

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1993.07) 35巻8号:1291～1296.

皮膚のはたらきと皮膚病
表皮の β -アドレナリンアデニル酸シクラーゼ:グルココルチコイドによる制御

飯塚一, 高橋英俊

3. 表皮の β -アドレナリン アデニル酸シクラーゼ： グルココルチコイドによる制御

飯塚 一* 高橋英俊*

I. はじめに

細胞膜表面に存在する受容体はホルモンや神経伝達物質を認識し、その情報を細胞内へ伝える役割を持つ。 β -adrenergic adenylate cyclase は活性化のメカニズムが現時点で最もよく分かっている情報伝達系の1つであり、表皮においても早くからその解析が進められている¹⁾²⁾。本稿では表皮を中心に本受容体について概説し、乾癬表皮における異常、さらにグルココルチコイドによる制御について述べる。

II. 表皮の β -adrenergic adenylate cyclase

β -adrenergic 受容体は β_1 から β_3 まで大きく3つに分けられる³⁾。いずれも adenylate cyclase と連動しており、cyclic AMP の産生を介してその作用をあらわす⁴⁾。 β 受容体は細胞膜を7回貫通する構造を有し、transducer として働く G 蛋白質 (GTP binding protein) により adenylate cyclase を活性化する。G 蛋白質には多くの種類が知られており、いろいろな effector 系に働きその作用を制御する⁴⁾。adenylate cyclase に関していえば、活性化に働く G 蛋白質を Gs (stimulatory G) とよび、抑制に働く G 蛋白質を Gi (inhibitory G) とよぶ。これらは α と β , γ よりなる heterotrimer 構造をとり、複雑な制御機構を示す⁴⁾⁵⁾。

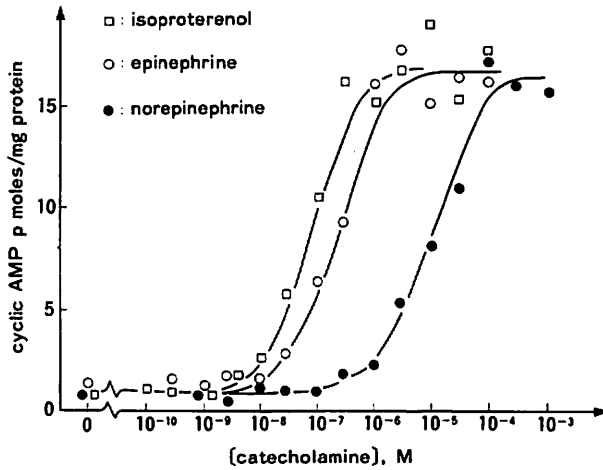
表皮において、Gs に働く受容体系として β -adrenergic 系, adenosine 系, histamine (H_2) 系, prostaglandin E 系がある。ヒト表皮に限っていえ

ば、 β -adrenergic 系が最も強力な cyclic AMP 産生系である。表皮に存在する G 蛋白質としては Gs のほかに Gi 2, Gi 3, RAS などあげられる^{6)~8), 12)}。Gi が存在するにもかかわらず、表皮において Gi を作動する生理的なシグナルはまだよくわかっていない。

β_1 から β_3 までの受容体系は薬理的に区別することができる。isoproterenol はいずれの受容体にも最も強い親和性 (affinity) を示す。epinephrine と norepinephrine は β_1 に対しては同じ程度の親和性を示すが、 β_2 に対しては epinephrine の方がずっと親和性が強い。結果的に β_2 は副腎から分泌される体液性 epinephrine の作用を受けやすく、 β_1 の方は交感神経から分泌される神経性 norepinephrine の作用を受けやすい。なぜなら神経由来の norepinephrine は、その放出時には、局所において体液性 epinephrine よりはるかに高濃度になることが期待されるからである。最近、同定された β_3 受容体は norepinephrine に対する親和性が非常に強く、ほとんど isoproterenol に匹敵する親和性を示す。 β_3 受容体はこのほか propranolol を含め通常の β -adrenergic 拮抗薬による阻害をほとんど受けないなどユニークな特性がある。

表皮に存在する β 受容体は β_2 type である⁹⁾。 β_1 , β_3 については存在を積極的に否定する根拠もないが、存在するという証拠もない。第1図に表皮 adenylate cyclase の反応性を示す。見てわかるとおり定型的な β_2 パターンである。後述するように表皮における β_2 受容体の存在は mRNA レベルでも証明されている。表皮細胞はおもに血中の epinephrine に反応して cyclic AMP の上昇をひき起こしているものと考えられる。これに対応して表皮の β_2 -adrenergic 受容体の存在部位はおもに基底細胞

* Hajime IIZUKA & Hidetoshi TAKAHASHI, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)
[別刷請求先] 飯塚 一: 旭川医科大学皮膚科 (〒078 旭川市西神楽四線 5-3-11)



第1図 表皮の β -adrenergic adenylyl cyclaseの反応性 isoproterenolが最も親和性が強く、ついで epinephrine, norepinephrineの順番になっている。

層にある¹⁰⁾。

表皮細胞は他の組織と比べ β_2 受容体数が異常に多い⁹⁾。これはアゴニストとして働く血中の epinephrine レベルが通常極めて低いこととおそらく関連している。たとえば血中カテコラミンレベルは増加時でも5~15 nMのオーダーであり、この程度では、たとえ adenylyl cyclase を活性化するにはせよ表皮の cyclic AMP レベルの上昇としてはほとんど検出できない¹¹⁾。しかしながら表皮の protein kinase A (PKA) は低濃度の cyclic AMP で活性化されることが知られており¹²⁾、この程度の増加であっても PKA を活性化することは必ずしも不可能ではない。すなわち PKA の活性化という観点からみれば、表皮の β -adrenergic系は低濃度のカテコラミンでシグナルとして十分であり、第1図に示す用量曲線の最大値は、単に β 受容体系の(最大)活性化能を示しているにすぎないことになる。

III. 乾癬表皮における β -adrenergic adenylyl cyclase

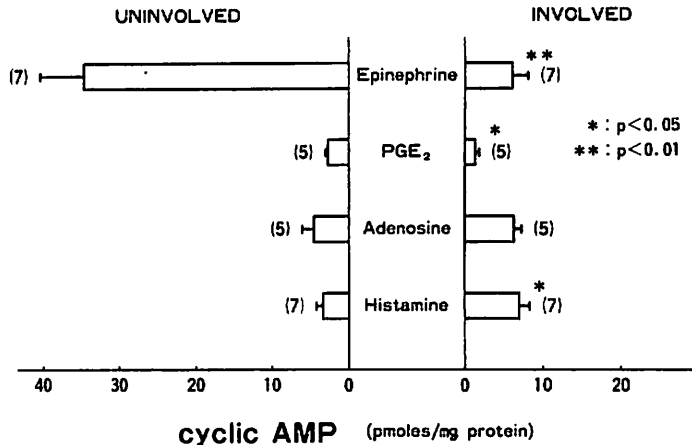
表皮細胞の受容体数が極めて多いにもかかわらず、表皮における β_2 -adrenergic adenylyl cyclaseの機能は現時点では不明である。その局在が基底細胞層に多いということは本受容体系が細胞分裂に関与していることを示唆するが、機能として増殖の亢進、抑制いずれも可能性があり、現時点では断定で

きない¹³⁾。

β_2 -adrenergic adenylyl cyclase は乾癬皮膚部表皮においてその反応性の低下が認められており、病因との関連が注目される¹⁴⁾¹⁵⁾(第2図)。これに関連して β blocker はしばしば乾癬発症の引きがねになるし、propranolol による表皮細胞増殖亢進も報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。これらの結果を素直に解釈すれば、 β 受容体系は増殖の抑制に働き、その反応性の低下は表皮細胞増殖をひきおこすという考え方になる。一方、 β -agonist や cyclic AMP は *in vitro* の培養系において、しばしば表皮細胞増殖のシグナルとして働くとされており¹⁸⁾、乾癬表皮における β -adrenergic 反応性低下の意義づけは必ずしもはっきりしない²⁾¹³⁾。

乾癬表皮における β -adrenergic 反応性低下のメカニズムについてもまだ確定していない。adenylyl cyclase の解析の結果は、 β 受容体そのものか、 β 受容体とG蛋白質とのカップリングに異常があることを推定させる¹⁹⁾。免疫染色の結果は β 受容体そのものの低下を示唆している¹⁰⁾。一方、乾癬と類似の反応パターンを示すTPA処理モデルでは、 β -responseの低下の原因としてアンカップリングが考えられており検討の余地は残される。

グルココルチコイドは乾癬皮膚に対する治療効果を示す。興味深いことにグルココルチコイドには *in vitro* の培養系において、表皮細胞の β -adrenergic



第2図 乾癬表皮の受容体 adenylylase 反応性

乾癬皮膚部においては β -adrenergic系の反応性の低下が最も著しい。正常表皮は乾癬無疹部と同じ程度の反応性を示す。このほか皮膚部では prostaglandin E系の反応性も低下している。グルココルチコイドは β -adrenergicおよび prostaglandin E-adenylylaseの反応性を増強させる²⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁴⁾。

adenylylase 反応性増強作用である²⁰⁾。このような β 増強作用はグルココルチコイドのみならずレチノイドや紫外線照射, PUVA 処置においても認められ, 乾癬治療とかなりの確率で相関する¹²⁾。グルココルチコイドがどのようなメカニズムで表皮細胞の β 増強作用を示すかについては, 最近ようやく分子レベルで明らかになった。

IV. グルココルチコイド受容体と Glucocorticoid response element (GRE)

グルココルチコイドは脂溶性のホルモンであり細胞膜を容易に通過する。一般に脂溶性ホルモンは, 細胞内あるいは核内に受容体をもち, 直接遺伝子発現を転写レベルで制御する。グルココルチコイド受容体はリガンドと結合していない状態では細胞質内に存在し, 熱ショック蛋白群 (heat shock protein) 特に hsp 90 や 70 と複合体を作っている。レセプターにリガンドが結合すると受容体は hsp を離れ, 核内移行シグナルに従い核内に移動して標的エンハンサーにはたらく²¹⁾²²⁾。グルココルチコイド受容体が認識するエンハンサーを Glucocorticoid response element (GRE) とよぶ。

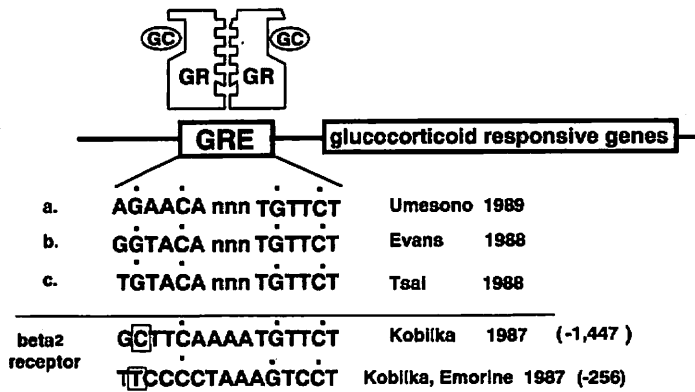
核内レセプター標的エンハンサーは, その構造から回文 (パリンδροーム) 型とダイレクトリピート

型に大別される。グルココルチコイド受容体はパリンδροーム型に結合する代表的な受容体系である (第3図)。GRE のパリンδροーム構造は 6 残基のモチーフが 3 bp の間をおいて配列する 10 数残基の構造である²³⁾。リガンドと結合したグルココルチコイド受容体は, ホモ 2 量体として GRE に結合し当該遺伝子の発現を制御する²³⁾。

V. β_2 受容体遺伝子とグルココルチコイド

1987 年 Kobilka らは, ヒト β_2 -adrenergic 受容体遺伝子のクローニングに成功した²⁴⁾。以後, 本受容体系の制御機構は急速に明らかになりつつある。ヒト β_2 -adrenergic 遺伝子は第 5 染色体長腕 (5q31-q32) に存在し²⁵⁾, イントロンのない比較的珍しいタイプの遺伝子である。転写開始点は翻訳開始点から数えて -219 bp に存在するが, その上流には不完全な TATA 配列しか存在していない。かわりに -382 と -407 bp の位置に転写因子 Sp 1 結合部位 (CCGC-CC) がある。このような構造はハウスキーピング遺伝子にしばしば認められるものである。いずれにしても 5' 非翻訳領域は 3' 非翻訳領域とならんで進化において比較的よく保存されており, その重要性が示唆される²⁶⁾。

ハウスキーピング遺伝子は通常, 低レベルで構成



第3図 Glucocorticoid response element (GRE)

グルココルチコイド受容体 (GR) は homodimer として GRE のパ
 リンドローム配列を認識する。a, b, c は代表的な GRE 配列であ
 る^{36)~38)}。見てわかるようにパ Lindロームは必ずしも厳密なものでは
 ない (a は完全パ Lindローム)。GR はまず 3' 側の TGTTC につ
 き、ついで 5' 側の hexamer に結合する。したがって、3' 側 hexamer
 の方が拘束力は強い。●をつけたのは GR との結合に特に重要な塩基
 を示す。ヒト β_2 -adrenergic 受容体遺伝子、5' 上流 (-1,447) に位置す
 る GRE には最初の G が不在 (白枠)。5' 上流 (-256) に位置する配列
 は全体として一致率が悪く GRE として考えづらい。この他、 β 受容体
 遺伝子には翻訳領域や 3' 非翻訳領域にも GRE 様構造がいくつかある
 が、これらは β 受容体の制御には直接関係しないものと考えられてい
 る³⁹⁾⁴⁰⁾。

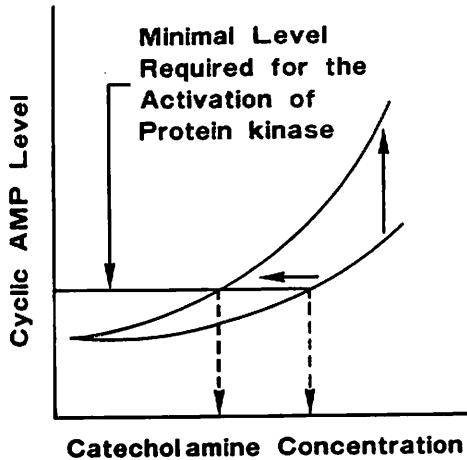
的に発現し、その制御は post-transcriptional レベ
 ルで行われることが多い²⁴⁾。 β_2 受容体遺伝子も表皮
 における mRNA の発現は (β -adrenergic 受容体数
 が非常に多いにもかかわらず) 低レベルである。興味
 深いことに構造解析の過程で β_2 -adrenergic 受容
 体遺伝子には GRE に相当する配列が複数個存在す
 ることが見いだされ、これは直ちにグルココルチコ
 イドによる β_2 受容体の誘導の発見につながった。す
 なわち、 β_2 受容体は通常のハウスキーピング遺伝子
 と異なり、転写レベルで制御がかかっていることにな
 る。 β_2 受容体の半減期は約 30 時間と比較的短
 く²⁷⁾、グルココルチコイドによる制御機構はその意
 味からも重要である。

表皮においても β_2 -adrenergic 受容体の存在証明
 は mRNA レベルでなされ、また FRSK 表皮細胞を
 用いた解析により、グルココルチコイドによる β -
 adrenergic response の増強作用のメカニズムが明
 らかになっている²⁸⁾²⁹⁾。すなわち、グルココルチコ
 イドによる β -受容体数の増加と β -adrenergic
 response の増強効果、さらにそれに先だつ β_2 -

adrenergic 受容体 mRNA の上昇がノーザンプロ
 ット解析で示された。これらの作用は当然のことなが
 ら、蛋白合成阻害剤により抑制がかかる。すなわち
 表皮の β_2 -adrenergic 受容体は他のいくつかの細胞
 系と同様にグルココルチコイドによる転写を介した
 誘導がかかっているものと考えられる³⁴⁾。

すでに述べたように、 β_2 受容体系は一般に血中の
 epinephrine に反応して cyclic AMP 産生作用を示
 す。血中 epinephrine レベルの変動は通常、極めて微
 量であり、これを認識することは必ずしも容易では
 ない。

生体側からみて β 受容体の感度をあげる方法と
 して親和性 (affinity) の上昇がまずあげられる。こ
 れは受容体の活性化機構そのものを大幅に変えるこ
 とを意味しており、表皮においてはそのような形での
 制御は現時点で知られていない。一方、最大活性化
 化能 (これを薬理的に奏効性 (efficacy) とよぶ)
 を上昇させることにより反応性の感度を上げる方法
 は、受容体数の増加の問題に還元され比較的単純な



第4図 表皮の β -adrenergic系の制御機構

親和性 (affinity) に変化がない場合には、奏効性 (efficacy) の増減は PKA を活性化するカテコラミンレベルの増減として表現される。たとえば奏効性 (efficacy) が上昇すれば PKA を活性化するのに必要なカテコラミンレベルは低下する。

制御機構になっている²⁵⁾。前述したように表皮の cyclic AMP 依存性 protein kinase (PKA) は、低レベルの cyclic AMP の上昇で活性化がかかるため、奏効性の上昇は、たとえ親和性に変動がなくてもリガンドに対する感度の上昇をもたらし、結果的に表皮の adenylylase は、より低濃度のカテコラミンに反応することになる (第4図)。グルココルチコイドは、そのような形で表皮の β -adrenergic系を制御しているものと推定される。ちなみに、神経由来の (比較的大量の) norepinephrine に曝露される β_1 受容体はグルココルチコイドにより誘導はかからないか、むしろその発現は低下するとされている²⁶⁾³⁰⁾。

VI. おわりに

β -adrenergic adenylylase はヒト表皮における最も強力な cyclic AMP 産生系であり、また疾患や薬剤処理によりその反応性が変動するユニークな系でもある。乾癬皮膚疹部における反応性の低下、各種薬剤による β 増強作用など、注目される現象は多いが、そのメカニズムはグルココルチコイドについてようやく解明されたにすぎず²⁶⁾、今後も検討を要する重要な受容体系と考えられる。

注の説明

注 1: adenylylase が cyclic AMP 産生の他にイオンチャンネル様の機能も持つという Krupinski の仮説は注目されたが現在では否定的である³¹⁾。ただし表皮においては cyclic AMP 依存性の Ca^{++} 動員系が報告されており、 β 受容体系はその意味では Ca^{++} を介する制御にも関与していることになる³¹⁾。

注 2: RAS は rho, rab 遺伝子産物とならんで低分子量 G 蛋白質とよばれる分子量 2 万前後の一群のファミリーに属している³²⁾。これら低分子量 G 蛋白質は対応する受容体シグナルが現時点で判明しておらず、興味ある研究対象となっている。

注 3: GRE 配列は androgen, aldosterone や progesterone response element と実は同一である³³⁾。両者の生物学的な作用の振り分けは、おのおのの受容体の存在の有無によりなされるものと考えられている³³⁾。たとえばプロゲステロン受容体を持っている細胞がプロゲステロン作用を示す。

注 4: グルココルチコイドによる表皮の β 増強作用は 2 倍程度であり決して強いものとはいえない。グルココルチコイド受容体はホモ 2 量体として GRE のパンドローム配列に働くが、 β_2 受容体に存在する GRE には、厳密に言えばパンドロームの後半部分しか存在していない (第3図)。おそらく、これが誘導の弱さに対応しているものと推定される。詳しい議論は省略するが、 β -adrenergic adenylylase の活性化に際しての epinephrine の ED 50 濃度が高いため (約 1 μ M)、グルココルチコイドによる β -adrenergic 増強作用は、この程度でも生理的な意味をもつ。

注 5: この言い方が意味を持つのは厳密に言えば、受容体数が effector システムの律速になっている場合である。少なくとも表皮細胞においては、 β 受容体数の増加と β -adrenergic response の増強効果は連動しているようにみえる²⁸⁾²⁹⁾。

注 6: レチノイドはグルココルチコイドと異なり FRSK 細胞においては β 増強作用を示さないことが最近、明らかになった³⁵⁾。

文 献

- 1) 飯塚 一: 日本臨床, 47: 72-78, 1989
- 2) 飯塚 一: 現代皮膚科学体系, 90-A, 中山書店, 1990, 195-204 頁
- 3) Emorine LJ et al: Science, 245: 1118-1121, 1989

- 4) Kaziro Y et al: *Ann Rev Biochem*, **60**: 349-400, 1991
- 5) Tang W-J, Gilman AG: *Cell*, **70**: 869-872, 1992
- 6) Tsutsui M, Iizuka H: *Arch Dermatol Res*, **282**: 469-474, 1990
- 7) Takahashi H et al: *Arch Dermatol Res*, **282**: 8-11, 1990
- 8) Iizuka H et al: *Biochim Biophys Acta*, **1093**: 95-101, 1991
- 9) Steinkraus V et al: *J Invest Dermatol*, **98**: 475-480, 1992
- 10) Itami S et al: *Arch Dermatol Res*, **279**: 439-443, 1987
- 11) Iizuka H et al: *J Invest Dermatol*, **81**: 549-552, 1983
- 12) Yoshikawa K et al: *J Invest Dermatol*, **77**: 397-401, 1981
- 13) 飯塚 一: *皮膚病診療*, **11**: 1014-1018, 1989
- 14) Yoshikawa K et al: *Br J Dermatol*, **92**: 619-624, 1975
- 15) Iizuka H et al: *J Invest Dermatol*, **70**: 250-253, 1978
- 16) Gold MH et al: *J Am Acad Dermatol*, **19**: 837-841, 1988
- 17) Wiley HE, Weinstein GD: *J Invest Dermatol*, **73**: 545-547, 1979
- 18) Green H: *Cell*, **15**: 801-811, 1978
- 19) Iizuka H et al: *J Invest Dermatol*, **91**: 154-157, 1988
- 20) Iizuka H, Ohkawara A: *J Invest Dermatol*, **80**: 524-528, 1983
- 21) Tsai S-Y et al: *J Biol Chem*, **265**: 17055-17061, 1990
- 22) Lucas PC, Granner DK: *Ann Rev Biochem*, **61**: 1131-1173, 1992
- 23) Luisi BF et al: *Nature*, **352**: 497-505, 1991
- 24) Kobilka BK et al: *J Biol Chem*, **262**: 7321-7327, 1987
- 25) Kobilka BK et al: *Proc Natl Acad Sci USA*, **84**: 46-50, 1987
- 26) Nakada MT et al: *Biochem J*, **260**: 53-59, 1989
- 27) Collins S et al: *J Biol Chem*, **263**: 9067-9070, 1988
- 28) Takahashi H, Iizuka H: *Br J Dermatol*, **124**: 341-347, 1991
- 29) Iizuka H, Takahashi H: *The Biology of the Epidermis 1992*, pp 97-105 (Elsevier)
- 30) Feve B: *J Biol Chem*, **265**: 16343-16349, 1990
- 31) Koizumi H et al: *J Invest Dermatol*, **96**: 234-237, 1991
- 32) 高井義美: *細胞工学*, **11**: 37-46, 1992
- 33) Staehle U et al: *Nature*, **339**: 629-632, 1989
- 34) Koizumi H et al: *Arch Dermatol Res*, **281**: 215-217, 1989
- 35) Takahashi H, Iizuka H: *J Dermatol Sci* (in press)
- 36) Umesono K, Evans RM: *Cell*, **57**: 1139-1146, 1989
- 37) Evans RM: *Science*, **240**: 889-895, 1988
- 38) Tsai S-Y et al: *Cell*, **55**: 361-369, 1988
- 39) Emorine LJ et al: *Proc Natl Acad Sci USA*, **84**: 6995-6999, 1987
- 40) Malbon CC, Hadcock J: *Biochem Biophys Res Commun*, **154**: 676-681, 1988