

## 膜受容体 BOSS/GPRC5B による新しいエネルギー代謝制御機構

香山 綾子

### 1. はじめに

生物にとってエネルギーは不可欠であり、その枯渇は死に直結する。逆に、過剰なエネルギーは肥満をはじめとするさまざまな代謝疾患を引き起こし、現在、大きな社会問題となっている。生物には体全体のエネルギーの蓄積と消費のバランスを制御する機構が備わっているはずであり、その機構の破綻によって、このような疾患が引き起こされてしまうと考えられる。

進化の過程で保存されている BOSS/GPRC5B は、G タンパク質共役受容体 (GPCR) に属するオーファン受容体として分類され、その機能は長い間謎であった。ショウジョウバエを用いた BOSS の研究を契機に、哺乳類ホモログである GPRC5B の解析も進み、BOSS/GPRC5B がエネルギー代謝制御機構に関係していることが明らかとなった。BOSS/GPRC5B は、脳、脂肪組織、腸などのエネルギー代謝制御に深く関わる組織に存在している。これら発現組織特異的に BOSS の機能阻害を行うと、貯蔵脂肪量や摂食量が増減することが判明した。本稿では、筆者らが進めてきた BOSS/GPRC5B によるエネルギー代謝制御機構について紹介したい。

### 2. 貯蔵エネルギーレベルの感知機構

生体エネルギーの源となる脂肪は、食物から直接摂取したり、体内で合成することにより主に脂肪組織に蓄積されている。蓄積された脂肪は、さまざまな分解経路を経てエネルギーに変換され、生物はそれを利用して生命を維持している。脂肪の蓄積と消費のバランスを制御することは、ヒトも含めたすべての生物にとって健康・生命を維持する上で重要である。糖尿病、高脂血症、高血圧症などの疾病リスクを高める肥満は、食物の過剰な摂取や枯渇による蓄

積-消費バランスの破綻によって引き起こされる。肥満の分子メカニズムを理解するためには、まず、組織間で制御されているエネルギー代謝調節機構を知らなければならない。しかし、この仕組みは複雑で容易に明らかにすることは困難である。細胞内に存在する栄養感知機構としては、mTOR (mammalian target of rapamycin) や AMPK (AMP 活性化プロテインキナーゼ) が知られていた。mTOR は細胞外の栄養状態や細胞内エネルギー (ATP 量) 等の情報を感知して細胞成長・増殖へ結びつける上で中心的な役割を担うリン酸化酵素である。AMPK はヒトから酵母に至る真核細胞に高度に保存されているセリン・トレオニンキナーゼであり、細胞内のエネルギーのセンサーとして重要な役割を担っている。しかし、細胞外の栄養を感知して、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は単細胞生物の酵母でしか見つかっていなかった。

### 3. BOSS/GPRC5B 受容体とは

BOSS は、1990 年代にショウジョウバエの複眼形成過程に関わる SEVENLESS 受容体のリガンドとして同定され<sup>1)</sup>、その後、精子の幹細胞の維持に関わることも示されていた<sup>2)</sup>。BOSS は進化の過程で保存されており、ほぼすべての多細胞生物にも存在し GPRC5B と呼ばれていた<sup>3)</sup>。BOSS/GPRC5B は代謝型グルタミン酸受容体、GABA 受容体カルシウム感知受容体 (TAS1R) や V2R (pheromone receptor type 2) が属する Family C に分類されることから、生命の根幹の機能に関与することが示唆された。BOSS には、SEVENLESS 受容体のリガンドとして機能する細胞外側に長い領域が存在しているが、複眼を持たない生物にはこの領域は存在しない。すべての生物に共通な領域は、細胞膜を 7 回貫通する G タンパク質共役受容体 (GPCR) 構造を持っていた。BOSS とヒト GPRC5B の相同性は 28% である。GPCR は、哺乳類では 800 種類ほど知られており、創薬の重要なターゲットとなっている。しかし、結合するリガンドやその生理機能が判明していないものがあり、オーファン受容体と呼ばれ、GPRC5B はその一つであった。これまでに判明していた BOSS の機能は、SEVENLESS 受容体のリガンドとして機能する細胞外側に長い領域によるものと考えられ、生物種間で保存されている GPCR 構造部分は、他の機能を担っていると考えられた。

理化学研究所脳科学総合研究センター (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1)

Regulation of energy metabolism by BOSS/GPRC5B

Ayako Kohyama-Koganeya (Lab. for Molecular Membrane Neuroscience, BSI, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890098

© 2017 公益社団法人日本生化学会

#### 4. 貯蔵エネルギー制御に関与する BOSS/GPRC5B

そこで、まずショウジョウバエを用いて BOSS/GPRC5B の機能を明らかにすることにした。boss 欠損変異体は、体のサイズが小さいという特徴があり、脂肪体（哺乳類の脂肪組織や肝臓に相当）に発現が認められたことから、エネルギー代謝に関与している可能性が強く示唆された。生物には体内のエネルギー状態の感知や、貯蔵と消費のバランスを保つ機構が存在し、生物が健康にかつ長期間にわたり生存する上で重要な機能を果たしている。生物は、グルコースなどのエネルギー成分が過剰にあると、それを脂肪に変換し、脂肪組織に貯蔵し、激しい運動や食物がないなどで飢餓状態になったときに、それらを消費する。細胞内の因子としては mTOR や AMPK などが知られているが、細胞膜に存在するエネルギーセンサーは酵母以外では発見されていなかった<sup>4)</sup>。

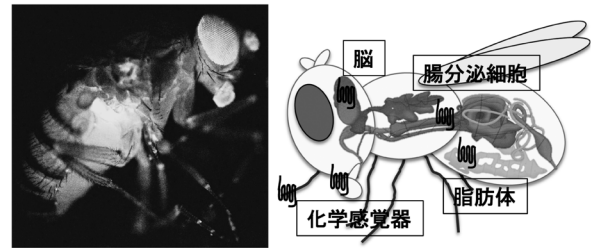
グルコースを摂食させると、それに応答して BOSS が細胞膜から細胞内に取り込まれた<sup>5)</sup>。この結果は、BOSS が細胞外のグルコース濃度変化を感知し、その情報を細胞内に伝えていることを示している。また、boss 欠損変異体は、飢餓状態におくと、野生型よりも短時間で死ぬことが判明し、その原因は飢餓状態では貯蔵されている脂肪が急激に減少することであった。つまり、エネルギーの貯蔵と消費のバランスを保つことができないのである。マウスの GPRC5B をショウジョウバエに異所的に発現させると、BOSS と同様にグルコースに応答したことから、哺乳類の GPRC5B の機能もエネルギー代謝に関与することが予想された<sup>5)</sup>。

そこで、次に GPRC5B 欠損マウスを用いて GPRC5B の機能解析を行った。GPRC5B もショウジョウバエ BOSS と同様に脂肪組織での発現が認められた。高脂肪食を与えられた野生型マウスは体重増加、脂肪組織の慢性炎症、血糖値の上昇が起り、2型糖尿病を発症する。しかし、高脂肪食を与えられた GPRC5B 欠損マウスは肥満にならず、脂肪組織の慢性炎症も起らず、血中のグルコース濃度も正常であった<sup>6)</sup>。

#### 5. 摂食量の制御にも関与する BOSS

ここまでの研究で、BOSS/GPRC5B は、エネルギー代謝に関与することが明らかになった。そこで、解剖学的アプローチとして BOSS の発現組織を詳しく解析したところ、神経細胞（複眼や脳の一部）や脂肪体に加えて、化学感覚器や腸の一部の細胞にも発現が認められた<sup>7)</sup>（図 1A）。ショウジョウバエは、体のさまざまな部位に存在している毛状の化学感覚器で味を感じている。化学感覚器は、口吻はもちろんのこと、跗節（ふせつ）、翅、交尾器にも存

(A)



(B)

#### BOSS 欠損変異体 (全身ノックアウト)

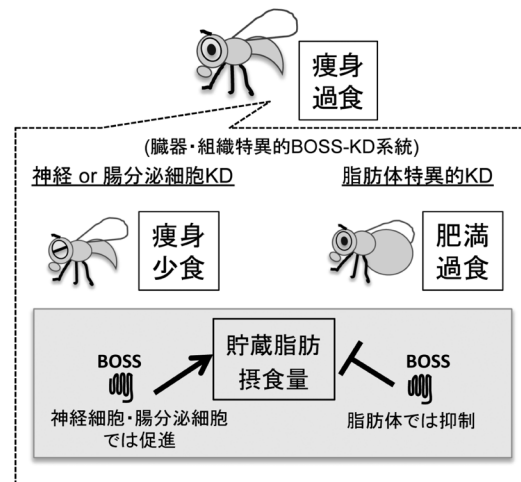


図 1 BOSS の発現組織と組織特異的 BOSS ノックダウンの表現型

(A) BOSS-Gal4 を用いて蛍光タンパク質を発現させたショウジョウバエ (右) と、発現組織を示した模式図 (左)。BOSS は脳や化学感覚器の神経細胞、腸分泌細胞や脂肪体に発現している。(B) 組織特異的 BOSS ノックダウン (KD) の表現型をまとめた模式図。BOSS 欠損変異体は過食にも関わらずやせている。腸分泌細胞特異的、および神経特異的のノックダウンは少食で瘦身、一方、脂肪体特異的のノックダウンは過食で肥満という表現型を示す。

在している<sup>8)</sup>。たとえば、歩き回って肢の感覚子で餌(味)をモニターし、グルコースなど栄養になる成分を感じると、摂食行動が開始される。腸の BOSS 発現細胞の一部は PROSPERO (腸分泌細胞に発現するホメオドメインを持つ転写因子) と共染色され、腸分泌細胞に発現していることがわかった<sup>7)</sup>。腸分泌細胞は、エネルギー代謝や摂食行動を制御するホルモン等を分泌することが知られている。また、興味深いことにこれらの細胞には、味覚受容体が発現していることが知られている<sup>9)</sup>。腸で発現している味覚受容体は味を感知し、消化・吸収などを制御していると考えられている<sup>10)</sup>。これらの結果から得られた BOSS の発現パターンは、BOSS が摂食行動にも関与していることを示唆していることから、この仮説の検証を行った。

まず、これら発現組織それぞれでBOSSがエネルギー代謝や摂食行動に関わっていることを確認するために、発現部位特異的BOSSノックダウン系統を作製し表現型を解析した。神経組織および腸分泌細胞特異的にBOSSをノックダウンすると、摂食量と貯蔵脂肪量が減少し、逆に脂肪体特異的にBOSSをノックダウンすると、摂食量と貯蔵脂肪量が増加することが判明した<sup>7)</sup>(図1B)。以上の結果は、BOSSが司令塔として、摂食行動やエネルギー代謝を制御する液性因子などの機能を制御することでエネルギー代謝恒常性維持を保っている可能性を示唆している。

## 6. おわりに

これまでの解析から、BOSS/GPRC5Bはエネルギー代謝制御に関わり、エネルギーの貯蔵や摂食行動を制御していることが判明した。GPRC5B遺伝子は肥満と強い相関関係にあることも見いだされており<sup>11)</sup>、我々の研究結果をサポートしている。

しかし、まだ分子機構の解明という課題が残されている。BOSS/GPRC5BはGPCR構造を示すものの、リガンドや共役Gタンパク質は判明していない。哺乳類やショウジョウバエの甘味や苦味を感知する味覚受容体は、7回膜貫通型でGタンパク質共役型であると考えられている。実際にGタンパク質を欠損させると、味覚応答が部分的に低下する<sup>12)</sup>。興味深いことに、フルクトースに反応する7回膜貫通型受容体にリガンド結合型イオンチャネルとしての性質があることが報告され、少なくとも一部はGタンパク質共役型ではないと考えられている<sup>13)</sup>。BOSS/GPRC5Bも一次構造ではGPCRファミリーに属しているが、上述の例のように、Gタンパク質共役型ではない可能性も考えられる。*in vitro*系では、GPRC5BがFyn (Srcファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素の一種で、脂質ラフトに存在する。タンパク質相互作用により、その酵素活性が制御される)と結合しているという結果が得られており<sup>6)</sup>、BOSS/GPRC5Bの分子機能の解明を進めていきたいと考えている。今後、BOSS/GPRC5Bの分子機構を明らかにすることで、肥満や糖尿病などエネルギー代謝が関係するさまざまな疾患の発症メカニズムの理解や治療・予防法の開発につながる可能性がある。

このように、エネルギー代謝制御に関与することが明らかになったBOSS/GPRC5Bであるが、BOSS/GPRC5Bはいまだに謎に満ちた膜受容体である。なぜならば、GPRC5Bは発生に関わる因子であるとの報告もあり<sup>14)</sup>、またGPRC5Bは発達障害・注意欠陥多動性障害(ADHD)のリスクファクターであるとの報告もある<sup>15)</sup>。このように、さまざまな生命機能に関与するBOSS/GPRC5Bの分子機構の解明は容易ではないが、それゆえ、魅力ある分子である。

BOSS/GPRC5Bの全貌を少しずつ明らかにしていきたいと考えている。

## 文 献

- Hart, A.C., Krämer, H., & Zipursky, S.L. (1993) *Nature*, **361**, 732–736.
- Kitadate, Y., Shigenobu, S., Arita, K., & Kobayashi, S. (2007) *Dev. Cell*, **13**, 151–159.
- Kurtenbach, S., Mayer, C., Pelz, T., Hatt, H., Leese, F., & Neuhäus, E.M. (2011) *BMC Evol. Biol.*, **11**, 234.
- Gancedo, J.M. (2008) *FEMS Microbiol. Rev.*, **32**, 673–704.
- Kohyama-Koganeya, A., Kim, Y.J., Miura, M., & Hirabayashi, Y. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 15328–15333.
- Kim, Y.J., Sano, T., Nabetani, T., Asano, Y., & Hirabayashi, Y. (2012) *Sci. Signal.*, **5**, ra85.
- Kohyama-Koganeya, A., Kurosawa, M., & Hirabayashi, Y. (2015) *PLoS One*, **10**, e0133083.
- Stocker, R.F. (1994) *Cell Tissue Res.*, **275**, 3–26.
- Park, J.H. & Kwon, J.Y. (2011) *PLoS One*, **6**, e29022.
- Young, R.L. (2011) *Front. Neurosci.*, **5**, 23.
- Speliotes, E.K., Willer, C.J., Berndt, S.I., Monda, K.L., Thorleifsson, G., Jackson, A.U., Lango Allen, H., Lindgren, C.M., Luan, J., Mägi, R., Randall, J.C., Vedantam, S., Winkler, T.W., Qi, L., Workalemahu, T., Heid, I.M., Steinthorsdottir, V., Stringham, H.M., Weedon, M.N., Wheeler, E., Wood, A.R., Ferreira, T., Weyant, R.J., Segrè, A.V., Estrada, K., Liang, L., Nemesh, J., Park, J.H., Gustafsson, S., Kilpeläinen, T.O., Yang, J., Bouatia-Naji, N., Esko, T., Feitosa, M.F., Kutalik, Z., Mangino, M., Raychaudhuri, S., Scherag, A., Smith, A.V., Welch, R., Zhao, J.H., Aben, K.K., Absher, D.M., Amin, N., Dixon, A.L., Fisher, E., Glazer, N.L., Goddard, M.E., Heard-Costa, N.L., Hoesel, V., Hottenga, J.J., Johansson, A., Johnson, T., Ketkar, S., Lamina, C., Li, S., Moffatt, M.F., Myers, R.H., Narisu, N., Perry, J.R., Peters, M.J., Preuss, M., Ripatti, S., Rivadeneira, F., Sandholt, C., Scott, L.J., Timpson, N.J., Tyrer, J.P., van Wingerden, S., Watanabe, R.M., White, C.C., Wiklund, F., Barlassina, C., Chasman, D.I., Cooper, M.N., Jansson, J.O., Lawrence, R.W., Pellikka, N., Prokopenko, I., Shi, J., Thiering, E., Alavere, H., Alibrandi, M.T., Almgren, P., Arnold, A.M., Aspelund, T., Atwood, L.D., Balkau, B., Balmforth, A.J., Bennett, A.J., Ben-Shlomo, Y., Bergman, R.N., Bergmann, S., Biebermann, H., Blakemore, A.I., Boes, T., Bonnycastle, L.L., Bornstein, S.R., Brown, M.J., Buchanan, T.A., Busonero, F., Campbell, H., Cappuccio, F.P., Cavalcanti-Proença, C., Chen, Y.D., Chen, C.M., Chines, P.S., Clarke, R., Coin, L., Connell, J., Day, I.N., den Heijer, M., Duan, J., Ebrahim, S., Elliott, P., Elosua, R., Eiriksdottir, G., Erdos, M.R., Eriksson, J.G., Facheris, M.F., Felix, S.B., Fischer-Posovszky, P., Folsom, A.R., Friedrich, N., Freimer, N.B., Fu, M., Gaget, S., Gejman, P.V., Geus, E.J., Gieger, C., Gjesing, A.P., Goel, A., Goyette, P., Grallert, H., Grässler, J., Greenawald, D.M., Groves, C.J., Gudnason, V., Guiducci, C., Hartikainen, A.L., Hassanali, N., Hall, A.S., Havulinna, A.S., Hayward, C., Heath, A.C., Hengstenberg, C., Hicks, A.A., Hinney, A., Hofman, A., Homuth, G., Hui, J., Igl, W., Iribarren, C., Isomaa, B., Jacobs, K.B., Jarick, I., Jewell, E., John, U., Jørgensen, T., Jousilahti, P., Jula, A., Kaakinen, M., Kajantie, E., Kaplan, L.M., Kathiresan, S., Kettunen, J., Kinnunen, L., Knowles, J.W., Kolcic, I., König, I.R., Koskinen, S., Kovacs,

P., Kuusisto, J., Kraft, P., Kvaløy, K., Laitinen, J., Lantieri, O., Lanzani, C., Launer, L.J., Lecocour, C., Lehtimäki, T., Lettre, G., Liu, J., Lokki, M.L., Lorentzon, M., Luben, R.N., Ludwig, B., Manunta, P., Marek, D., Marre, M., Martin, N.G., McArdle, W.L., McCarthy, A., McKnight, B., Meitinger, T., Melander, O., Meyre, D., Midthjell, K., Montgomery, G.W., Morcken, M.A., Morris, A.P., Mulic, R., Ngwa, J.S., Nelis, M., Neville, M.J., Nyholt, D.R., O'Donnell, C.J., O'Rahilly, S., Ong, K.K., Oostra, B., Paré, G., Parker, A.N., Perola, M., Pichler, I., Pietiläinen, K.H., Platou, C.G., Polasek, O., Pouta, A., Rafelt, S., Raitakari, O., Rayner, N.W., Ridderstråle, M., Rief, W., Ruukonen, A., Robertson, N.R., Rzehak, P., Salomaa, V., Sanders, A.R., Sandhu, M.S., Sanna, S., Saramies, J., Savolainen, M.J., Scherag, S., Schipf, S., Schreiber, S., Schunkert, H., Silander, K., Sinisalo, J., Siscovick, D.S., Smit, J.H., Soranzo, N., Sovio, U., Stephens, J., Surakka, I., Swift, A.J., Tammesoo, M.L., Tardif, J.C., Teder-Laving, M., Teslovich, T.M., Thompson, J.R., Thomson, B., Tönjes, A., Tuomi, T., van Meurs, J.B., van Ommen, G.J., Vatin, V., Viikari, J., Visvikis-Siest, S., Vitart, V., Vogel, C.I., Voight, B.F., Waite, L.L., Wallaschofski, H., Walters, G.B., Widen, E., Wiegand, S., Wild, S.H., Willemsen, G., Witte, D.R., Witteman, J.C., Xu, J., Zhang, Q., Zgaga, L., Ziegler, A., Zitting, P., Beilby, J.P., Farooqi, I.S., Hebebrand, J., Huikuri, H.V., James, A.L., Kähönen, M., Levinson, D.F., Macciardi, F., Nieminen, M.S., Ohlsson, C., Palmer, L.J., Ridker, P.M., Stumvoll, M., Beckmann, J.S., Boeing, H., Boerwinkle, E., Boomsma, D.I., Caulfield, M.J., Chagnock, S.J., Collins, F.S., Cupples, L.A., Smith, G.D., Erdmann, J., Froguel, P., Grönberg, H., Gyllenstein, U., Hall, P., Hansen, T., Harris, T.B., Hattersley, A.T., Hayes, R.B., Heinrich, J., Hu, F.B., Hveem, K., Illig, T., Jarvelin, M.R., Kaprio, J., Karpe, F.,

- Khaw, K.T., Kiemeny, L.A., Krude, H., Laakso, M., Lawlor, D.A., Metspalu, A., Munroe, P.B., Ouwehand, W.H., Pedersen, O., Penninx, B.W., Peters, A., Pramstaller, P.P., Quertermous, T., Reinehr, T., Rissanen, A., Rudan, I., Samani, N.J., Schwarz, P.E., Shuldiner, A.R., Spector, T.D., Tuomilehto, J., Uda, M., Uitterlinden, A., Valle, T.T., Wabitsch, M., Waeber, G., Wareham, N.J., Watkins, H., Wilson, J.F., Wright, A.F., Zillikens, M.C., Chatterjee, N., McCarroll, S.A., Purcell, S., Schadt, E.E., Visscher, P.M., Assimes, T.L., Borecki, I.B., Deloukas, P., Fox, C.S., Groop, L.C., Haritunians, T., Hunter, D.J., Kaplan, R.C., Mohlke, K.L., O'Connell, J.R., Peltonen, L., Schlessinger, D., Strachan, D.P., van Duijn, C.M., Wichmann, H.E., Frayling, T.M., Thorsteinsdottir, U., Abecasis, G.R., Barroso, I., Boehnke, M., Stefansson, K., North, K.E., McCarthy, M.I., Hirschhorn, J.N., Ingelsson, E., & Loos, R.J., MAGIC Procardis Consortium (2010) *Nat. Genet.*, **42**, 937–948.
- 12) Ishimoto, H., Takahashi, K., Ueda, R., & Tanimura, T. (2005) *EMBO J.*, **24**, 3259–3265.
- 13) Sato, K., Tanaka, K., & Touhara, K. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 11680–11685.
- 14) Kurabayashi, N., Nguyen, M.D., & Sanada, K. (2013) *Development*, **140**, 4335–4346.
- 15) Albayrak, Ö., Pütter, C., Volckmar, A.L., Cichon, S., Hoffmann, P., Nöthen, M.M., Jöckel, K.H., Schreiber, S., Wichmann, H.E., Faraone, S.V., Neale, B.M., Herpertz-Dahlmann, B., Lehmkuhl, G., Sinzig, J., Renner, T.J., Romanos, M., Warnke, A., Lesch, K.P., Reif, A., Schimmelmann, B.G., Scherag, A., Hebebrand, J., & Hinney, A., Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup (2013) *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, **162**, 295–305.

## 著者寸描

### ●香山 綾子 (こうやま あやこ)

理化学研究所脳科学総合研究センター研究員。博士 (医学)。

■略歴 京都大学理学部卒業。1998年東京大学大学院にて学位を取得。同年より、理化学研究所脳科学総合研究センター神経膜機能研究チーム研究員。途中、アルバートアインシュタイン大学に留学 (2002年～04年)。

■研究テーマと抱負 BOSS/GPRC5Bの機能解明を通して、複雑だが重要なエネルギー代謝恒常性機構を明らかにしていきたい。

■趣味 スポーツ観戦 (特にサッカー)。