



徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬学系生命薬理学分野

藤野 裕道

前代未聞の台風12号の逆走による研究室旅行の予期せぬ中止、改革と伝統のせめぎ合いの阿波踊りも終わり、台風20号そして最強の21号が徳島を通過して行った2018年夏。徳島大学大学院医歯薬学研究部薬学系生命薬理学分野としてスタートしたこの年の徳島の夏は、度重なる禍難と、いつまでも暑い日々が続きました。私たちは、修士1年生1人、学部5年生4人、4年生4人、2017年4月より赴任した福島圭稜助教、そして2016年6月に教授を拝命した私、藤野裕道からなる小さな研究グループです。しかしながらこうして「生化学」誌上に研究内容などを紹介させて頂ける機会を与えて頂き大変感謝しております。

2016年6月に徳島大学に着任した私は、北海道大の学生の頃から四半世紀程、Gタンパク質共役型受容体情報伝達系の解明に携わっています。そして大体20年くらい前から、アリゾナ大にてプロスタノイド受容体の研究を始めました。さて、cAMP産生を亢進させる主要なプロスタグランジン (PG)E₂受容体は、2種類あることが知られています。現在のヒトEP2プロスタノイド受容体を、アリゾナ大のボスが1994年にクローニングしたことがきっかけで、二つの受容体サブタイプの存在が明らかになりました。そして最初にEP2受容体としてクローニングされていた受容体は、新たにEP4受容体と名付け直されました。そのような命名の混乱と、類似した細胞内情報伝達系を活性化することも相まって、EP2受容体とEP4受容体は今でもしばしば混同されがちです。その後の千葉大での研究を含めて、私たちが20年近く続けている内容を噛み砕いて言えば、その二つの受容体の違いを明らかにする試みと言ってもよいのかも知れません。その過程で、EP4受容体は大腸がんに関与している可能性を示唆してきたのですが、その話はまた別の機会に譲ります。さてプロスタノイド受容体の系統樹を見ると、EP2受容体に最も進化上近縁な受容体は、PGD₂を主なリガンドとするDP受容体です。ある時、ちょうど1000ゲノム・プロジェクトの報告と、コンピューターの得意な学生が在籍していたことから、ちょっとした思いつきでEP2受容体とDP受容体との報告されているアミノ酸の変異数を調べてみました。EP2受容体とDP受容体は遺伝子重複により分岐したと考えられています。そのため分岐してから同じ時間が経ていけば、同じような頻度で遺伝子の変異が起きてきたことが考えられます。私は進化を学んだ訳ではありません。そこで少しだけ見方を変えて、確率的に同じ様な頻度で遺伝子の変異

が起こったのであれば、現在の世界中の人々のEP2受容体とDP受容体の変異している遺伝子・アミノ酸の頻度・数は、だいたい同じになるはずだと考えました。ところが結果を見ると、見つかったアミノ酸の変異数は、EP2受容体の4アミノ酸に対して、DP受容体は16アミノ酸だったのです (*FEBS Lett* 2015)。しかもEP2受容体の四つの変異は、ほぼ細胞膜貫通部分に存在していたのに対して、DP受容体は細胞の内外領域に多くの変異が見られたのです。当然、この結果からは幾つかの解釈が考えられます。しかしながら「DP受容体は、まだ進化している途中」であり、PGE₂/EP2受容体システムとPGD₂/DP受容体システムは現在も役割分担を進めていると感じました。そこで、それぞれの受容体に対してcognateではないリガンド、すなわちEP2受容体に対してはPGD₂を、そしてDP受容体に対してはPGE₂を作用させた時のリガンド結合様式や情報伝達系の違いを解析しました。その結果、もちろん親和性には違いがありますが、それぞれのリガンドは、どちらの受容体に対しても最大活性を引き起こせる完全アゴニストとして作用していることがわかりました。しかしながら情報伝達系の詳細を見ていくと、EP2受容体はPGD₂とPGE₂を区別しているのに対して、DP受容体は、リガンド認識が甘いのでは、と思わせる結果が得られました。そして興味深いことに、構造異性体であるPGD₂とPGE₂は、一つと同じ受容体に対して異なる配位で結合している可能性が明らかとなりました。すなわちPGE₂とPGD₂は、引き起こす情報伝達系や、その活性化程度を変えるバイアス・リガンド (biased ligand) である可能性を示せました (*FEBS J* 2016)。この結果を鑑みてEP4受容体に立ち返って、リガンドのバイアス性について検討することにしました。EP4受容体のリガンドであるPGE₂は、大腸がん患者においてその産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) と共に、その産生量や発現量が増大していることが知られています。PGE₂はアラキドン酸から作られますが、エイコサペンタエン酸を基質とした場合、COX-2はPGE₃を産生します。この二重結合が一つ多いPGE₃には、大腸がんの抑制作用が報告されています。そしてそれはPGE₃が、EP4受容体のバイアス・リガンドとして作用するため、がん化情報伝達系のみを活性化させない可能性を示せました (*FEBS Lett* 2017)。副次的な研究としてスタートしましたが、共同研究グループの先生方の多大な協力のおかげで、思わぬ方向に展開させることができたと思っています。このバ

イアス性に翻弄されながらも、これら一連の研究結果の生理的な意味付けや解釈を、ゼミなどを通して皆で考えるのは楽しいことです。近縁の受容体ファミリーや、構造的に類似したリガンドは、もしかしたら時にパートナーを変えることで異なる反応を引き起こしているのかもしれませんが、それは実にささやかな発見かもしれません。それでも受容体をノック・アウトすることでは、なかなか見つけれない秘密の庭（花園まで素晴らしくはないですが……）を垣間見た気分になります。そして、もしかしたらこの「不完全さ」あるいは「多面性」が、ある種の疾病を引き起こしている気がなくもありません。もちろん私たちは、プロスタノイドなどの生理活性物質が、「どこに」・「どのように」作用しているのかの解明を、連綿と受け継がれてきたオーソドックスでスタンダードな薬理学的研究

を通して行ってもいます。また、さらにその先の「何のために」作用しているのかを理解しようともしています。もし「何のために」を理解することができれば、生命がこれまで造り上げてきたシステムを俯瞰・類推するヒントとなり、そのシステムの破綻が原因となる疾病などへの理解と対応が可能になると信じているからです。とは言え生命の進化は、「何のために」は後付けで、「たまたま」が、ほとんどなのですが……。まあしかし、そう言った現在の生命の意味や意義を考えていくことを含めて、2018年の4月より、分野名を「生命薬理学」とさせて頂いた次第です。

生命薬理学分野の2018年。徳島での研究生活は、さまざまな困難に見舞われながらも続いています。この年の夏の様に、何があっても、いつまでも「熱い」研究室でありたいと願い、ここで擱筆します。

