血栓止血誌 2015; 26(1): 17-20

7回膜貫通型受容体

堀内久徳*

Seven-transmembrane receptors

Hisanori HORIUCHI

Key words: seven-transmembrane receptor, G-protein, prostaglandine, antiplatelet drug

1. はじめに

生体内では，ホルモンをはじめとして，多くの生理活性因子が7回膜貫通型受容体を介して細胞内にシグナルを伝える．血小板では，トロンビン，トロンボキサンA2，プロスタサイクリン，platelet activating factor(PAF)，ADP，カテコラミン，セロトニン等多くの分子が7回膜貫通型受容体を介してシグナルを伝える．7回膜貫通型受容体は直接の下流情報因子として3量体GTP結合蛋白質(G蛋白質)を用いるので，G-protein-coupled receptor，GPCRと呼ばれる．3量体G蛋白質の種類によって伝わる細胞内情報が異なる．現在用いられている抗血小板薬は，7回膜貫通型受容体−3量体G蛋白質経路のどこかを制御するものが多い(**図1**)．本総説では，まず7回膜貫通型受容体と3量体G蛋白質について説明し，代表的な血小板上の7回膜貫通型受容体について概説する．

2. 7回膜貫通型受容体と3量体G蛋白質について

7回膜貫通型受容体はほぼ例外なく3量体G蛋白質を直接刺激して細胞内にシグナルを伝える[1,2]．3量体G蛋白質はα，β，γのサブユニットで構成される．αサブユニットがGTP/GDPと結合する．GTP結合型とGDP結合型とでは立体構造が異なり，GTP結合型が活性型として下流のエフェクター分子と直接会合することによってシグナルを伝える．βサブユニットとγサブユニットは常に安定した複合体を形成しており，活性化によって，αサブユニットと解離するものもある．また，3量体G蛋白質の中には，非活性化状態の時から受容体に結合しているものもあれば，リガンドが結合した際に結合するものもある．また，αサブユニットはパルミチン酸あるいはミリスチン酸が結合し，γサブユニットにはファルネシル基あるいはゲラニルゲラニル基という脂質による翻訳後修飾を受け，膜に結合して機能を発揮する．

7回膜貫通型受容体にリガンドが結合すると，受容体の立体構造が変化し，3量体G蛋白質と直接相互作用する．その際，αサブユニットに結合したGDPはキックアウト(解離)され，GDPの10倍以上の濃度で細胞質中に存在するGTPが確率的にとってかわる．これが，3量体G蛋白質の活性化反応である．活性型受容体が，低分子量GTP結合蛋白質の活性化因子であるグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)の役割を担うのである．そして，3量体G蛋白質は恒常的にリガンドが結合している活性型受容体に結合しているのではなく，短時間のうちに活性化されて解離していくので，活性化受容体は多くの3量体G蛋白質を活性化することができシグナルの増幅が生じる[3]．αサブユニットにGTPが結合した活性型3量体G蛋白質では，αサブユニットとβγサブユニットが解離することもあればそのまま結合

*責任者連絡先：
東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野
〒980-8575　仙台市青葉区星陵町4-1
Tel/Fax: 022-717-8463
E-mail: horiuchi@idac.tohoku.ac.jp

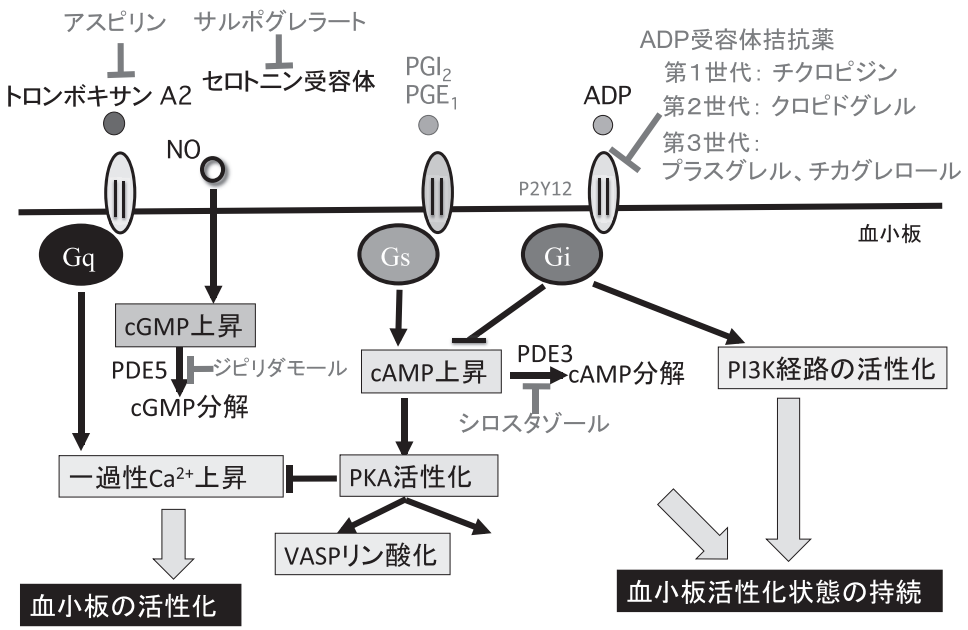


図 1　血小板の 7 回膜貫通型受容体とそのシグナリング経路，抗血小板薬

したままのものもあるが，いずれにしても活性型 α サブユニットはその下流因子を活性化する．一方，βγ サブユニットも PI3 キナーゼや，ある種のイオンチャンネルを直接活性化するものもある．

さて，哺乳類では分子量 40–50 kD 程度の α サブユニットは 16 種類存在する．Transducing（Gαt）が網膜細胞のみに発現するように，組織・細胞特異的に発現するものもあるが，多くは種々の組織・細胞に ubiquitous に発現する．Gα サブユニットは Gαs，Gαi，Gαq，$G_{12/13}$ に大きく分類され，例えば，トロンボキサン A2 受容体（TP）は Gαq と共役するように，活性化された 7 回膜貫通型受容体が活性化する 3 量体 G 蛋白質が決まっており，それによって細胞反応はいくつかのパターンに分かれる．活性化 Gαs はアデニル酸シクラーゼを活性化する．アデニル酸シクラーゼは ATP から cAMP を産生する．cAMP は cAMP 依存性蛋白質リン酸化酵素（PKA）を活性化して，CREB（cAMP responsive element binding protein）を介した遺伝子発現調節を含めて多くの基質をリン酸化して種々の細胞機能を制御する．なお，cAMP の情報のほとんどは PKA が担うが，膵 β 細胞では，cAMP 依存性に活性化される低分子量 GTP 結合蛋白質 Rap の活性化因子 Epac を介してインスリン分泌を制御するという報告もある[4]．Gαi はアデニル酸シクラーゼを抑制する．さらに，その βγ サブユニットは，PI3 キナーゼの活性化等を含め，種々のシグナルを制御している．Gαq は，ホスホリパーゼ Cβ を活性化し，IP3 の産生を介して Ca イオン濃度を上げ，同時に産生されるジアシルグリセロール（DG）とともにカルシウム依存性蛋白質リン酸化酵素（PKC）を活性化する．Gα12/13 は，低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho の活性化因子 p115RhoGEF と結合して Rho の活性調節を介して，細胞骨格形成を制御する[5]．なお，血小板には，Gαs，Gi ファミリーとして，$Gαi_2$，$Gαi_3$，$Gαi_1$，Gαz，Gq ファミリーとして Gαq，Gα11，G12/13 ファミリーとして Gα12，Gα13 等の発現が確認されている[6]．

哺乳類では，分子量 35–40 kD 程度の β サブユニットは 5 種類，分子量 5–10 kD の γ サブユニットは 12 種類存在する．β サブユニットと γ サブユニットは安定した複合体を形成するが，ランダムに形成されるのではなく，存在しない組み合わせもある．また，α サブユニットの種類によって，結合する βγ サブユニットも決まっているようである．例えば，ある種の細胞でムスカリン受容体の下流でホスホリパーゼ Cβ を活性化するのは，αq/11β1/4γ4 の組み合わせである[7]．

活性化された 7 回膜貫通型受容体−3 量体 G 蛋白

質のシグナルは，いくつかの方法で遮断される．一つはαサブユニットに結合しているGTPが加水分解によってγ位のリン酸基が除かれてGDPに変わることである．いわゆるGTPase反応であり，αサブユニットもその活性を持つが弱く，20種類存在するRGS（regulator of G protein signaling）蛋白質によってその反応速度が加速される．低分子量GTP結合蛋白質におけるGTPase activating protein（GAP）である．また，エフェクター分子であるホスホリパーゼCβはGαqに対するGTPase活性を持ち，その場合にはホスホリパーゼCβ活性化によるfeedback制御として機能する．また，活性化された受容体は，7種類存在するGRK（G protein-coupledreceptor kinase）によってリン酸化され，そこにアレスチンと呼ばれル蛋白質が結合すると，3量体G蛋白質のシグナルは遮断される．

3. 血小板に存在する7回膜貫通型受容体

血小板上にはいくつもの種類の7回膜貫通型受容体が発現しており，活性化や活性の抑制に寄与している．そのうちの主要な受容体について概説する．

(1)**プロスタサイクリンPGI_2受容体**：PGI_2は血管内皮細胞が産生するプロスタグランジンである．この7回膜貫通型受容体IPはGαsに共役しており，血小板細胞内ではcAMPが増加する．このcAMPはPKAの活性化を介して細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を抑制すること等で，血小板活性化を抑制する．また，血管平滑筋細胞にもこの受容体は発現しており，PGI_2刺激によって血管平滑筋細胞は弛緩する．また，細胞によっては増殖抑制にはたらく．PGI_2そのものや半減期を長くした誘導体が，点滴剤，経口薬として，肺高血圧の治療や閉塞性動脈硬化症の症状改善に用いられている．なお，PGE_1は，人工的に作成されたプロスタグランジンであり，PGI_2受容体を活性化する．

(2)**トロンボキサンA_2（TXA_2）受容体**：TXA_2は血小板等が産生するプロスタグランジンである．その受容体TPは，Gαq共役型である．血小板では凝集促進に機能し，平滑筋におけるこの受容体活性化は平滑筋収縮を来す．プロスタグランジン合成の初期にcyclooxygenase（COX）による反応がある．血小板内ではほとんどがCOX-1であり，その不可逆的阻害薬であるアセチルサリチル酸がTXA_2産生阻害のため，抗血小板薬として用いられている．また，トロンボキサン合成酵素阻害薬オザグレルやTXA_2受容体拮抗薬は気管支喘息治療薬として用いられている．なお，血管内皮細胞における主要なCOXはCOX-2である．

(3)**トロンビン受容体**：トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換し，さらに凝固第XIII因子等を活性化する凝固系の主要因子であるが，血小板も強く活性化することが知られていた．そこで同定されたのがトロンビン受容体である[8]．この受容体は，トロンビンによって細胞外ドメイン（N末端）が切断され，残った部分すなわち新に形成されたN末端がリガンドとなってその受容体が活性化される．現在，このタイプの受容体はprotease-activated receptor（PAR）と名付けられ，PAR1～PAR4まで4種類同定されている．マウスの血小板はPAR1の発現がなく，PAR4が主要な役割を果たすが，ヒトの血小板ではPAR1およびPAR4とも発現し，PAR1が主要な働きをする．トロンビン受容体活性化ペプチドSFLLRN（TRAPと呼ばれる）は切断された後にPAR1のリガンドとなるペプチドであり，特異的PAR1刺激薬として用いられる．PAR1は3量体G蛋白質Gαi，Gαq，Gα12/13に結合して機能を発揮する．抗血小板薬として選択的PAR1阻害薬の開発が開始され，開発当初，出血性合併症の増加の少ない抗血小板薬かと考えられたが，他の薬剤と同様に出血性合併症を認めているようである[9]．未だ，診療現場では用いられていない．PAR2の発現は血小板にはないが，他の多くの細胞に発現しており，凝固第VIIa因子や第Xa因子等によって活性化される．生体内では，免疫制御，消化管運動・消化液分泌生後，血圧制御，疼痛制御等種々の機能を担っており，創薬のターゲットとしても注目されている．詳細は他書を参照されたい．PAR3は，ヒトでの発現はなく，マウスではPAR4刺激の際の補助因子として機能している[10]．

(4)**ADP受容体**：ADPは血小板濃染顆粒内に貯蔵されており，血小板活性化に際して開口放出される．血小板にはADP受容体として7回膜貫通型

の $P2Y_1$ と $P2Y_{12}$ がある．$P2Y_1$ は Gαq 共役型，$P2Y_{12}$ は Gαi 共役型である．ADP は *ex vivo* では，カルシウムイオン濃度もほとんど上昇させない‘弱い’アゴニストと認められていたが，最近の研究によって，$P2Y_{12}$ 受容体の活性化による 3 量体 G 蛋白質の βγ 複合体が，PI3 キナーゼ（PI3Kβ，PI3Kγ）の活性化や低分子量 GTP 結合蛋白質の活性化を誘導して持続的な血小板の活性化に重要であると考えられている[11]．現在頻用されている ADP 受容体拮抗薬は選択的 $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬である．クロピドグレルやプラスグレル等のチエノピリジン誘導体はプロドラッグで，代謝されて活性体となり，$P2Y_{12}$ の不可逆的阻害薬となる．

(5) **セロトニン受容体**：セロトニン，すなわち 5-hydroxytriptamin（5HT）はトリプトファンを原料として脳で産生され神経伝達物質として働く．気分の制御に重要である．また，消化管クロム親和性細胞でも産生され，消化管の蠕動運動に重要な役割をはたすとともに，そのトランスポータを介して血小板濃染顆粒中に蓄えられる．ADP と同様に血小板の活性化に際して開口放出される．セロトニンには約 10 種類の受容体が存在するが，血小板や血管平滑筋細胞で主要な働きをするのは $5\text{-}HT_{2A}$ 受容体である．$5\text{-}HT_{2A}$ 受容体は Gαq と共役しており，セロトニンは血小板を活性化させる．また，血管平滑筋に作用し，血管を収縮させる．

(6) **PAF 受容体**：PAF は lysophosphatidylcholine（LPC）を原料として LPC-acyltransferase によって産生される脂質である．非常に低濃度でも強力な気管支収縮作用を有する．血小板では Gαq および Gαi と共役する PAF 受容体を介して血小板を活性化する．LPC は動脈硬化形成に重要な働きをする酸化 LDL 中に多量に含まれ，酸化 LDL は血小板を活性化するが，PAF を介していると考えられている．なお，PAF は PAF acetylhydrase によって分解される．

(7) **α_2-adrenergic 受容体**：エピネフリンは Gαi 共役型 α_2-adrenergic 受容体を介して血小板凝集を促進する．

4. おわりに

以上のように，血小板においても 7 回膜貫通型受容体−3 量体 G 蛋白質のシグナリングはその活性制御に重要なはたらきをしており，多くの抗血小板薬のターゲットとなっている．

著者の利益相反（COI）の開示：
本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

1）Gilman AG: Regulation of adenylyl cyclase by G proteins. Adv Second Messenger Phosphoprotein Res **24**: 51–57, 1990.
2）Hepler JR, Gilman AG: G proteins. Trends Biochem Sci **17**: 383–387, 1992.
3）Gilman AG: G proteins and dual control of adenylate cyclase. Cell **36**: 577–579, 1984.
4）Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yano H, Seino S: Critical role of cAMP-GEFII—Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. J Biol Chem **276**: 46046–46053, 2001.
5）Kozasa T, Jiang X, Hart MJ, Sternweis PM, Singer WD, Gilman AG, Bollag G, Sternweis PC: p115 RhoGEF, a GTPase activating protein for Galpha12 and Galpha13. Science **280**: 2109–2111, 1998.
6）Abrams CS, Brass LF: Platelet signal transduction, in Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White II GC (eds): Hemostasis and Thrombosis, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 449–461.
7）Rhee SG, Bae YS: Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C isozymes. J Biol Chem **272**: 15045–15048, 1997.
8）Coughlin SR: Protease-activated receptors in the cardiovascular system. Cold Spring Harb Symp Quant Biol **67**: 197–208, 2002.
9）Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRACER Investigators: Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. N Engl J Med **366**: 20–33, 2012.
10）Clemetson KJ, Clemetson JM: Platelet receptors, in Michelson AD (ed): Platelets, 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 2013, 169–194.
11）Cattaneo M: The platelet P2 receptors. in Michelson AD (ed): Platelets, 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 2013, 261–281.