

# AMCoR

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

最新医学 (1992.01) 47巻1号:73～83.

血管内皮細胞による収縮・弛緩調節  
—その病態生理学的意義—  
レセプターとシグナル伝達  
プロスタグランジンレセプター

牛首文隆、成宮 周

## ● レセプターとシグナル伝達

## プロスタグランジンレセプター

牛首文隆\* . 成宮 周\*\*

## 要 旨

プロスタグランジンは多種類の物質より成り、その作用も多くの組織に及ぶ。その多くは非常に不安定な物質であり、その受容体の研究には安定な化合物の開発が必要であった。最近になって TXA<sub>2</sub> 受容体の分子構造が解明されたことから、PG ファミリーの受容体の構造やその特異性も近い将来明らかにされると思われる。それに伴い、PG 受容体を介する情報伝達機構やその調節機構に関する研究にも進展が期待される。

## はじめに

エイコサノイドと総称される化合物は、アラキドン酸の酸素添加代謝物であり、現在20種類以上の存在が知られている。これらは、アラキドン酸よりシクロオキシゲナーゼによって生成されるプロスタグランジン (PG) 類とアラキドン酸よりリポキシゲナーゼにより産生されるロイコトリエン (LT) に分けられる。図1に、代表的なPGの構造とその生合成の概略を示す。

PGは、刺激に応じて細胞内で合成されるが、それが細胞外に放出され、細胞間の調節因子として特有の作用を発現する。このことからPGはオータコイドとして作用を発揮し局所のホメオスタシスの調節に関与していると考えられる。放出されたPGは、標的細胞の細胞膜上にある特異的なPG受容体

を介して、その作用を発現している<sup>1)</sup>。PGは多様な作用を示し、非常に複雑な系を形成するが、これは、PG類とその受容体の種類の多さに加えて、各種のPGが互いの受容体にクロスして働くこと、また、多くの組織や細胞で2種類以上のPG受容体が存在していることなどから生じている。

Kennedyらは、この多様なPG作用を整理するため、いくつかの典型的なbioassay系での各種PGの作用と効力を比較することにより、PG受容体の分類を行った<sup>2)</sup>。この分類はその後、各受容体に対する特異的なリガンドの関与の進展により拡充され、現時点では、表1に示すようなものになっている<sup>3)</sup>。この分類では各PGとトロンボキサンに対してのおおの特異的な受容体の存在が想定されている。また、PGE受容体については、アゴニストとアンタゴニストに対する反応の違いから、三つの受容体サブタイプが考えられている。

受容体の定義と同定には、それに特異的な

\* 京都大学医学部 薬理学教室 \*\* 同 助教授

キーワード: プロスタグランジン, トロンボキサン A<sub>2</sub>, プロスタサイクリン, エイコサノイド

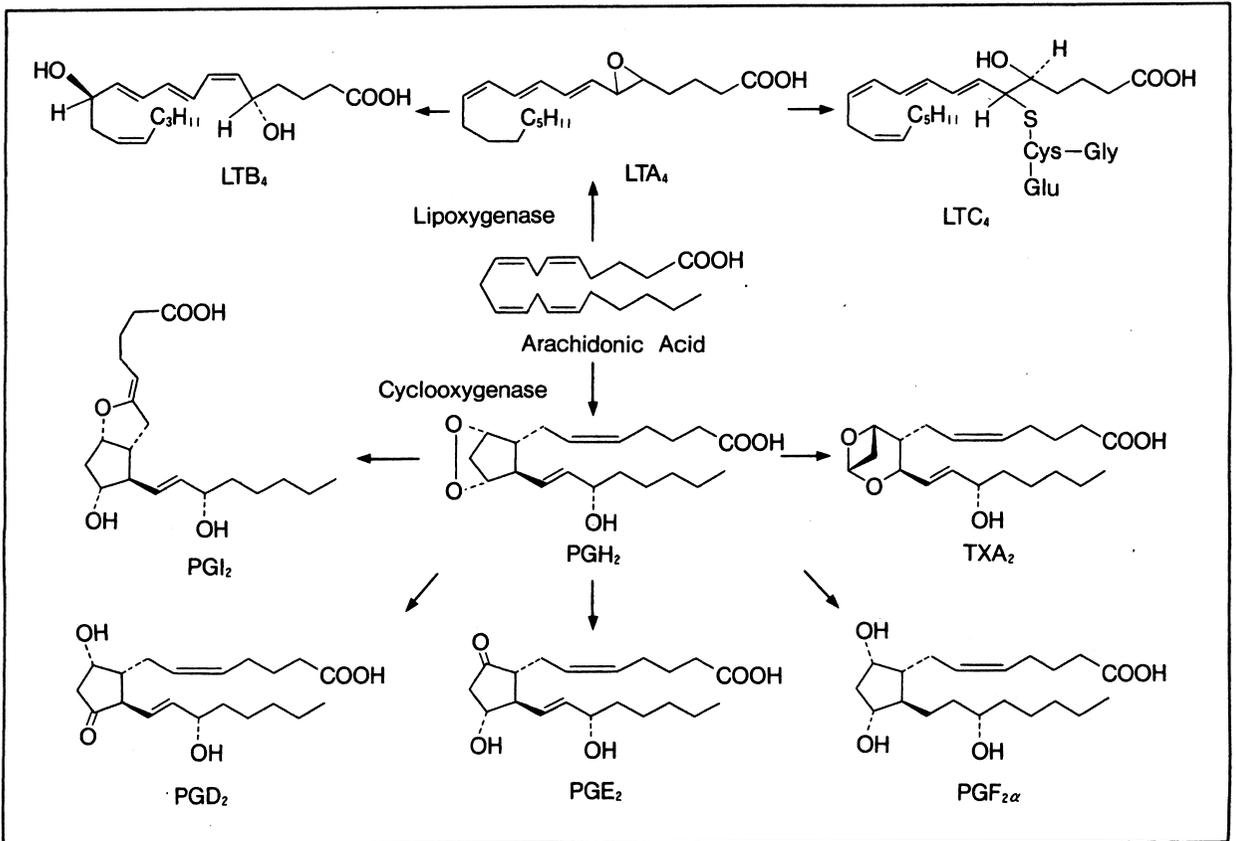


図1 代表的なアラキドン酸代謝物とその生成の概略

表1 アゴニスト, アンタゴニストおよび PG 間効力比に基づく PG 受容体の分類

タイプ・サブタイプ	PG 間効力比	特異的アゴニスト	特異的アンタゴニスト	主な生理・薬理作用	特異的バイオアッセイ例
PGD 受容体 (DP)	D>E, F, I	BW245C	BWA868C	血小板凝集阻害・血管拡張 消化管・子宮筋・弛緩	ヒト血小板 ウサギ頸静脈
PGE 受容体	E>F, I>D, T				
サブタイプ-1 (EP <sub>1</sub> )		17-phenyl- ω-tetra nor-PGE <sub>2</sub>	SC-19220	消化管収縮	モルモット回腸(縦走筋) イヌ胃
サブタイプ-2 (EP <sub>2</sub> )		butaprost	—	気管弛緩 血管拡張	ネコ気管 モルモット回腸(輪走筋)
サブタイプ-3 (EP <sub>3</sub> )		enprostil	—	消化管弛緩・腸液分泌亢進 消化管収縮 胃酸分泌抑制 神経伝達物質遊離抑制	ラット腸粘膜 ヒヨコ直腸 ラット胃粘膜
PGF 受容体 (FP)	F>D>E>I, T	fluprostenol	—	黄体消退 子宮筋収縮 気管収縮	イヌ/ネコ虹彩括約筋 ラット子宮 イヌ/ネコ肺
PGI 受容体 (IP)	I>D, E, F>T	cicaprost	—	血小板凝集阻害 血管拡張	ヒト/ラット血小板 イヌ冠動脈
TXA 受容体 (TP)	T>D, E, F, I	U-46619 STA <sub>2</sub>	S-145 ONO-3708 GR-32191	血小板凝集促進 血管収縮 気管収縮	ヒト/モルモット血小板 ウサギ大動脈 ヒト/モルモット肺, 気管

アンタゴニストの存在が不可欠であるが、これらの受容体のなかで特異的なアンタゴニストが開発されているのは、PGD 受容体 (DP), PGE 受容体サブタイプ1 (EP1), およびトロンボキサン受容体 (TP) の3者のみである。これらのアンタゴニストの特異性はかなり厳密に保たれている<sup>45)</sup>。現在、PG 研究の分野では、これらの特異的なアンタゴニストを用いることにより、ある系でのある PG による反応がどの PG 受容体を介するものか明らかになってきつつある。また、このような特異的なアゴニスト、アンタゴニストを用いて、受容体の薬理的、生化学的、分子的性質が明らかにされつつある。

本章では、これらの受容体のうち、血管の収縮と弛緩にそれぞれ重要な役割をもつ TXA<sub>2</sub> 受容体と PGI<sub>2</sub> 受容体を中心に研究の現状を述べる。

### 1. トロンボキサン (TX) A<sub>2</sub> 受容体

#### 1) 受容体の薬理的同一性

トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) は、生理条件下で半減期が約30秒という非常に不安定な物質である。このため、この物質の作用解析のために種々の構造類似体の開発が行われた。図2に、これらの化合物のいくつかを示す。トロンボキサンの主たる作用としては、血小板活性化、血管収縮、気管収縮の三つがあげられ、これらの系において上記のアゴニストやアンタゴニストの作用が比較検討された。これらの研究により、これら3者の組織中にほぼ同一の特性をもった受容体があることが示唆された<sup>6)</sup>。

一方、これらの組織中の TXA<sub>2</sub> 受容体が全く同一であるかについては議論がある。例えば、Lefer らは類縁体の一つである CTA<sub>2</sub> を用いて、これが血管と血小板において相反

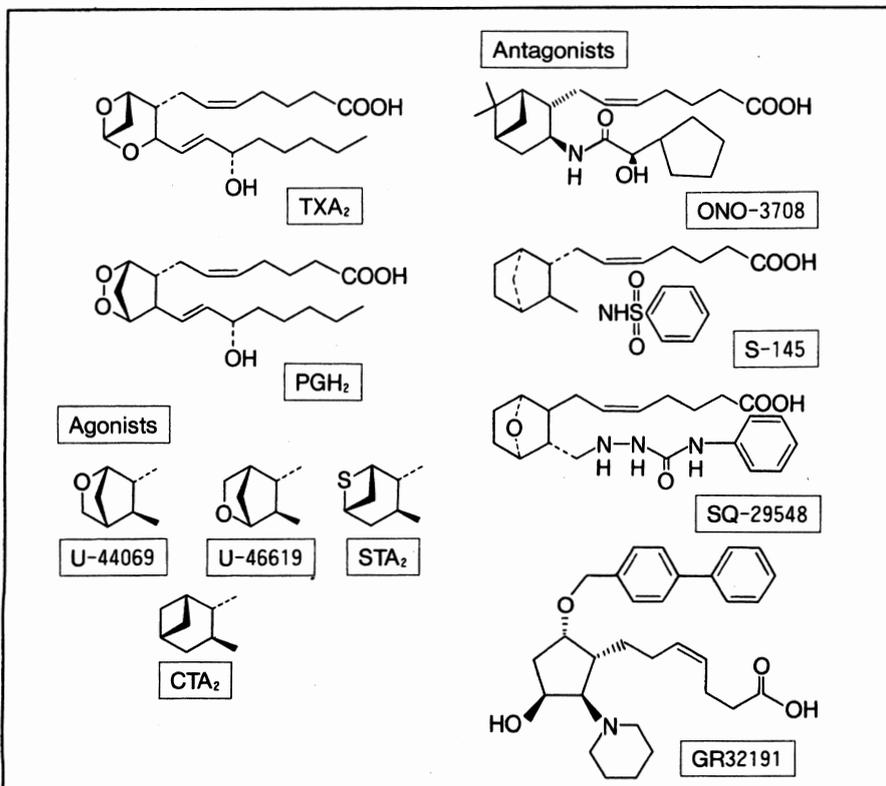


図2 トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), プロスタグランジン H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) とこれらの類縁体の構造

する作用を示すことから、血小板と血管平滑筋にある受容体の種類が異なることを推定している<sup>7)</sup>。さらに Mais らは、一群の TXA<sub>2</sub> のアンタゴニストの効力比をヒト血小板とイヌ伏在静脈で比較し、血小板と平滑筋の受容体が異なることを報告している<sup>8)</sup>。これに対し、Swayne らは、構造の異なる 6 種類の TXA<sub>2</sub> アゴニストの効力を、ヒトおよびウサギの血小板、ウサギの大動脈、モルモットの気管で比較し、化合物間の効力比がこれらの系ではほぼ同一であることから、これらの組織にある受容体には大きな差はないと結論している<sup>9)</sup>。このように、薬理的に TXA<sub>2</sub> 受容体のサブタイプの有無は異論があるが、TXA<sub>2</sub> 受容体を含めて PG 受容体一般に種差があることから<sup>10)</sup>、このような検討は同一種で行う必要があると考えられる。

## 2) 受容体のリガンド結合活性とその精製

上に述べたアゴニストやアンタゴニストのほとんどで放射標識体が合成されており、これらリガンドとして結合実験が行われている。これまでこれらリガンドの特異結合が報告された細胞・組織は、ヒトを含む各種の血小板、ラット大動脈平滑筋細胞、ラットおよびウシ動脈内皮細胞、培養ヒト白血病細胞および培養ヒト・アストロサイトーマ細胞などである<sup>11)</sup>。われわれが [<sup>125</sup>I] PTA-OH を用いてヒト血小板で行ったリガンド結合実験<sup>10)</sup>では、kd が 22nM で 10<sup>8</sup>血小板当たり 390 fmol の B max (血小板 1 個当たり 2,300 個の結合部位) をもつ一種類の結合活性がみられている。この結合活性は、ONO-11120 などの TXA<sub>2</sub> アンタゴニストや U-46619, STA<sub>2</sub> などの TXA<sub>2</sub> アゴニストにより選択的に置換されるが、他の PG では置換されないことから、TXA<sub>2</sub> 受容体を表すものと考えられる。例外は PGD<sub>2</sub> であり、高濃度でこのリガンド結合を置換する事実は、PGD<sub>2</sub> が高濃度で TXA<sub>2</sub> 受容体に働いて気管や血管

平滑筋の収縮を起こすことを示すものと考えられる。

われわれは、リガンドとして [<sup>3</sup>H] S-145 結合活性を用い、また、この非標識体を固定化リガンドとしてアフィニティークロマトグラフィーに用いて TXA<sub>2</sub> 受容体の精製を試みた<sup>12)</sup>。精製は、ヒト血小板膜より [<sup>3</sup>H] S-145 結合活性を CHAPS にて可溶化し、次いで S-145 アフィニティークロマトゲル、WGA アガロース、レッドアガロース、TSK ゲルの各クロマトにて精製した。これにより、結合活性を可溶化画分より 6% の収率で約 8,700 倍精製することができた。最終標品は SDS-PAGE 上で分子量 57K 付近に幅の広い単一の蛋白バンドを呈した。また、この標品のリガンド結合の Bmax は、19.2nmol/mg 蛋白であり、推定分子量から、この蛋白は 1 分子当たり 1 個のリガンドを結合しているものと推定された。これらの結果、および精製蛋白のリガンド結合活性が洗浄血小板の結合活性と同様の特異性を示すことから、この蛋白は血小板の TXA<sub>2</sub> 受容体そのものと結論された。

## 3) 受容体の cDNA クローニング

われわれは精製受容体の情報をもとに、cDNA クローニングを実施した<sup>13)</sup>。まず、精製蛋白をいくつかの方法で水解し部分アミノ酸配列を決定した。対応するオリゴヌクレオチドをプローブとして cDNA クローニングを行った。この結果、ヒト胎盤の cDNA ライブラリーより、2.9kb の陽性クロンを得た。これを解析して見出した TXA<sub>2</sub> 受容体の構造を図 3 に示す。ヒト TXA<sub>2</sub> 受容体は 343 個のアミノ酸より成り、その計算分子量は 37,429 である。この受容体は、図に示すように細胞膜を 7 回貫通するロドプシン型の受容体に属するものであるが、この受容体ファミリーに属するカテコラミン受容体などとの相同性は 20~30% 程度で意外に低い。N 端より

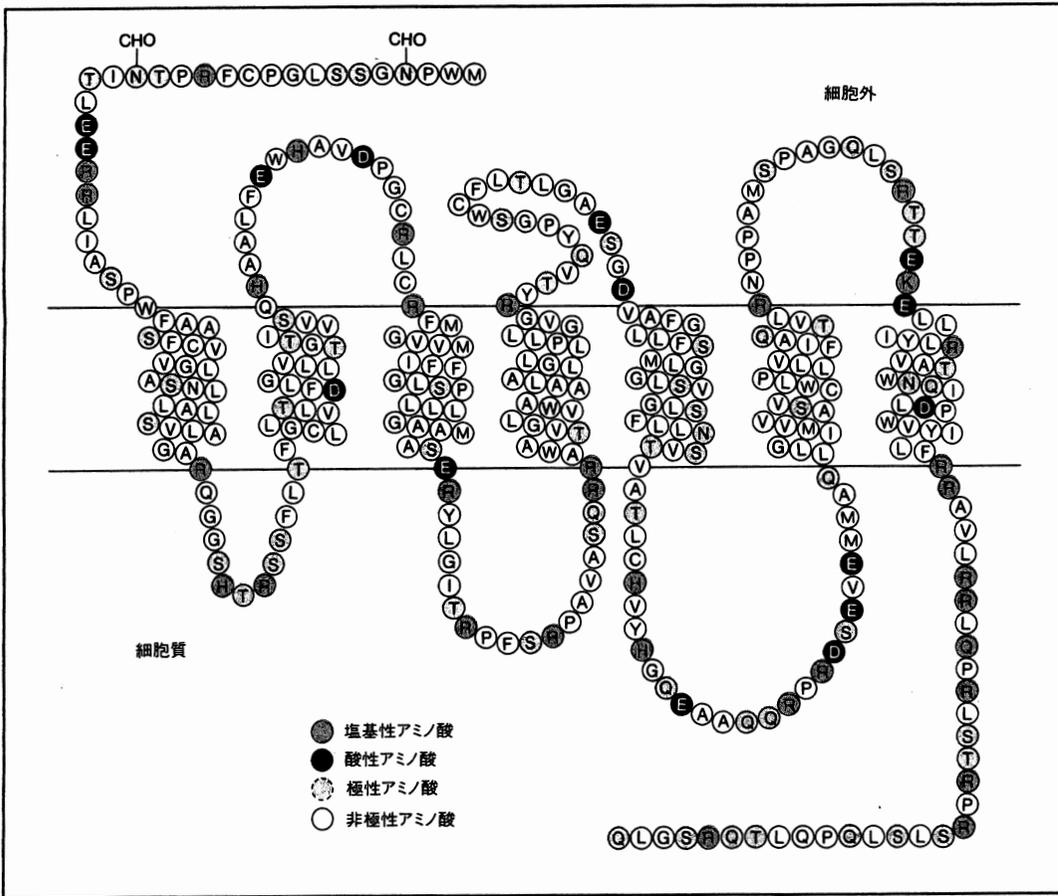


図3 トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体の分子モデル

4番目と16番目にはアスパラギン残基が存在し、分子量にして20,000程度の糖が結合していると考えられる。また、情報伝達に重要とされる3番目の細胞内ループは短く、他の受容体との相同性も低い。更に、他の受容体において、リガンド結合に関与すると考えられている3番目の膜貫通部に存在するアスパラギン酸が欠けており、7番目の部分にアルギニンが存在するなどの特色がある。現在のところ、これがPG受容体で唯一の構造決定されたものであるが、この結果をもととした他のPG受容体のクローニングも間近いことから、それらとの比較によりPG受容体としての共通構造が明らかになってくるであろう。

4) 作用発現の分子機作

TXA<sub>2</sub> アゴニストが、TXA<sub>2</sub> 受容体を介し

てホスホリパーゼCを活性化しIP<sub>3</sub>産生を起こすこと、これとともに細胞内の遊離カルシウムイオン濃度の上昇を来すことは、まず血小板で観察された<sup>14)15)</sup>。これらの代謝変化は、次いで shape change や凝集・放出といった血小板の活性化を引き起こす。一方、同様の TXA<sub>2</sub> アゴニストは単離血管標本では収縮を引き起こす。この収縮は、細胞外カルシウムに依存し、ニモジピンなどのカルシウムチャンネルブロッカーで阻害される。最近では TXA<sub>2</sub> アゴニストが血管平滑筋細胞においてもPI代議回転を引き起こし、細胞内カルシウムプールからのカルシウム動員を起こすことが報告されている<sup>16)</sup>。したがって、血小板と血管平滑筋において、TXA<sub>2</sub> 受容体や情報伝達様式の違いはなく、セカンドメッセンジャー以後の細胞の反応型式に差がある

と考えられる。

さて、このような TXA<sub>2</sub> 受容体を介する情報伝達経路に GTP 結合蛋白質が関与することは、いくつかの実験で示されている。Avdonin らは、ヒト血小板の膜標本で U-46619 や U-44069 などの TXA<sub>2</sub> アゴニストが濃度依存的に高親和性 GTPase 活性を増加させること、これがこれらのアゴニストによるアデニレートシクラーゼの阻害と相関していることを示した<sup>17)</sup>。Houslay らは同様に、U-44069 が血小板の GTPase を活性化すること、この活性化が PGE<sub>1</sub> やアドレナリンによる G<sub>s</sub> や G<sub>i</sub> の GTPase の活性化と相加的に起こること、TXA<sub>2</sub> アゴニストによる活性化はコレラ毒素や百日咳毒素処理で影響を受けないことを見出した。このことより、彼らは TXA<sub>2</sub> 受容体につながっている GTP 結合蛋白質は G<sub>s</sub> や G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> といった既知の GTP 結合蛋白質と異なるものと推測している<sup>18)</sup>。これらの結果は、TXA<sub>2</sub> 作用の発現に TXA<sub>2</sub> 受容体と連関する GTP 結合蛋白質の関与があること、この GTP 結合蛋白質が既知のものとは異なる種類のものであることを示している。

最近、新しい GTP 結合蛋白質として G<sub>q</sub> ファミリーと呼ばれる一群の三量体 GTP 結合蛋白質の報告が認められる<sup>19)20)</sup>。Shenker らは、この α<sub>q</sub> の C 末端の部分アミノ酸に対する抗体を作成し、この抗体の血小板 TXA<sub>2</sub> 受容体を介する情報伝達経路への効果を検討し、報告している。これによると、この抗体は、血小板膜を用いて U-46619 によって刺激される GTPase 活性の上昇を特異的に抑制することが示された<sup>21)</sup>。このことから、血小板 TXA<sub>2</sub> 受容体と連関する GTP 結合蛋白質には G<sub>q</sub> ファミリーが含まれると考えられる。この GTP 結合蛋白質の本態あるいは TXA<sub>2</sub> 受容体と連関する他の GTP 結合蛋白質が存在するかどうかについては今後の検討

が必要であろう。

## 2. プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 受容体

### 1) プロスタサイクリンとそのアゴニスト

プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) も TXA<sub>2</sub> と同様に、生理条件下で不安定な物質である。このため、PGI<sub>2</sub> 作用の解析には、安定合成類縁体や PGE<sub>1</sub> などの I<sub>2</sub> 作用を示す他の PG が使用されてきた。TXA<sub>2</sub> と異なり PGI<sub>2</sub> の場合は、そのアゴニスト作用の強化が開発の主眼であったので、開発されたもののほとんどはアゴニストである。I<sub>2</sub> 受容体の解析にまず用いられたのは PGE<sub>1</sub> である。PGE<sub>1</sub> は 5 位の二重結合を欠くため、I<sub>2</sub> と似た α 鎖の立体配位をとりやすく、I<sub>2</sub> アゴニスト活性を発現するものと考えられる。また、安定類縁体の多くは 6 a 位の酸素原子を他の原子に置換して環状構造を安定化している。これを炭素に置換したカルバサイクリンがその代表的なものである。それをもとにさらに iloprost や cicaprost などのアナログが開発されている。これらの構造を図 4 に示す。

Tsai らは、これらの類縁体を用いて血小板に対する I<sub>2</sub> 作用の構造-活性相関を検討している<sup>22)</sup>。それによると、アゴニスト活性発現には C<sub>1</sub> のカルボン酸基と C<sub>11</sub> および C<sub>15</sub> の水酸基が必要であることと、これらの相対位置を保つための環状構造と C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub> の二重結合の立体特異性が重要であることを指摘している。このような要件を満たしている類縁体中では iloprost と cicaprost が PGI<sub>2</sub> と同等以上の効力を示す。しかし、iloprost は I<sub>2</sub> 受容体のみでなく EP<sub>1</sub> にも作用することが報告されている。このような PGI<sub>2</sub> アゴニストに対し、これまでのところ、I<sub>2</sub> 受容体に対する特異的アンタゴニストはない。

PGI<sub>2</sub> の主たる作用は血管拡張と血小板凝集の阻害であるが、この二つが同一の PGI<sub>2</sub> 受容体によって発揮されているかについては

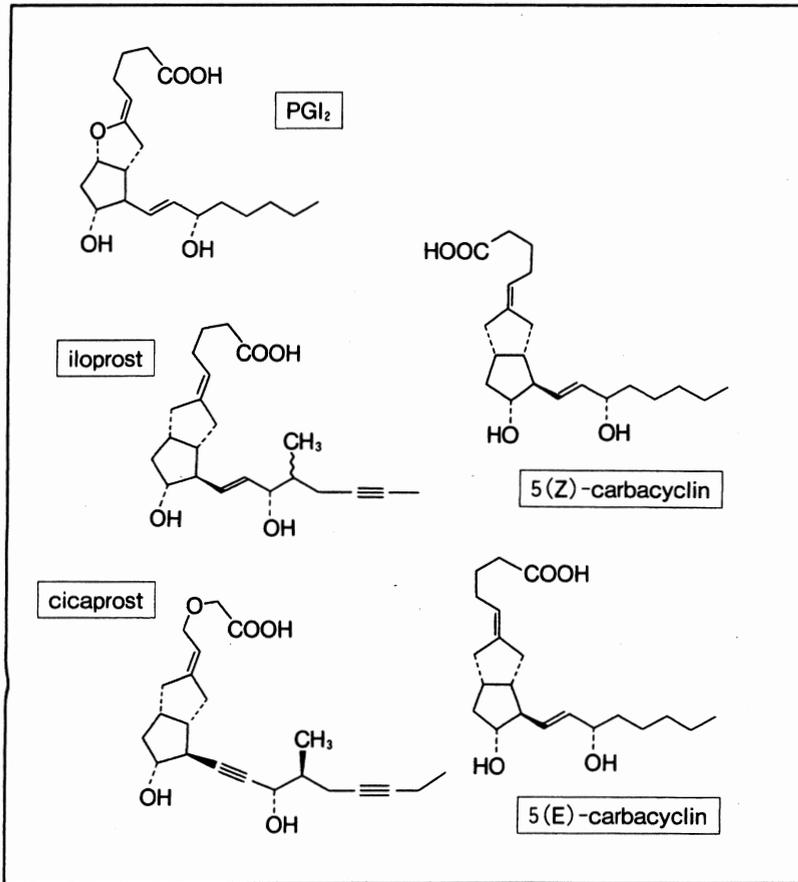


図4 プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) とその類縁体の構造

大きな関心もたれてきたが、現在のところサブタイプの存在を積極的に示唆するような証拠はない。

## 2) リガンド結合活性と受容体の可溶化

上記のようにさまざまな類縁体を用いて薬理的に同定された I<sub>2</sub> 受容体は、また各種の放射活性リガンドの結合活性として生化学的に同定されている。用いられたリガンドは [<sup>3</sup>H] PGI<sub>2</sub>, [<sup>3</sup>H] PGE<sub>1</sub>, [<sup>3</sup>H] iloprost などであり、受容体が同定された組織、細胞は、血小板、血管平滑筋、胃、肺など多数にのぼる。代表的なものをまとめ、表2に示した。

これらの放射活性リガンドは、通常数 nM から数10 nM の kd を示し、これはこれらの PG がその組織で作用を発揮する濃度とほぼ等しい。また、結合の特異性の検討では、その親和性は普通の場合 I<sub>2</sub> > E<sub>1</sub> > E<sub>2</sub> > D, F ~

O の順である。この二つの性質から、見出された結合活性は I<sub>2</sub> 受容体を表すものと結論されている。前述した薬理実験と同じく結合実験の場合にも用いた放射性リガンドが二つ以上の PG 受容体に働くことが報告されている。例えば [<sup>3</sup>H] PGE<sub>1</sub> は血小板上で PGI<sub>2</sub> 受容体のみでなく EP<sub>1</sub>/EP<sub>3</sub> と考えられる PGE 受容体とも結合することが報告されている<sup>23)</sup>。

最近 Tsai らは、CHAPS を用いてヒト血小板膜からの PGI<sub>2</sub> 受容体の可溶化に成功した<sup>24)</sup>。この可溶化受容体の [<sup>3</sup>H] iloprost に対する kd は 18.5 nM, Bmax は 0.5 pmol/mg 蛋白で、膜画分でみられる受容体とほぼ同様の性質、特異性を示している。このように I<sub>2</sub> 受容体の精製は未だ可溶化の段階に止まっているが、これは有効なアンタゴニスト

表2 種々のラジオリガンドを用いた PGI<sub>2</sub> 受容体結合実験の例

細胞・組織	ラジオリガンド		Kd および Bmax	文献
ウシ冠動脈 膜画分	[ <sup>3</sup> H] iloprost	high	21 nM : 40 fmol/mg 蛋白	Prostaglandins 24 : 61-72
NCB-20 培養細胞	[ <sup>3</sup> H] PGI <sub>2</sub>	single	750 nM : 1140 fmol/mg 蛋白	Br. J. Pharmacol. 72 : 435-441
NCB-20 膜画分	[ <sup>3</sup> H] iloprost	single	17 nM : 1280 fmol/mg 蛋白	J. Biol. Chem. 259 : 12431-12436
ラット胃粘膜 膜画分	[ <sup>3</sup> H] iloprost	high	30 nM : 347 fmol/mg 蛋白	Prostaglandins 24 : 477-484
モルモット肺 膜画分	[ <sup>3</sup> H] PGI <sub>2</sub>	high	18 nM : 12 pmol/mg 蛋白	Eur. J. Pharmacol. 75 : 127-130
ウシ血小板 膜画分	[ <sup>3</sup> H] PGI <sub>2</sub>	low	71 nM : 4800 pmol/mg 蛋白	Biochem. Pharmacol. 29 : 2297-2299
ウシ血小板 膜画分	[ <sup>3</sup> H] PGI <sub>2</sub>	high	16 nM : 105 fmol/mg 蛋白	J. Biol. Chem. 254 : 2914-2917
ウシ血小板 膜画分	[ <sup>3</sup> H] PGE <sub>1</sub>	high	6.6 nM : 24 fmol/mg 蛋白	J. Biol. Chem. 254 : 2914-2917
ヒト血小板 膜画分	[ <sup>3</sup> H] iloprost	low	1880 nM :	J. Biol. Chem. 264 : 61-67
ヒト血小板 膜画分	[ <sup>3</sup> H] iloprost	single	16.6 nM : 1.0 pmol/mg 蛋白	J. Biol. Chem. 264 : 61-67

がないことが原因と考えられる。

### 3) 作用発現の分子機作

PGI<sub>2</sub> の発見当初より、この PG が標的細胞や組織中の cAMP の増量を起こすことが見出され、これがこの PG の作用を伝達するものと考えられてきた。このことから、I<sub>2</sub> 受容体は G 蛋白を介してアデニレートシクラーゼと連関しているものと考えられる。実際、膜画分での PGI<sub>2</sub> による cAMP 産生には GTP の添加が必要であるし、PGI<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> は膜の GTPase を活性化し、この活性化が cAMP 産生と並行している。また、この PGI<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> による GTPase の活性化はコレラ毒素により抑制されることも報告<sup>25)</sup>されており、これらのことから PGI<sub>2</sub> 受容体は G<sub>s</sub> を介してアデニレートシクラーゼとカップルしているものと考えられている。このようにして産生された cAMP は、cAMP 依存性蛋白リン酸化酵素 (A キナーゼ) を活性化し、この酵素はミオシン軽鎖リン酸化酵素などをリン酸化して PGI<sub>2</sub> 作用である血小板活性化

の阻害や血管平滑筋の弛緩などの効果を発揮するものと考えられている。

最近、このような経路に加え、PGI<sub>2</sub> による血管平滑筋の弛緩作用のもう一つの機構として細胞膜電位の過分極が注目されている。例えば Siegal らは、イヌ頸動脈の平滑筋細胞で iloprost が 10<sup>-9</sup>~10<sup>-6</sup> の濃度で静止時およびノルアドレナリン処理時の膜電位を 7.4~16.9mV 過分極することを見出した<sup>26)</sup>。彼らは同時に行った放射性トレーサーを用いた実験で PGI<sub>2</sub> 添加により <sup>42</sup>K の細胞からの efflux が 250% 増加したことから、PGI<sub>2</sub> によるカリウムの透過性の変化が過分極の機序と推定している。これらの変化は、iloprost による血管弛緩作用と濃度依存性にも時間経過においても並行したという。ただし、現在の時点では、PGI<sub>2</sub> のこの作用が cAMP を經由して発現されているのか、I<sub>2</sub> 受容体が cAMP 系とは別の経路で K チャネルを動かしているのかといった点は不明である。

### 3. その他の PG 受容体

PGD<sub>2</sub> も、心血管系で多彩な効果を発揮する。この PG は、かなり強力な血小板凝集の阻害物質であり、また、血管に対しては種や場合に応じて弛緩、収縮の活性を示す。この PG の血小板作用には種特異性があり、ヒト、サルでは著明であるが、ウサギ、ラットではみられない<sup>27)</sup>。このような種差および血小板におけるリガンド結合実験より、この PG は I<sub>2</sub> 受容体 (IP) と異なる PGD<sub>2</sub> に特異的な受容体 (DP) に働いて作用を發揮していると考えられている。この受容体は、PGD<sub>2</sub> に対して 50nM 程度の kd をもち、ヒト血小板 1 個当たり約 300 個存在している<sup>28)</sup>。PGD<sub>2</sub> 受容体に対しては選択的なアゴニスト (BW245C) とアンタゴニスト (BWA868C) が開発されており、これらを用いて研究が進められている<sup>29)</sup>。例えば PGD<sub>2</sub> はヒトを含む各種の動物で静脈投与で血管拡張反応を生じるが、この反応はアンタゴニストである BWA868C により選択的に抑制される。すなわち、PGD<sub>2</sub> による血管弛緩反応は DP 受容体を經由していると考えられる。これに対し、いくつかの動脈でみられる PGD<sub>2</sub> による血管収縮反応および PGD<sub>2</sub> による気管収縮反応は選択的なアゴニスト BW245C で模倣されず、アンタゴニスト BWA868C では抑制されない。これらの反応はいくつかの TXA<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストによって抑えられることから、PGD<sub>2</sub> のトロンボキサン受容体に対する作用と解釈されている<sup>30)</sup>。すなわち現在、PGD<sub>2</sub> 受容体としては血小板、血管に弛緩性に働く受容体が一種類知られているだけであり、PGD<sub>2</sub> に収縮性の受容体があるかどうかは不明である。

E および F シリーズの PG 受容体のうちで血管に対する反応がはっきりしているのは EP<sub>2</sub> 受容体による弛緩、拡張反応である<sup>31)</sup>。

また、先に述べたように EP<sub>1</sub> とと思われる受容体が血小板上にあり、凝集促進性に働いていることが最近報告されている。D, E や F の各種 PG は、このほか、特定の種の動物の特定の部位の血管に対して特異的な収縮作用を發揮すると報告されているが、関与する受容体ははっきりしない。

### おわりに

本総説では、PG 受容体のうち心血管系で大きな役割を演じていると考えられるトロンボキサンとプロスタサイクリンの受容体を中心に研究の現状を報告した。PG 受容体は大きなファミリーをなしているものであり、現在行われている分子生物学的な解析から、このレセプターファミリーとしての特性が浮かび上がってくると思われる。その構造はロドプシン型であるが、PG は脂肪酸型のリガンドであり、リガンド結合部位の構造特異性がどのようになっているか興味深い。

### 文 献

- 1) 成宮 周: 生化学 58: 453-469, 1986.
- 2) Kennedy I, Coleman RA, Humphrey P P A, Levy G P & Lumley P: Prostaglandins 24: 667-689, 1982.
- 3) Coleman RA, Kennedy I, Humphrey P P A, Bunce K & Lumley P: Comprehensive Medicinal Chemistry (ed Hansch C, Sammes P G & Taylor J B) vol 3, p 643-714. Pergamon Press, 1990.
- 4) Lumley P, White B P & Humphrey P P A: Br J Pharmacol 97: 783-794, 1989.
- 5) Giles H, Leff P, Bololofo M L, Kelly M G & Robertson A D: Br J Pharmacol 96: 291-300, 1989.
- 6) Jones R L, Peesapati V & Wilson N H: Br J Pharmacol 76: 423-438, 1982.
- 7) Lefer A M, Smith E F III, Araki H, Smith J B, Aharony D, Claremon D A, Magold R L & Niolaou K C: Proc Natl Acad Sci USA 77: 1706-1710, 1980.

- 8) Mais DE, Saussy DL, Chailchoai A, Kochel PJ, Knapp DR, Hamanaka N & Hulushka PV: *J Pharmacol Exp Ther* **233**: 418-424, 1985.
- 9) Swayne GTG, Maguire J, Dolan J, Raval P, Dave G, Greener M & Owen DAA: *Eur J Pharmacol* **152**: 311-319, 1988.
- 10) Narumiya S, Okuma M & Ushikubi F: *Br J Pharmacol* **88**: 323-331, 1986.
- 11) 成宮 周, 牛首文隆, 中嶋雅壽, 平田雅一, 藤原元始: *現代医療* **21**: 3156-3162, 1989.
- 12) Ushikubi F, Nakajima M, Hirata M, Okuma M, Fujiwara M & Narumiya S: *J Biol Chem* **264**: 16496-16501, 1989.
- 13) Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, Narumiya S: Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *Nature* **349**: 617-620, 1991.
- 14) Pollock WK, Armstrong RA, Brydon LJ, Jones RL & MacIntyre DE: *Biochem J* **219**: 833-842, 1984.
- 15) Kawahara Y, Yamanishi J, Furuta Y, Kaibuchi K, Takai Y & Fukuzaki H: *Biochem Biophys Res Commun* **117**: 663-669, 1983.
- 16) Fukuo K, Morimoto S, Koh E, Yukawa S, Tsuchiya H, Imanaka S, Yamamoto H, Onishi T & Kumahara Y: *Biochem Biophys Res Commun* **136**: 247-252, 1986.
- 17) Avdonin PV, Svitina-Uitina IV, Leytin VL & Tkachuk VA: *Throm Res* **40**: 101-112, 1985.
- 18) Houslay MD, Bojanic D & Wilson A: *Biochem J* **234**: 737-740, 1986.
- 19) Pang IH, Sternweis PC: Purification of unique  $\alpha$  subunits of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by affinity chromatography with immobilized  $\beta\gamma$  subunits. *J Biol Chem* **265**: 18707-18712, 1990.
- 20) Strathmann M, Simon MI: A distinct class of  $\alpha$  subunits is present in vertebrates and invertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 9113-9117, 1990.
- 21) Shenker A, Goldsmith P, Unson CG, Spiegel AM: The G protein coupled to the thromboxane A<sub>2</sub> receptor in human platelets is a member of the novel Gq family. *J Biol Chem* **266**: 9309-9313, 1991.
- 22) Tsai A & Wu KK: *Eicosanoids* **2**: 131-143, 1989.
- 23) Eggerman TL, Andersen NH & Robertson RP: *J Pharmacol Exp Ther* **236**: 568-573, 1986.
- 24) Tsai A, Hsu M, Vijjeswarapu H & Wu KK: *J Biol Chem* **264**: 61-67, 1989.
- 25) Lester HA, Steer ML & Levitzki A: *Proc Natl Acad Sci USA* **79**: 719-723, 1982.
- 26) Siegal G, Carl A, Adler A & Stock G: *Eicosanoids* **2**: 213-222, 1989.
- 27) Kawata M, Kikuchi A, Hoshijima M, Yamamoto K, Hashimoto E, Yamamura H & Takai Y: *J Biol Chem* **264**: 15688-15695, 1989.
- 28) Whittle BJR, Moncada S & Vane JR: *Prostaglandins* **16**: 373-388, 1978.
- 29) Siegal AM: *Methods in Enzymology* **86**: 179-192, 1982.
- 30) Giles H, Leff P, Bollofo ML, Kelly MG & Robertson AD: *Br J Pharmacol* **96**: 291-300, 1989.
- 31) Coleman RA & Sheldrick RLG: *Br J Pharmacol* **96**: 688-692, 1989.

---

## The Prostaglandin Receptors

Fumitaka Ushikubi, Shu Narumiya

Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Kyoto University

### Summary

Prostaglandins consist of many kind of metabolites of arachidonic acid and have a variety of functions. Most of these compounds are very unstable, so the development of stable analogues was necessary for the study of PG receptors.

Recently the molecular structure of the thromboxane A<sub>2</sub> receptor was clarified. It has seven transmembrane domains and is included in the rhodopsin type receptor family. The structures of other PG receptors will be clarified in near future by homology-cloning method.

The mechanism of signal transduction through PG receptors also has been investigated, and the fact that PG receptors couple to the GTP binding protein has been found. But the exact nature of the GTP binding proteins which couple to the PG receptors and the existance of other mechanism of signal transduction would need to be further elucidated.

**Key words** : Prostaglandin, Thromboxane A<sub>2</sub>, Prostacyclin, Eicosanoids