

[最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

インバースアゴニストと新しい受容体活性化モデル

谷村 明彦

Akihiko TANIMURA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

最近、薬理学関係の学会等で「インバースアゴニスト」という言葉をよく耳にするようになった。アゴニストは受容体に結合して活性化する物質であるのに対して、インバースアゴニストは受容体に結合して抑制する物質である。通常、受容体の抑制・制御は、アゴニストに対して競合的に作用するアンタゴニストを用いて行われる。しかし、この方法が有効なのはアゴニストによって受容体が活性化されている場合に限られる。それに対して、インバースアゴニストはアゴニストによらない受容体の活性化を抑制できる点が大きな違いである。

これまで、受容体の活性化にはアゴニストが必須であると考えられてきた。しかし種々の病態で受容体の発現が増加し、それに伴って静止状態でのシグナル（構成的活性；constitutive activity）が増強することや、アゴニスト結合がなくても活性をもつ受容体の突然変異体が知られている。さらに、受容体と他のシグナル分子とのクロストークによって構成的活性が増強されることがわかってきた（1）。例えば、AT1受容体（アンジオテンシンII受容体タイプ1）は、同種二量体やB2ブラジキニン受容体との異種二量を形成することによって構成的活性が増強することや、機械的刺激によってAT1受容体が活性化することが報告されている（2）。特に、機械的刺激によるAT1受容体の活性化は、心肥大の原因となっており、その治療にはAT1受容体のアンタゴニストではなくインバースアゴニストが有効である事が明らかにされている。

このようなインバースアゴニストの作用が明らかになり、受容体の活性化機構についても新しい考え方が必要になってきた（3）。図1aに示すように、これまでの古典的受容体説では、受容体（R）が不活性型で存在し、アゴニスト（A）と結合する事によって活性型（R*A）になると説明されていた（one state receptor theory）。し

かし、この考え方では構成的活性やインバースアゴニストの作用は説明できない。それに対して、受容体が少なくとも2つの立体構造をとると考えるtwo state receptor theoryでは、受容体にはアゴニストが無い状態でも不活性型（R）と活性型（R*）が存在し、両者は平行関係にあると考える（図1b）。アゴニストはR*と結合することによって、活性型受容体を安定化するのに対し、インバースアゴニスト（I）はRと結合することによって不活性型受容体を安定化するので構成的活性を低下させる。ちなみに、アンタゴニストはRにもR*にも結合するので、インバースアゴニストに対してニュートラルアンタゴニストとも呼ばれる。

インバースアゴニストは、治療薬および研究ツールとして注目されており、現在までアンタゴニストと分類されていた薬物の中に存在する。今後は、アンタゴニストのスクリーニングや新規合成によってインバースアゴニストの開発・利用が進められると考えられる。

文献

- 1) Miura S-I, Karnik SS, Saku K. Constitutively active homo-oligomeric angiotensin II type 2 receptor induces cell signaling independent of receptor conformation and ligand stimulation. J Biol Chem 280 : 18237-18244, 2005.
- 2) Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Iwanaga K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. Nat Cell Biol 6 : 499-506, 2004.
- 3) 松村 郁, 鈴木史子, 森島 繁. 受容体の構成的活

性とインバーシアゴニスト. Medical Science Digest
32 : 17-20, 2006.

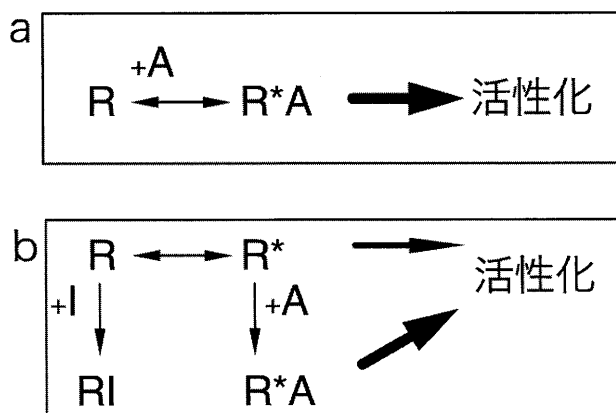


図1 受容体活性化モデル：one state model (a) と two state model (b).

R：不活性化型受容体，R*：活性化型受容体，A：アゴニスト，
I：インバーシアゴニスト，RI：不活性化型受容体とインバーシアゴニストの複合体，R*A：活性化型受容体とアゴニストの複合体。