

# 目で見える遺伝子異常と婦人科内分泌疾患

澤田 健二郎

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学講師

## はじめに

G蛋白質は、グアニンヌクレオチド結合蛋白質 (guanine nucleotide-binding proteins) の略称であり、second messenger cascade を司る。細胞内の生化学的反応を切り替える「スイッチ」としてグアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate ; GTP) をグアノシン二リン酸 (guanosine diphosphate ; GDP) へ替えるためこの名がついている。G蛋白質は大きく分けて三量体G蛋白質と低分子量G蛋白質の2つが存在する。

## I. 三量体G蛋白質

生物の恒常性の維持には内分泌系と神経系の2つの大きな情報伝達系が必須であり、この情報伝達機能が正常に働かないと、生体の恒常性が崩れ、さまざまな病気を引き起こす。内分泌系と神経系はホルモンや神経伝達物質などで細胞機能を調節するが、これらの細胞外情報はリガンドとしてG蛋白質共役受容体 (G protein-coupled receptor ; GPCR) により認識されたあと、三量体G蛋白質を活性化して細胞応答を引き起こす。三量体G蛋白質は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つのヘテロ構造をしており、分子量約40kDaの $\alpha$ サブユニットがGTPase活性を有する。そのほか、 $\beta$  (35~36kDa)、 $\gamma$  (7~10kDa)サブユニットが存在するが、 $\beta\gamma$ は生理的状态では固く結合して、1つのサブユニットとして振る舞う<sup>1)</sup>。

GPCRは膜蛋白であり、7回膜貫通ヘリックスがあり細胞膜に結合し、 $G\alpha$ サブユニットおよび $G\beta\gamma$ サブユニットと結合している。その活性経路を図1に示す。リガンドがGPCRを活性化すると、G蛋白質はGPCRと結合して、もっているGDPを $G\alpha$ サブユニットから切り離し、GTPと新しく結合する。この交換により、 $G\alpha$ サブユニット、 $G\beta\gamma$ 二量体、GPCRがそれぞれ分離する。

その結果、 $G\alpha$ サブユニットと $G\beta\gamma$ 二量体がそれぞれ別のエフェクター蛋白質に作用する。 $G\alpha$ サブユニットは内因性のGTPase活性を有し、 $G\alpha$  (GTP)から $G\alpha$  (GDP)に変換すると $G\beta\gamma$ と再会合する。アゴニスト刺激時にはこのようなサイクルが回転してG蛋白質の活性を制御している。 $G\alpha$ サブユニットはGTPaseドメインとヘリックスドメインの2つのドメインから成り、少なくとも20種類の $G\alpha$ サブユニットが存在し、機能およびアミノ酸配列の相同性によって $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha i}$ 、 $G_{\alpha q}$ 、および $G_{\alpha 12}$ の4つのファミリーに分類される。

$G_{\alpha s}$ は細胞膜蛋白質であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、アデノシン5'-三リン酸 (adenosine 5'-triphosphate ; ATP) からサイクリックAMP (cAMP)の産生、それに引き続くプロテインキナーゼ (protein kinase A ; PKA) の活性化を引き起こす<sup>2)</sup>。逆に $G_{\alpha i}$ はアデニル酸シクラーゼを不活性化する。 $G_{\alpha q}$ はホスホリパーゼC (phospholipase C ; PLC) $\beta$ を活性化し、続いてホスファチジルイノシトール(4,5)-二リン酸 (phosphatidylinositol(4,5)-bisphosphate ; PIP<sub>2</sub>)が分解されてイノシトール(1,4,5)-三リン酸 (inositol trisphosphate ; IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール (diacylglycerol ; DAG)が産生される。IP<sub>3</sub>は小胞体膜上に存在するIP<sub>3</sub>受容体に作用し細胞質へのCa<sup>2+</sup>放出を引き起こし、DAGはプロテインキナーゼC (protein kinase C ; PKC)の活性化を引き起こす。 $G_{\alpha 12}$ はRhoGEF (Rho guanine nucleotide exchange factor)の活性化やRhoキナーゼの活性化に関わっている<sup>3)</sup>。

## II. 低分子量G蛋白質

三量体G蛋白質に対して、分子量20~30kDaのサブユニット構造をもたないGTP結合蛋白質を低分子量G蛋白質という。低分子構造の類似