

## 最近のトピックス

## ペプチドホルモンの細胞内作用：イントラクリン仮説

Intracellular actions of peptides:  
Intracrine hypothesis新潟大学大学院医歯学総合研究科  
細胞機能制御学分野

川島博行

Division of Cell Biology and Molecular Pharmacology, Niigata  
University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
Hiroyuki Kawashima

ペプチドホルモンは、細胞膜の受容体に結合することにより作用を発揮する。そして、その作用は、ペプチドホルモンが分泌される細胞とその標的細胞との関係に基づいて、エンドクリン (endocrine)、パラクリン (paracrine) あるいはオートクリン (autocrine) と呼ばれる。これらの作用が発現するためには、ペプチドホルモンは細胞内に取り込まれる必要はないと信じられてきた。周知のごとく、ペプチドホルモンもエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれるが、これは、受容体のダウンレギュレーションあるいはリサイクリングの過程であり、細胞内で作用するためではないと考えられてきた。しかしながら、1980年代の半ばころから、ペプチドホルモンが細胞内で作用する可能性を示唆するデータが報告され始め、ここ10年程の間に、増殖因子や多くのペプチドホルモンが細胞内で作用することが明らかになっ

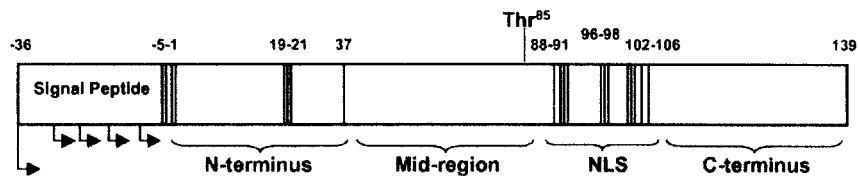
た。そして、細胞膜受容体を介する作用と細胞内作用とを併せ持つペプチドを、イントラクリン (intracrine) と呼ぶことが提唱されている。現時点でイントラクリンと考えられている主な因子を表 1 に示す。これらの因子のうち、細胞内で作用することが厳密に証明されているものは少なく、当該ペプチドが分泌顆粒あるいはリソゾーム等の分解顆粒以外の細胞内小器官、すなわち、核やミトコンドリア等に局在することがイントラクリンと見なされる最低の条件とされている。リソゾーム等の分解顆粒や分泌顆粒への分布は細胞外作用の延長と見なされるからである。

イントラクリンの例として、歯学とも関連深い PTHrP (図 1) を取り上げてみよう。PTHrPは、腫瘍細胞の分泌する高カルシウム血症惹起物質として同定されたが、その後ほぼ全身の細胞で合成され、autocrine/paracrine factorとして、発生・胎生期のみならず成熟個体においても正常ならびに疾患において重要な役割を果たしていることが知られている。PTHrPは、細胞膜上のPTH受容体に結合して上記作用を発現するが、核内に移行して作用することを示唆するデータも報告されている。その効果は、細胞膜受容体を介する作用とは異なる、あるいは、反対の作用であることも知られている。すなわち、(1) 核内移行シグナルを保持した PTHrPを過剰発現した軟骨細胞は血清除去によって誘導されるアポトーシスに抵抗性を示し、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期細胞が増加した。同様な効果は、乳癌細胞MCF-7でも認められ、この場合、G<sub>2</sub>およびM期の細胞が増加した。(2) 血管平滑筋細胞に外因性にPTHrPを作用させると、細胞増殖は抑制されるのに対して、PTHrPを核内に移行さ

表1 イントラクリンと考えられている主な因子

Intracines		
Insulin	Neuregulins	LIF
Angiogenin	Homeoproteins	Dynorphin B
FGF-1	Lactoferrin	TRH
FGF-2	VIP	Leptin
FGF-3	IFN	TGF
EGF	INF	IGFBP3
NGF	VEGF	IGFBP5
PDGF	PTHrP	Chorionic gonadotropin
Growth hormone	Angiogenin	M-CSF
Prolactin	Somatostatin	Defensins
Inteleukins	Gonadotropin	Proenkephalin
IGF-1	GRH	BDNF

## a. PTHrP (1-139) 翻訳産物の構造模式図



## b. PTHrPの核内輸送経路

- (1) PTHrP (1-139) 翻訳産物合成 プロセッシング 分泌 エンドサイトーシス 細胞質 核移行
- (2) シグナルペプチドを欠くPTHrP合成 (alternative translational start site) (細胞質に停滞) 核内移行
- (3) 小胞体内で生成したPTHrP 細胞質に移行 (シャペロンあるいは受容体) 核移行

## 図 1 PTHrPの構造模式図と可能なPTHrP核移行経路

- a. PTHrP (1-139) はシグナルペプチドを含む分子として翻訳形成され、プロセッシングを受けて分泌される。図中の縦線および数字は、酵素による切断部位、または、核移行シグナル (NLS) 部位を表す。NLSの境界部位は厳密には定まっていないが、88-106の部分を含むことがわかっている。-36から始まる矢印は、通常の翻訳開始部位を、それ以外の4つの矢印は、alternate translational start sitesを示す。シグナルペプチドを欠いた翻訳産物は小胞体には移行できず細胞質にとどまる。分泌される分子は、主として、PTHrP (1-36)、PTHrP (38-94)、PTHrP (107-130) の3種である。85番目のthreonine (Thr<sup>85</sup>) はp34<sup>cdc2</sup> kinaseによりリン酸化される。
- b. PTHrPが核内に移行する可能な経路。(1)分泌されたPTHrPがエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。エンドサイトーシスには、受容体を介する経路とそうでない経路がある。(2)シグナルペプチドを欠くPTHrP分子の産生。(3)小胞体で生成したPTHrPが小胞体に備わっていると考えられる輸送機構を用いて細胞質に移行する。このような例は、他のIntracrine factorについても知られている。細胞質から核への移行は、importin を介することがわかっている。また、核内から細胞質への移行は、exportin 1を介して起こることが確認されている。

図 1 PTHrPの構造模式図と可能なPTHrP核移行経路

せると細胞増殖が促進される。また、PTHrPの核内移行シグナルを除去すると、核内移行と増殖はともに抑制される。さらに、PTHrP欠損マウスの血管平滑筋では増殖が抑制されている。(3) PTHrPは、前立腺癌細胞にイントラクリンとして作用することによりIL-8の産生を促進するが、これによりガンによる血管新生を刺激すると考えられている。PTHrPが核内に移行するためには、まず細胞質に存在しなければならないが、その機序として3つの可能性が考えられる。第一に、分泌されたPTHrPがエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、細胞質に移行する可能性、第二に、シグナルペプチドを欠くPTHrPがalternative translational start siteを使って合成され、細胞質にとどまる可能性、第三に、通常の過程で生成されたPTHrPが小胞体に備わっている特異的な輸送機構、すなわち、シャペロンあるいは受容体を使って細胞質に戻される可能性である。細胞質内のPTHrPは、分子内の核移行シグナル (NLS) を介して核内にインポートされる (図 1)。現時点では上のどの可能性も否定されていない。また、核内から細胞質への逆輸送系も働いていることが明らかにされており、イントラクリンの核内作用がダイナミックに調節されていることが示唆される。

イントラクリンの細胞内作用の生物学的意義を明らかにすることは、今後に残された課題であるが、一般的には、細胞膜受容体を介する作用を微調整するためのもの

ではないかと考えられている。しかしながら、イントラクリンの核内移行を阻害すると、細胞膜受容体を介する作用が現われない場合も知られており、イントラクリンが核内で相互作用する分子の同定等に間する研究の進展により、これらイントラクリンの作用と意義について全く新しい展望が開ける可能性も考えられる。従来、核内受容体を介して作用するホルモンと細胞膜受容体を介して作用するホルモンとは、全く独立のグループに属すると考えられてきたが、実際は、それぞれのグループに属する相当数の因子がイントラクリンとして作用している、という結果に落ち着くかも知れない。

## 参考文献

- 1) Re RN: The intracrine hypothesis and intracellular peptide hormone action. *BioEssays* 25:401-409, 2003.
- 2) Aarts MM et al: Parathyroid hormone-related protein promotes quiescence and survival of serum-deprived chondrocytes by inhibiting rRNA synthesis. *J. Biol. Chem.* 276:37934-37943, 2001.