

SL04 分子スイッチとしてのGTP結合蛋白質 GTP-Binding Proteins as a “Molecular Switch”

堅田 利明 (Toshiaki KATADA)

東京大学大学院薬学系研究科生理化学教室

(Department of Physiological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

細胞における諸種のシグナル伝達経路において、「G蛋白質はGTPの結合した活性型とGDPの結合した不活性型のコンホメーション転換(Gサイクル)によって分子スイッチとして機能する」という基本的な概念が既に確立して久しい。これまでの研究から、蛋白質の生合成過程とmRNA分解を制御する翻訳開始・伸長・終結因子群、細胞膜受容体刺激のシグナルを細胞内に伝達する $\alpha\beta\gamma$ ヘテロ三量体G蛋白質、さらに、細胞の増殖・分化、細胞運動や物質輸送・分泌に介在するRasをはじめとした低分子量G蛋白質など、多くのG蛋白質ファミリーが同定され、それらが広範な細胞機能の発揮に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。私が属した研究グループは、1982年のGi発見から約30年間に渡って細胞のシグナル伝達系に介在する諸種のG蛋白質を解析し、G蛋白質の活性制御機構に関わる統合的理解とG蛋白質が果たす生理的役割の拡大に向けて研究を進める機会を頂いた。本講演では、私自身が実験に着手した初期のGi研究に関わる体験談をお話する共に、現在の研究室で最近解析を進めている新奇なGタンパク質ファミリーについての知見を紹介したい。

1. 百日咳毒素の標的蛋白質としての三量体G蛋白質Giファミリーの発見

多くのホルモンは、細胞膜上の受容体と結合して細胞内にcAMPなどの細胞内シグナルを産生するが、1980年代初期に知られていた主要なシグナル伝達経路は、「受容体 \Rightarrow G蛋白質(G_s) \Rightarrow アデニル酸シクラーゼの活性化 \Rightarrow cAMP産生」であり、これが唯一のG蛋白質の役割であった。私はエピネフリンが α_2 アドレナリン受容体に結合すると、逆にアデニル酸シクラーゼを抑制してcAMPが減少することを見出し、百日咳毒素が新種のG蛋白質を標的としてNADのADPリボース部分を転移させる(ADPリボシル化)反応を触媒することを見出した。この新しいG蛋白質は「抑制」に因んでGiと名付けられ、従来のG蛋白質はGsと呼ばれるようになった。Giが百日咳毒素によってADPリボシル化されると、シグナル伝達の機能が失われ、受容体刺激の情報は全て遮断される。その後、百日咳毒素は多くの研究者によって利用され、Giファミリーの生理的役割の拡大に向けて貢献した。

2. G蛋白質が果たす生理的役割の拡大に向けた新奇低分子量G蛋白質ファミリーの同定と機能解析

一次構造の類似性から、低分子量G蛋白質はRas、Rho/Rac/CDC42、Rab、Arf/Ar1、Ranなどと略記されるサブファミリーに分類される。しかし、ゲノムプロジェクトの進展からヒトで150種以上の低分子量G蛋白質の存在が推定されており、既存のサブファミリーには属さない数多くの機能が不明なアтипカルG蛋白質が存在している。ここでは、従来の刺激依存性GDP-GTP交換によるコンホメーション転換型とは異なる「GTP結合待機型」、及び既知のGドメインに加えて別の機能領域も有する「マルチ・ドメイン型」という新奇なG蛋白質ファミリーについて紹介し、G蛋白質の作動様式の差異を含めた視点から、G蛋白質の生理的役割を再評価したい。Arf/Ar1ファミリーに属するAr18は、進化的に最もよく保存された低分子量G蛋白質の1つで、リソソームに特異的な局在を示す。線虫を用いた解析から、Ar18がリソソームと他のオルガネラとの融合過程を制御するG蛋白質であることを見出した。他方、「マルチ・ドメイン型」として、N末端側のArf/Ar1相同領域に加えてC末端側にコイルドコイルとProに富む領域をもつAr113bは、哺乳動物細胞の繊毛に局限して存在し、繊毛の形成や機能に必須の役割を果たしている。また、Rasファミリーに属するDi-Rasは、生後の神経組織で特異的に発現し、その細胞内局在は細胞膜ばかりでなく、smgGDSとヘテロ二量体化して細胞質にも存在する。さらに、Di-Rasは、他のRasメンバーとは大きく異なるヌクレオチド結合特性をもつユニークなG蛋白質で、神経伝達物質の放出制御での役割が期待されている。

謝辞： これまでの研究を支えて頂いた諸先生、教室員、共同研究者の皆様にご心より感謝致します。