

審査の結果の要旨

氏名 磯ヶ谷 昌 文

β アドレナリン受容体 (β 受容体) における化合物と受容体との相互作用については、選択性のない化合物である *isoproterenol* を用いて解析が進められ、*isoproterenol* の結合する受容体側の部位は細胞膜貫通領域内に存在することが明らかにされている。しかしながらこれまで、 β_1 と β_2 受容体に選択的なアゴニストを用いた受容体部位の検討がなされていなかったため、化合物の選択性に関わる受容体部位を特定できなかった。そこで本研究においては、まず β_1 と β_2 受容体に選択的なアゴニストを用いて、これらの化合物の受容体選択性に関わる受容体部位を明らかにすることを目的とし、キメラ受容体および変異型受容体を作製して検討した。

β 受容体には β_1 、 β_2 以外にも β_3 受容体の存在が知られている。近年、 β_3 受容体には多型が存在し、肥満と関連していることが報告された。そこで β_3 受容体の多型が持つ意味を明らかにするため、多型に相当する変異を導入した変異型受容体に対するアゴニストの作用を中心に検討した。

以下に本研究によって得られた知見をまとめる。

1. β_2 、 β_1 選択的アゴニストの受容体結合部位の解析

β_2 受容体選択的アゴニストの選択性に関与する受容体側の部位は、キメラ受容体を用いた検討から、第2番目と第7番目の細胞膜貫通領域にあることを明らかにした。次に、第2番目と第7番目の細胞膜貫通領域にある β_2 受容体と β_1 受容体とで一致しないアミノ酸をアラニンに置き換えた変異体を作製し検討を行った結果、 β_2 受容体に選択的なアゴニストの結合には、第7番目の細胞膜貫通領域にある 308 番目のチロシンが重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、第2番目の細胞膜貫通領域は、特定のアミノ酸ではなく、細胞膜貫通領域全体としてアゴニストの選択性に関与していると考えられた。

β_1 受容体選択的アゴニストの選択性に関与する受容体側の部位は、キメラ受容体を用いた検討から、第2番目の細胞膜貫通領域に存在することを明らかにした。次に、第2番目の細胞膜貫通領域内にある β_1 および β_2 受容体の間で一致しないアミノ酸をアラニンに置き換えた変異体を作製し検討を行った結果、110番目のロイシンと117番目のスレオニンが β_1 受容体に選択的なアゴニストの結合に寄与していることを明らかにした。

以上の結果から、 β 受容体選択的アゴニストの受容体選択性は、 β 受容体の第2、第7細胞膜貫通領域で形成される結合ポケット内の前述の特定のアミノ酸との相互作用によって決定されることを明らかにした。

2. 変異型 β_3 受容体におけるアゴニストの作用

変異型 β_3 受容体の生理機能を解明するために、アゴニストの結合や、アゴニストによるGタンパク質の活性化能について野生型受容体と比較検討した。その結果、アゴニストの結合や、アゴニストによるGタンパク質の活性化能は、変異型と野生型受容体との間で相違がないことを明らかにした。しかしながら、変異型 β_3 受容体は、アデニル酸シクラーゼIII型を共発現させるとアゴニストによるcAMP産生が野生型に比べ増強されることを見いだした。

以上本研究において、 β_2 選択的アゴニストの受容体選択的な結合は、第7番目の細胞膜貫通領域にある308番目のチロシンが寄与することを明らかにした。また、 β_1 選択的アゴニストの受容体選択的結合は、第2番目の細胞膜貫通領域にある110番目のロイシン、117番目のスレオニンが寄与することを明らかにした。一方、 β_3 受容体の変異型受容体においては、アデニル酸シクラーゼ(AC)のうち、ACIII型との共発現によりアゴニスト刺激による作用が野生型と異なることを初めて見いだした。

本研究は、 β アドレナリン受容体アゴニストのサブタイプ選択性に関わる受容体構造の研究に貢献するとともに、変異型受容体の生理学的機能の理解に対して寄与をなすと考えられるものであり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。