

グレリン受容体 (GHSR1A) に関する研究： 受容体機能における細胞内C末端テールの役割の解明

特任助教 坂本 裕紀子

病態ゲノム分野

The University of Tokushima

2011年11月10日
午後4時～5時
1F 交流ホール

グレリンは、主に胃および視床下部の内分泌細胞から分泌される28個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、その主要な受容体であるGHSR1A(成長ホルモン分泌促進因子受容体)との結合を介して、強力な成長ホルモン(GH)分泌促進作用をはじめ、摂食亢進、腸管運動促進、心血管系保護作用や抗炎症・免疫調節などの多彩な生理作用を発揮する。GHSR1Aは、Gq/11と共役するGPCRの一種であるが、その機能調節および情報伝達機構、発現調節メカニズムについて、まだ解明されていない点が多い。

最近私達は、GHSR1Aに注目してさまざまなアプローチによる研究を継続しており、これまで以下に挙げる研究成果を得た。1)下垂体GH分泌におけるグレリン-GHSR1A系の重要性から、本邦の家族性低身長症の患者においてGHSR1A遺伝子解析を実施、複数の新規遺伝子変異を同定した。また変異型GHSR1Aの受容体機能低下が、変異ごとに異なるメカニズム(例えば細胞膜表面発現量の減少や受容体シグナル伝達能の低下)によってもたらしていることを生化学的に明らかにした。2)細胞・組織のGHSR1A発現量はグレリン感受性を規定する重要なファクターと考えられるため、ラットGHSR1A遺伝子の転写機構について検討し、エピジェネティックな転写調節が遺伝子発現に重要な役割を果たしていることを証明した。

これまでのGHSR1A研究の過程で、さらに別の興味深い実験データも得られている。すなわち、独自に作製した部位特異的抗リン酸化抗体を用いた実験により、グレリン刺激に伴いGHSR1A自身の細胞内C末端テールのリン酸化が強く誘導されることが示唆された。現在、このグレリンによるGHSR1Aリン酸化という新しい研究シーズを確立し、さらに発展させることを目的に実験を開始しており、PKCの関与を示唆するデータなどを得ている。本セミナーでは、まだ途中で不十分であるがこれまでに得られたデータについてご紹介したい。