

体内時計を調節するオーファン GPCR の同定

ー 生体リズム調整薬の開発に期待ー

概要

G 蛋白質共役受容体 (GPCR) は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットとして知られる分子群ですが、いまだにその多くが機能未定のオーファン受容体です。このような背景の中、我々は今回、体内時計を調節する新たなオーファン GPCR を同定しました。生体リズムの異常を伴う不眠症や生活習慣病の根本的な是正を目指した新しいタイプの治療薬の開発につながる知見だと期待しています。

1. 研究の背景

食事、血圧をはじめ、身体のおよそすべての生理機能には 24 時間の規則正しいリズムがあります。現在のような昼夜問わずの社会ではこのようなリズムが乱れることが多く、それは、睡眠障害だけでなく、高血圧、糖尿病ひいては発癌などの生活習慣病にもつながることが示されています。ではどうしたら健康な状態のリズムを取り戻せるのでしょうか。我々は、生体リズムを作る時計の本体を見つけることで、根本的な解決を図ろうとしています。

我々が注目するのは、全身のリズムを統率する時計のセンター、いわば親玉として機能する脳内の視交叉上核 (SCN) です (用語解説 1)。親玉の仕組みがわかれば、生体リズム全体を操る方法も見つかる可能性が考えられます。しかし、残念ながら、生体リズムの機能障害が様々な疾患と関連することが知られている現在においても (用語解説 2)、SCN がなぜ親玉として強靱なリズムを発振することができるのかその分子的な仕組みはまだ明らかにされていません。そのため当然ですが、生体リズムの中枢に作用する薬の本格的な開発もまだなされていないという状況でした。このような中、我々は今回、生体時計の親玉である SCN の機能を調律する新たなオーファン GPCR として Gpr176 を同定したのです。

2. 研究手法・成果

G 蛋白質共役受容体 (GPCR) は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットとして知られる分子群ですが、いまだにその多くが機能未定のオーファン受容体です (用語解説 3)。我々は生体時計の親玉である SCN の機能を調律する新たな GPCR を同定するため、SCN に存在するオーファン GPCR を網羅的に検索した結果、SCN に強く発現し、遺伝子欠損によってマウス個体の活動リズムが変調するオーファン受容体 Gpr176 を同定しました (図 1, 図 2)。したがって、この GPCR の機能を薬理的に調節することができれば脳内の親玉となる時計の機能を特異的にねらって操作することができ

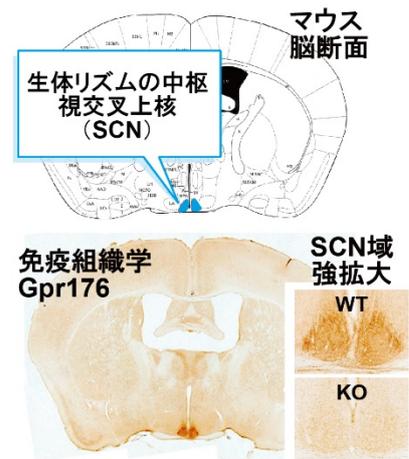


図1. SCN局在型オーファン受容体 Gpr176の発現分布

Doi, Murai, Kunisue et al より改変

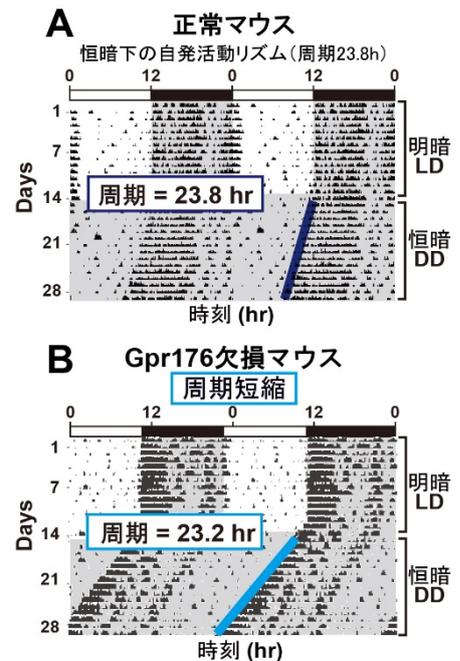


図2. SCN局在型Gpr176欠損マウスの自発活動リズム. (B)Gpr176の欠損は周期の「短縮」を導く.(A)は正常マウス.

Doi, Murai, Kunisue et al より改変

ると考えられます。興味深いことに、我々の研究結果から、このオーファン GPCR は、これまでに知られる多くの GPCR とは異なり、Gz という特殊な G 蛋白質を介して下流の cAMP シグナルを抑制する作用があることがわかりました (図 3)。SCN 内において Gpr176 が発する Gz シグナルによって体内時計のスピードが調節されることがわかったのです。

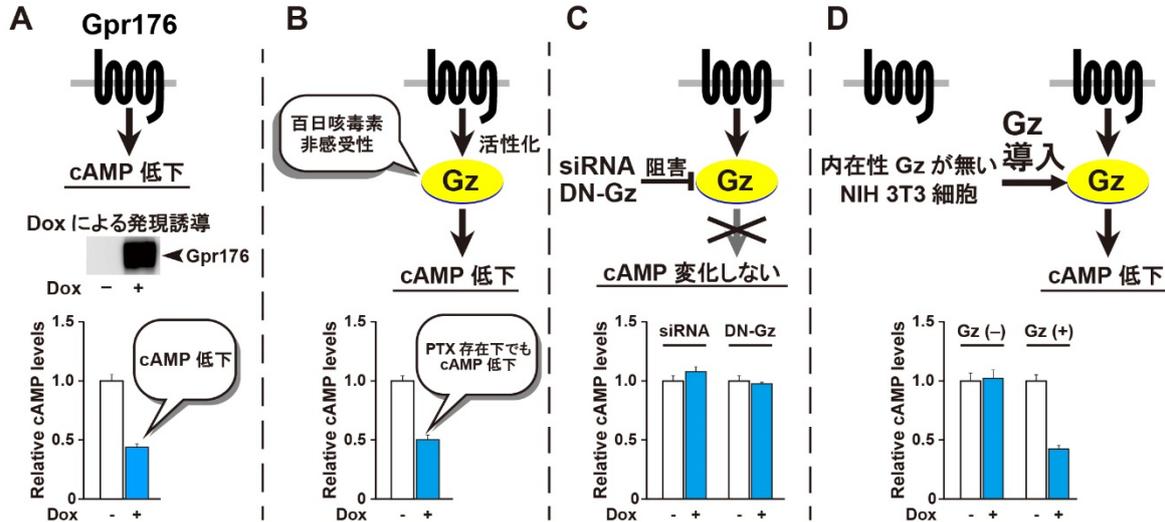


図 3. Gpr176 と Gz の共役を示す実験データ (A) Gpr176 の発現誘導による細胞内 cAMP 濃度の低下. (B) 百日咳毒素非感受性. (C) siRNA 及びドミナントネガティブ体を用いた Gz 阻害による cAMP 低下の消失. (D) NIH 3T3 細胞への Gz 導入による cAMP の低下. Doi, Murai, Kunisue et al より改変.

3. 波及効果： 生体リズム調整にむけた創薬の可能性

不規則な生活習慣によって生じる不眠症や高血圧症などの疾病を根本的に是正するためには、これまで開発されてこなかった脳内中枢時計機構に作用する新たな治療薬が効果を発揮する可能性があると考えられます。我々が見出した Gpr176 に作用するリガンド物質やそれに対する拮抗薬を同定することができれば、中枢時計に作用する新たな医薬品の原体を得ることが可能と期待されます。Gpr176 は末梢には発現せず中枢の SCN にのみに強く発現するという性質があるため、この分子を標的とすれば、生体時計の中枢に作用し末梢の臓器には影響を与えない創薬が可能となります。中枢時計機能に特異性をもち、なおかつそれによって副作用の軽減を目指すアプローチは従来の研究ではなされてこなかったものであり、Gpr176 を標的とした今後の創薬研究が期待されます。

*本研究は、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST、日本学術振興会最先端・次世代研究開発支援プログラム NEXT、文部科学省科学研究費基盤(A)ならびに基盤(B)、武田科学振興財団、小林国際奨学財団、千里ライフサイエンス振興財団、第一三共生命科学研究振興財団、井上科学振興財団、ブレインサイエンス振興財団、持田記念医学薬学振興財団、かなえ医薬振興財団からの研究助成によって行われました。

<論文タイトル>

Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour.

Gpr176 は一日の活動リズムのペースを決める、Gz 蛋白質に連結する新しいタイプのオーファン G 蛋白質共役受容体である。

doi: 10.1038/ncomms10583 (2016)

<用語説明>

1. 哺乳類の生体時計システム

生体リズムの中樞は SCN にある。SCN は視床下部に存在する直径 1mm にも満たない神経核であるが、ここが全身のリズムを統率している。SCN から発信される時刻情報が神経伝達やホルモンを介して末梢に伝えられることで全身の多様な生理機能に 24 時間周期の規則正しいリズムが与えられる。末梢組織にも概日リズムを形成する振動機構は備わっているが、それらには外界の明暗周期に合わせて位相を調節する同調機能がない。眼で受信した光情報は SCN に直接伝えられ、そこで最初に位相合わせが行われた後に、SCN が下流の末梢組織の位相を調節する。哺乳類の概日時計システムは SCN を頂点とする階層的構造をとるため、生体リズム調整薬の開発を考える場合には中枢の時計機構を標的とすることが重要となる。

2. 生体リズムの異常と生活習慣病

生体リズムの異常というと、睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連が主に指摘されてきたが、ヒトを含む哺乳動物に共通する時計遺伝子の存在が明るみになって以降、遺伝子改変動物を用いた病態解析が進み、いまやリズム異常は睡眠障害のみならず、そこから一歩進んで高血圧症や肥満、糖尿病などの発症にも深く関与することがわかっている。

3. オーファン GPCR

ヒトのゲノムには進化上よく保存された GPCR が多数存在し、しかもその中にはまだその内因性のリガンドが発見されていない機能未定のオーファン受容体が 100 種類以上も残されている。オーファン (orphan) とはその名の通り、孤児を意味し、まだリガンドの見つかっていない機能未定の受容体のことをさす。GPCR は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットであるといわれ、実際に市販薬の約 30% が GPCR に作用する化合物である。オーファン GPCR の機能を同定することはそれが関与する生理機能への介入を目指した新たな創薬につながると考えられるのは、この受容体ファミリーに特有のこの優れた薬理的性質によるものである。

<問い合わせ先>

岡村均・土居雅夫

京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29

TEL: 075-753-9552 (岡村)、075-753-9554 (土居)

FAX: 075-753-9553

E-mail: okamurah@pharm.kyoto-u.ac.jp (岡村)、doimasao@pharm.kyoto-u.ac.jp (土居)