

ニューロステロイドの作用機序

—プロゲステロン受容体膜成分1型(PGRMC1)の構造と機能—

末松 誠/加部 泰明

Summary

Progesterone receptor membrane component type-1(PGRMC1)は脳に高発現する機能未知のヘム蛋白質であった。近年われわれはその結晶構造解析を高分解能で行い、PGRMC1はヘムが結合するとヘム同士のスタッキングによって2量体を形成し、ステロイド合成や薬物代謝に関わる cytochrome P450 や細胞増殖に関わる上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor ; EGFR)と結合することによって多彩な細胞機能制御を行うことを見出した。また生理的レベルのCOはヘムのスタッキングを抑制するため、2量体の解離をもたらし、機能抑制を惹起する。癌増殖の制御、認知症モデルにおける役割などPGRMC1の機能について最近の知見を概説する。

Key words

heme stacking●carbon monoxide
EGFR
cytochrome P450
癌●認知症

Makoto Suematsu

慶應義塾大学医学部医化学教室客員教授

Yasuaki Kabe

慶應義塾大学医学部医化学教室専任講師

はじめに

脳の酸素利用はエネルギー代謝を維持するためでなく、低酸素の際に微小循環系を拡張させることによって neurovascular unit の機能維持に重要な役割を果たす。分子状酸素(O₂)から生成される一酸化炭素(CO)は生体内で生成される極小分子群の1つであるが、その生物作用に関わる受容体については解明が遅れていた。ガス分子が配位しうるヘムのような金属中心を有する補欠分子を抱合したアフィニティナノピースによって「ガス応答性蛋白質候補」を先に釣り上げ、そのなかから生物学的意義が明らかにされていない分子に的を絞って解析、という手法により progesterone receptor membrane component type-1(PGRMC1)を新規CO受容体として同定した。PGRMC1はヘムが5配位で結合し、2分子のヘムの6配位目の自由空間を用いて、ヘム同士がスタッキングして点対称の2量体をつくる珍しい膜蛋白質であった。2量体は上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor ; EGFR)、あるいはステロイド合成や薬物代謝に関わる cytochrome P450、細胞増殖に関わるEGFRに結合し、細胞機能を制御する。PGRMC1は脳、肝臓、精巣などヘムを分解してCOを生成する主要臓器に高発現し、その2量体は生理的濃度のCOの増加によって乖離し、機能阻害が起こる。この蛋白質は古くから固形腫瘍に高発現する癌関連遺伝子の産物として知られてはいたが、その構造も不明で、機能も未知であった。