

2008年9月23日

独立行政法人 理化学研究所
独立行政法人科学技術振興機構

エネルギー恒常性維持にかかわるグルコース応答細胞膜受容体を発見

- 膜タンパク質 BOSS が、細胞外グルコース応答に関与 -

ブドウ糖として知られるグルコースは、重要なエネルギー源であるとともに、エネルギー状態を伝えるシグナル分子としても機能します。ヒトをはじめとする生物は、血中にある過剰エネルギー成分を細胞内に脂肪滴として貯蔵し、激しい運動や飢餓時に、貯蓄した脂質を分解・放出してエネルギーを補充します。グルコースの枯渇は脳の神経細胞を死に導き、血糖値の異常は糖尿病の原因となり、メタボリックシンドロームの発症につながります。したがって、生物には、体内に貯蔵しているエネルギー状態を感知し、エネルギー消費とのバランスを保つための何らかの機構が存在していると考えられてきました。

これまでに、このような機構でエネルギー（栄養）センサーの働きをする細胞膜受容体は酵母でしか見つかっておらず、多細胞生物では、存在が予想されながら確認できていませんでした。

理研脳科学総合研究センター平林研究ユニットらの研究グループは、膜タンパク質の1つである「BOSS 受容体」が、細胞外のグルコース濃度変化の情報を細胞内に伝えるエネルギーセンサーとして働くことをショウジョウバエで発見しました。

BOSS 受容体を培養細胞に発現させ、グルコースの刺激を与えて応答性を調べたところ、グルコース濃度変化に反応して、細胞内にシグナルを伝えることを確認しました。同時に、BOSS 欠損ショウジョウバエは、絶食環境に置かれると短時間で個体死にいたることがわかりました。これは、エネルギーの消費バランスを維持できず、脂肪体に貯蓄していた脂質を急激に消費し続けてしまうことが原因でした。*boss* 遺伝子は、線虫からヒトまで広く存在しており、私たちが抱える肥満や糖尿病などの代謝疾患に新たな治療法を提案することが期待できます。

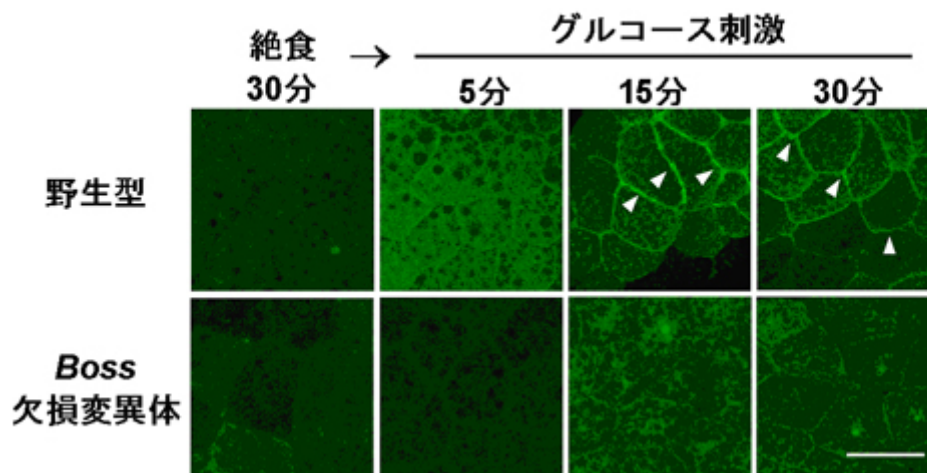


図 BOSS 欠損変異体ではインスリンシグナル活性が低下している

野生型幼虫では、グルコース刺激に応答し、脂肪体でのインスリンシグナルが活性化され、細胞膜に局在する tGPH が観察される(上段、矢頭)。BOSS 欠損変異体では、グルコース刺激を与えても、tGPH の細胞膜への局在が観察されない(下段)。

2008年9月23日

独立行政法人 理化学研究所
独立行政法人科学技術振興機構

エネルギー恒常性維持にかかわるグルコース応答細胞膜受容体を発見

- 膜タンパク質 BOSS が、細胞外グルコース応答に関与 -

◇ポイント◇

- ・ ショウジョウバエで細胞外グルコースに応答する細胞膜受容体を発見
- ・ 細胞（組織）がエネルギー状態を制御し、恒常性を維持する新しい機構が存在
- ・ 糖尿病、メタボリックシンドロームの発症メカニズム解明へ一歩

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）と独立行政法人科学技術振興機構（JST、北澤宏一理事長）は、細胞外の情報を細胞内に伝える膜タンパク質の7回膜貫通型G-タンパク共役型受容体(GPCR)*¹の1つである、BOSS*²細胞膜受容体が細胞外グルコース濃度に応答し、エネルギー恒常性*³制御にかかわることを発見しました。理研脳科学総合研究センター（田中啓治センター長代行）平林研究ユニットの平林義雄ユニットリーダー、香山（古金谷）綾子研究員らと、国立大学法人東京大学薬学部の三浦正幸教授との共同研究による成果です。

生体の重要なエネルギー源であるグルコースと脂質の代謝の恒常性維持は、成長と生命活動に不可欠です。特に、激しい運動や飢餓時におけるエネルギー産生は、貯蓄した脂質に多く依存しています。生物は、体内に貯蔵しているエネルギー状態を感知し、エネルギー消費とのバランスを保ちながら、エネルギーが枯渇状態に陥らないような機構を備えていると考えられています。しかし、そのようなエネルギー（栄養）センサー*⁴やエネルギー恒常性を維持する機構の詳細はわかっていませんでした。

一般に、細胞外の化学的情報を細胞内に伝達する機能を有するタンパク質として知られるGPCRは、ホルモンや神経伝達物質などの細胞外のシグナル物質（リガンド）を細胞膜上で受容し、細胞内にその情報を伝える機能性膜タンパク受容体ファミリーとして知られています。多様なリガンドに対応するため数多くのGPCRが存在し、自然界に存在する最大のタンパク質ファミリーを構成しています。GPCRは、特に医科学研究の領域で重要で、実際に臨床応用されている薬剤の50%以上がGPCRを標的として作られています。しかし、いまだリガンドや生理的役割が不明な、いわゆるオーファン受容体が数多く残されています。

研究グループでは、オーファン受容体GPCRに属しているBOSS受容体が、細胞外グルコース濃度の応答に関与するエネルギー（栄養）センサーであることを、ショウジョウバエを用いて証明しました。*boss*遺伝子は、線虫からヒトに至るまで広く保存されていることから、動物一般に共通した、生存に必須な機能を有していると予想できます。このことは、現在私たちが抱えている肥満や糖尿病などの疾患の理解と新たな治療法の開発に貢献すると期待されます。

本研究成果は、JST 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）の研究領域「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」における研究課題「糖修飾システムによる神経機能の発現・制御」（研究代表者：平林義雄ユニットリーダー）によって得られ、米国科学アカデミー紀要『*Proceedings of the National Academy of Sciences*』9月22日の週にオンライン掲載されます。

1. 背景

細胞は体のエネルギー状態を感知して、血中にある過剰エネルギー成分を細胞内に取り込み、中性脂肪（トリアシルグリセロール）の脂肪滴として貯蔵します。そして、空腹時や血糖低下時にこれを分解・放出して、体のエネルギー補充に活用します。エネルギーが枯渇するということは、生物にとっては死を意味するため、エネルギーを供給するときには、体の貯蔵エネルギーが枯渇しないようにバランスを保つ必要があります。従って、細胞には、体のエネルギー状態を感知するエネルギー（栄養）センサーが存在し、エネルギー恒常性を保つ機構が備わっていると考えられます。

ブドウ糖として知られるグルコースは、生物にとって極めて重要なエネルギー源であると同時に、体のエネルギー状態を伝えるシグナル分子として重要な働きをしていることがわかってきました。血糖値の異常は、糖尿病の原因となるだけでなく、肥満などを含むメタボリックシンドロームの発症につながります。また、グルコースの枯渇は、特に神経細胞では細胞死に直結します。そのため、細胞外のグルコース濃度を感知して、エネルギー恒常性を維持する機構にかかわる細胞膜受容体の存在が示唆されてきました。しかし、これまでの研究では、このような働きをする細胞膜受容体は単細胞生物の酵母でしか見つかっておらず、多細胞生物では候補すらわかっていませんでした。一方で、多細胞生物にも同様な機能を持つ受容体の存在が、神経細胞や消化器系組織にも存在するのではないかと予想されていました。

一般に、ホルモンや神経伝達物質などの細胞外のシグナル物質（リガンド）を細胞膜上で受容し、細胞内にその情報を伝える機能性膜タンパク受容体ファミリーとして、GPCR が知られています。多様なリガンドに対応するために、数多くの GPCR が存在し、自然界に存在する最大のタンパク質ファミリーを構成しています。しかし、いまだリガンドや生理的役割が不明な、いわゆるオーファン受容体が数多く残されています。研究チームは、このオーファン受容体 GPCR の中に、エネルギー（栄養）センサーの役割を果たしている受容体があると予測しました。

2. 研究手法と成果

研究チームは、オーファン受容体の進化系統樹を調べ、エネルギー恒常性維持にかかわる細胞膜受容体の候補受容体を検索しました。具体的には、オーファン受容体の中から、糖輸送体や糖転移酵素などと相同性があり、かつ、さまざまな生物種間で保存されている GPCR を候補受容体として選択、解析しました。その結果、グルコース応答受容体として機能する新規の遺伝子「*BOSS/GPRC5B*」を同定しました。

エネルギー恒常性維持機構は極めて複雑ですが、哺乳動物より単純なショウジョウバエにおいても共通した機構が存在しています。さらに、ショウジョウバエは、遺伝的解析が容易で、ライフサイクルも短く、研究対象として適しているという長所を持っています。そこで、今回の研究では、この受容体の基本的な生理機能を理解するために、ショウジョウバエを用いて解析しました。

BOSS受容体は、グルコース依存性の高い脳・神経系のほか、エネルギーセンサー器官である脂肪体（ヒトの脂肪組織に相当）に存在していたことから、エネルギー（栄養）センサーとして機能する可能性が強く示唆されました。そこで、BOSS受容体を

培養細胞に発現させ、グルコース刺激に対する応答性を調べたところ、BOSS受容体がグルコース濃度変化に反応して、細胞内にシグナルを伝えることを見いだしました(図1A)。BOSS/GPRC5B受容体はグルコース刺激に応答し、そのシグナルを細胞内へ伝えるために、細胞膜表面から細胞内へ取り込まれました(図1B)。

次に、BOSS受容体の機能を欠く突然変異を持つBOSS欠損ショウジョウバエ(BOSS欠損体)のエネルギー代謝状態を調べました。BOSS欠損体では、グルコース刺激に応答できないことから、エネルギー代謝状態が異常になることが予想できました。実際に、血リンパ液(ヒトの血液に相当)中の糖と脂肪の量が上昇(図2)し、インスリンシグナル^{※5}の低下が起こることが明らかとなりました(図3)。興味深いことに、BOSS欠損体では個体のエネルギー消費バランスを維持することができず、絶食条件環境に置かれると短時間で個体死に至ることも発見しました(図4A)。これは、脂肪体に貯蔵されていた脂質が、野生型のショウジョウバエに比べて急速に減少することが原因であることがわかりました(図4B)。

3.今後の期待

今回の成果により、多細胞生物であるショウジョウバエにもエネルギー恒常性を維持する機構が存在し、BOSS受容体が細胞外グルコース濃度に応答し、エネルギー恒常性維持にかかわる受容体であることが明らかとなりました。*boss*遺伝子は、ショウジョウバエ以外にも、線虫からヒトに至るまで広く保存されていることから(図5)、動物一般に共通した生存に必須な機能を持つと考えられます。BOSS受容体は、脂肪組織に加え、脳・神経系でも強く発現しており、今回の成果は、個体としてエネルギー代謝の恒常性を維持する機構の解明だけでなく、グルコース依存性の高い神経細胞でのBOSS受容体の機能の理解につながると注目されます。さらに、ヒトのBOSS受容体を同定し、その機能メカニズムを解明できると、現在、私たちが抱えている肥満や糖尿病などの代謝疾患の理解が進み、新しい治療法の開発に貢献することが期待できます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター 平林研究ユニット

ユニットリーダー 平林 義雄 (ひらばやし よしお)

Tel : 048-467-6372 / Fax : 048-467-6372

脳科学研究推進部 大伴 康志 (おおばん やすし)

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-462-4914

(JSTの事業に関すること)

独立行政法人科学技術振興機構

戦略的創造事業本部 研究領域総合運営部

瀬谷 元秀 (せや もとひで)

Tel : 03-3512-3524 / Fax : 03-3222-2064

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

独立行政法人科学技術振興機構 広報・ポータル部 広報課

Tel : 03-5214-8404 / Fax : 03-5214-8432

<補足説明>

※1 GPCR(G タンパク質共役型受容体)

細胞外側のリガンド結合部位、細胞膜内の7回膜貫通ヘリックスドメインからなる特徴的な共通構造を持ち、細胞外の化学的情報を細胞内に伝達する機能を有するタンパク質。初期に発見されたGPCRが、細胞内側にGタンパク質が結合する部位を有していることから、このように命名された。ヒトゲノム全体でGPCRは700~800近く存在するとされているが、リガンドや生理的役割がわかっていない、いわゆるオーファン受容体が100以上存在する。

※2 BOSS(bridged of sevenless 遺伝子がコードするタンパク質)

複眼形成過程にかかわる遺伝子として、1990年代にショウジョウバエで最初に発見された遺伝子。GPCRの1つで、細胞外側で隣接する細胞表面に発現している受容体(sevenless 遺伝子)と結合する領域を持ち、この領域が複眼形成過程などに関与している。しかし、これまでに、GPCR構造領域の機能については知られていなかった。この領域は、多くの動物によく保存されている。

※3 エネルギー恒常性(ホメオスタシス)

エネルギー恒常性(ホメオスタシス)とは、生物の持つ重要な性質で、体の中の変化や外部環境の変化に影響されずに、生体のエネルギー状態が一定に保たれる性質のこと。

※4 エネルギー(栄養)センサー

近年の研究により、グルコース・脂質・アミノ酸などの栄養成分が、生体構成材料やエネルギー源であるのみならず、細胞機能制御においてシグナル分子として作用していることが明らかとなってきた。細胞は、細胞内外に、エネルギー(栄養)状態を感知するセンサーを持ち、エネルギーバランス(エネルギー恒常性)を調整していると考えられている。

※5 インスリンシグナル

インスリンは、哺乳類では膵臓に存在するβ細胞から分泌されるペプチドホルモンで、エネルギーの代謝調節に重要な機能を果たす。インスリンは肝臓や脂肪、骨格筋、中枢神経やインスリン分泌細胞である膵β細胞自身への作用を通じて、エネルギー代謝を制御する。インスリンシグナルとは、インスリンがこれらの組織で発現しているインスリン細胞膜受容体と結合し、その情報を細胞内に伝えることを指す。

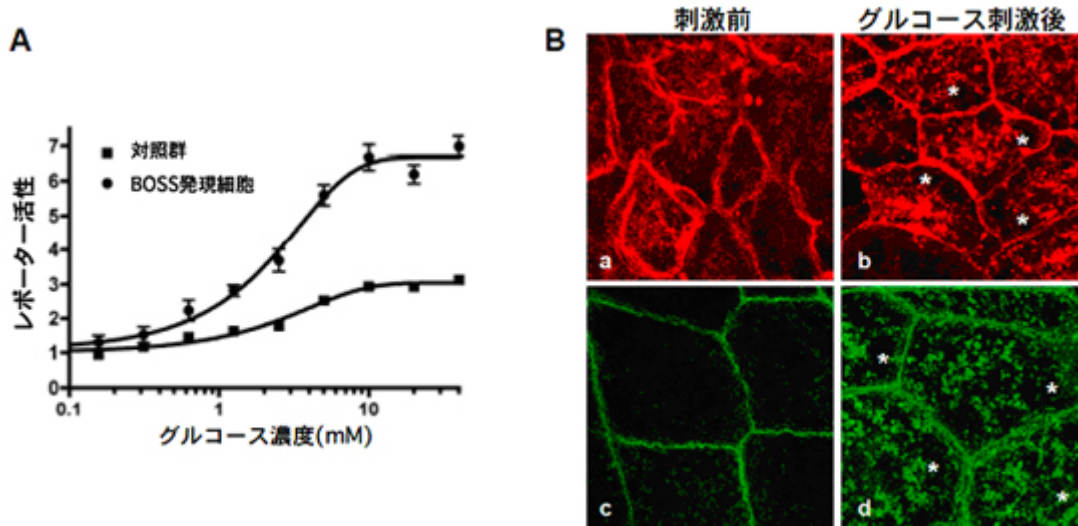


図1 BOSS 受容体は細胞外グルコース濃度変化に応答する

- (A) BOSS 受容体のグルコース応答性を調べた結果。BOSS 発現細胞はグルコース刺激に対して濃度依存的に応答し、レポーター活性が上昇する。
- (B) 幼虫脂肪体（哺乳類の脂肪組織に相当）で発現している BOSS（上段：赤）またはマウスホモログの GPRC5B（下段：緑）は、刺激前は細胞膜に存在しているが、グルコース刺激に応答し、細胞膜から細胞内への取り込み（*印）が観察される。

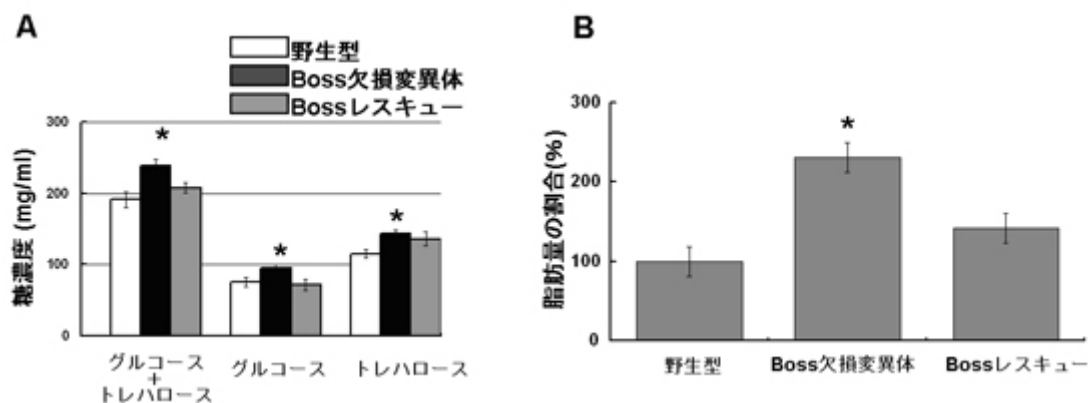


図2 BOSS 欠損変異体ではエネルギー代謝制御が異常となっている

幼虫体内を循環している糖（グルコースとトレハロース）濃度（血糖値に相当）（A）と脂肪量（B）の測定結果。BOSS 欠損変異体では血糖値と脂肪量が、ともに野生型よりも上昇していることがわかった。BOSS レスキューは、BOSS 欠損変異体に *boss* 遺伝子導入し、BOSS の発現を回復させた個体。*印は、統計的有意差を示す。

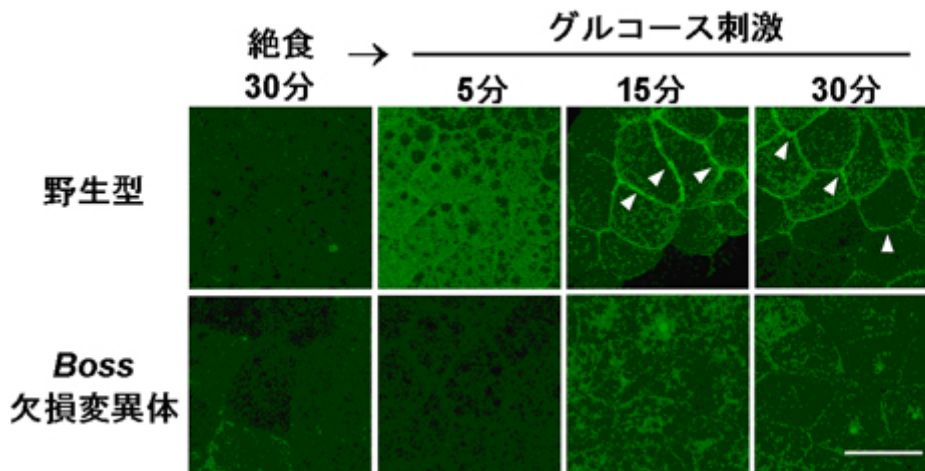


図3 BOSS 欠損変異体ではインスリンシグナル活性が低下している

インスリンシグナルの状態をインスリンシグナルのインディケーターtGPHを用いて調べた。tGPHはインスリンシグナルが活性化されると細胞膜へと移項する(矢頭)。野生型幼虫では、グルコース刺激に応答し、脂肪体でのインスリンシグナルが活性化されるため、細胞膜に局在するtGPHが観察される(上段)。しかし、BOSS欠損変異体では、グルコース刺激を与えても、野生型のようなtGPHの細胞膜への局在が観察されない(下段)。

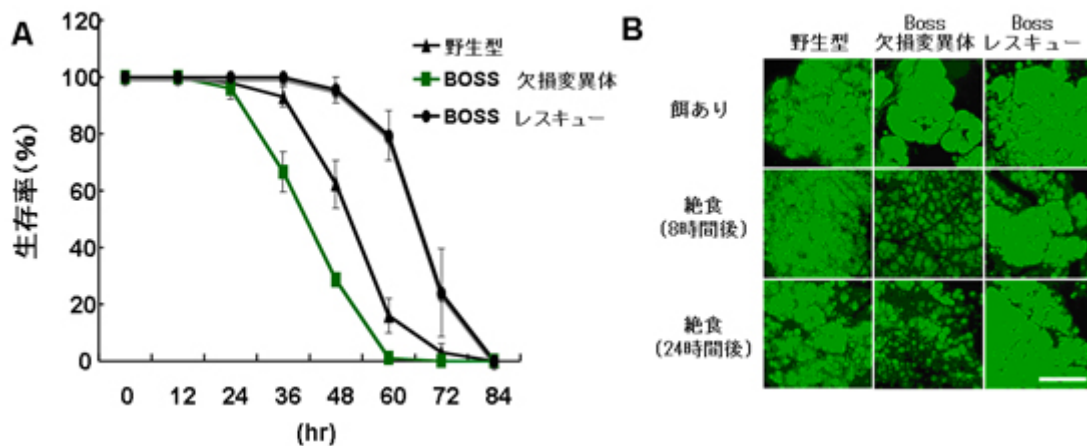


図4 BOSS 欠損変異体は飢餓ストレスに脆弱である

ショウジョウバエ成虫を餌のない状況におき、生存期間(A)と貯蔵脂質の変化(B)を測定した。BOSS欠損変異体(緑)はコントロール(野生型、BOSSレスキュー)と比べて、飢餓ストレス(絶食)に脆弱で、短時間で死に至る(A)。脂肪体に蓄えられている脂肪量(緑:BODIPYで貯蔵脂肪を染色)が急速に減少している(B)ことから、貯蔵エネルギーの早期の枯渇が早死の原因と考えられる。

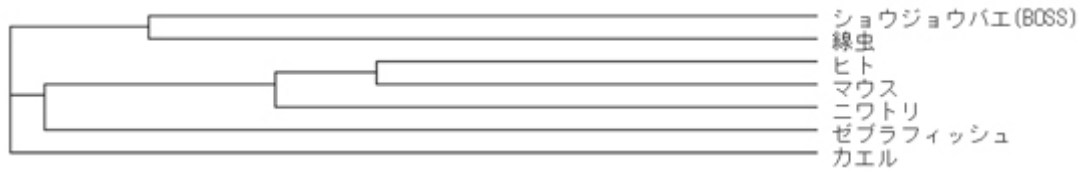


図5 BOSS/GPRC5Bの系統図

boss 遺伝子は進化の過程で保存されており、ショウジョウバエ以外の生物種に広く存在している。これらの生物種では、GPRC5B と呼ばれている。