

アンジオテンシン II (AII) 2 型受容体 (AT2R) は 1 型受容体 (AT1R) シグナルを負に制御する。しかし、その分子メカニズムの詳細は未知な点が多い。本研究では、AT1R と AT2R がエンドソームにおいて複合体の構造変化が生じ、両者の機能的相互作用が生じることを明らかにした。AT2R は AII 非存在下でも細胞膜で AT1R と共局在し複合体を形成した。FRET を用いた解析により AII 刺激によって、複合体の内在化とともに AT1R と AT2R の空間的配置が変化した。AT2R の内在化は、AT2R 単独では生じず、AT1R 存在下でのみ観察された。AT1R 特異的阻害薬は AT1R と AT2R の内在化と構造変化の両方を完全に抑制し、AT2R 阻害薬は部分的に抑制した。すなわち両方の受容体の活性化がこれらの現象に不可欠であることが示された。さらに、プロテインキナーゼ C 阻害薬はエンドソームにおける AT1R と AT2R の共局在を阻害した。AT2R の PKC によるリン酸化予想部位に変異を導入したところ、AT1R と AT2R の同内在化および TR2 による AT1R 阻害効果が抑制された。これらの結果、AT2R が PKC 依存性経路を介したシグナル伝達により、リガンド依存性の AT1R をシグナルをエンドソームにおいて阻害すること、エンドソームが AT1R と AT2R 間のシグナル調節におけるプラットフォームとして機能することを示している。

AT2R による AT1R シグナル抑制機序の模式図

