

【目的】 G 蛋白質共役受容体 (GPCR) は、薬理学上最も重要でかつ効率の良いターゲットとして知られる分子群である。しかし、未だに 100 種類以上のオーファン GPCR が存在し、その蛋白質機能や生化学的特徴が明らかにされていない。オーファン受容体 Gpr176 は、体内時計の最高位中枢である視交叉上核 (SCN) に発現し、生体リズム調整能を有するオーファン受容体であることから、生体リズム異常を伴う不眠症や生活習慣病に対する新しい治療薬の標的となることが期待される (Doi et al., Nature Commun 2016; Miyake & Doi, Trends Endocrinol Metab 2019; Doi et al., Nature Commun 2019)。しかしこれまで Gpr176 の活性調節につながる受容体蛋白質の生化学的特徴は明らかにされてこなかった。そこで本研究では、生体リズムを基盤とした時間医学科学の展開に向け、Gpr176 の機能を制御する翻訳後修飾の探索・同定を行うことを目的とした。

【方法】 翻訳後の化学修飾の候補として、リン酸化、アセチル化、メチル化、水酸化、sumo 化などの種々の化学修飾を検討するとともに、ヒトの朝型/早朝覚醒クロノタイプに相関することが大規模コフォート解析において示された N 型糖鎖修飾 (Hu et al., Nature Commun 10448, 2016) に着目した研究を進めた。

【結果】 生体リズム調整能を有するオーファン受容体 Gpr176 の N 型糖鎖修飾に関して次の 1~6 の所見を得た。
 1. Gpr176 は体内時計の最高位中枢であるマウス視交叉上核 SCN において N 型糖鎖修飾を受ける。
 2. ヒト GPR176 もマウス Gpr176 と同様に N 末端細胞外領域の保存サイトにおいて N 型糖鎖修飾を受ける。
 3. N 型糖鎖修飾は Gpr176/GPR176 の効率的なタンパク質発現に必須である。
 4. Gpr176/GPR176 の N 型糖鎖修飾変異体はタンパク質発現量の低下に伴い細胞内の基礎活性も低下する。
 5. 一方、N 型糖鎖修飾は Gpr176/GPR176 の分子当たりの基礎活性レベルには影響を与えない。
 6. ヒト GPR176 の N 型糖鎖修飾に影響を与える一塩基多型 (SNP) が存在する。
 このように、リガンド未定のオーファン GPCR の恒常的基礎活性が翻訳後修飾によって巧妙に制御される可能性をヒトおよびマウスにおいて示すことができた (Wang et al., Sci Rep 2020; Nakagawa et al., Int J Mol Sci 2020)。体内時計の中枢を標的とした生体リズム調整薬の開発において今後の研究展開の基礎となる重要な所見を得ることができたと考えている。

GPR176 の機能発現における N 型糖鎖修飾の役割 (模式図)

