

## [論文の内容の要旨]

論文題目 A human  $G_s\alpha$  mutant that causes PHP-Ia/neonatal diarrhea-  
a potential cell-specific role of the palmitoylation cycle

### G 蛋白質シグナル系の制御と病態

指導教官名 藤田敏郎

専攻名 内科学

入学年 平成16年度

学生氏名 佐藤潤一郎

### 内容の要旨

G 蛋白質シグナル系は、G 蛋白質共役レセプター (G protein-coupled receptor: GPCR)、G 蛋白質、エフェクター分子からなり、進化上保存された分子機構により作動するとともに、きわめて多様な情報伝達を担っている。GPCR あるいは G 蛋白質の分子異常は、内分泌疾患および common disease の原因となることが明らかとなっている。こうした疾患の解析は、G 蛋白質シグナル系の分子メカニズムやその制御機構の解明に結びついてきた。

偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型 (Pseudohypoparathyroidism Type 1a: PHP-Ia) は、最も古典的な G 蛋白質病のひとつであり、1 アレルの  $G_s$  の  $\alpha$  サブユニットの機能喪失を原因とし、副甲状腺ホルモンの作用低下と他の  $G_s$  共役レセプターの作用低下による症状を呈する疾患である。ほとんどの機能喪失性  $G_s\alpha$  変異は、 $G_s\alpha$  蛋白質の発現そのものを消失させる。一方で、一部の変異体では、蛋白質の発現は保たれているが、シグナル分子としての機能が障害されており、その解析は G 蛋白質の作用機構の解析に大いに貢献してきた。

今回の私の研究では、PHP-Ia に新生児期下痢症を合併する家族性発症症例で新たに発見された、 $G_s\alpha$  上のグアニンヌクレオチド結合部位に存在する AVDT 残基に重複を有する  $\alpha s$ -AVDT 変異体の解析を行った。解析の結果、(1)  $\alpha s$ -AVDT は、不安定であるとともに活性型変異であることが明らかとなった。(2) 蛋白質としての不安定性により、機能喪失を生じ、PHP-Ia を生じると推

測された。(3) 本変異体は、検討した複数の培養細胞でおもに細胞質に存在した。一方で、小腸粘膜上皮由来の2種類の培養細胞では、主に細胞膜に存在し、これに伴って、cAMP産生が増強されていた。この原因は、Gsの活性化にともなうG $\alpha$ 上のパルミチン酸化の低下が、小腸粘膜細胞では抑制されていることによると推測された。(4) 脱パルミチン酸化を担うエステラーゼの発現により、小腸粘膜細胞での上記特性は抑制された。

以上から、本症例においてPHP-Iaは $\alpha$ s-AVDTの不安定性を原因とし、合併する下痢症は小腸粘膜細胞での活性化増強の特性によると考えられた。本解析により、パルミチン酸化は、細胞特異的にG $\alpha$ の局在と活性を制御する可能性が示唆された。