間拍動を持続し、かつ再拍動が速やかであること、8) 心不全病態の進行および重症度が軽減されることを報告した。細胞内 ACh 産生系への介入と治療戦略の可能性を示唆した。

三量体 G 蛋白シグナル系の役割を中心に、新しいコンセプトを取り入れた心筋の生理調節機構を報告し、心臓・循環生理学の進化の方向性を確認した。G 蛋白シグナル系は生理調節のメインルートとも言える存在で疾病にも密接に関与する。今後も関連領域を含めた議論が生理調節機構の理解を深めるために必要と思われる。

(なお本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はない)

オーガナイザー：佐藤 元彦（愛知医大・医・生理）  
黒瀬 等（九州大院・薬・薬効安全性学）

シンポジウム S55 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

黒瀬 等 『G タンパク質依存性および非依存性のシグナリング経路』 P.34

佐藤元彦 『心病態モデルで発現する G 蛋白活性制御因子の同定と解析』 P.35

柿沼由彦 『Old knowledge but novel insight to the cardiac non-neuronal cholinergic system—  
The possible involvement of this system in metabolic intervention to cells—』 P.35