

## Helix 8 of leukotriene B<sub>4</sub> receptor 1 inhibits ligand-induced internalization

荒武, 良総

<https://hdl.handle.net/2324/1398329>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏名・(本籍・国籍)	あらたけよし ふさ <b>荒 武 良 総</b> (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2641号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 臓器機能医学専攻
学位論文題目	Helix 8 of leukotriene B <sub>4</sub> receptor 1 inhibits ligand-induced internalization (ロイコトリエン B <sub>4</sub> 第一受容体 (BLT1) のヘリックス8領域はリガンド刺激依存的受容体内在化を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教授 住 本 英 樹 (副 査) 教授 山 崎 晶 教授 笹 栗 俊 之

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年の構造研究により G タンパク質共役型受容体 (GPCR) はカルボキシル末端領域内の形質膜近位部にヘリックス8と呼ばれる構造を有することが見出だされた。GPCR の機能におけるヘリックス8の重要性は未解明である。今回我々はロイコトリエン B<sub>4</sub> 第一受容体 (BLT1) のヘリックス8が、リガンド刺激依存的受容体内在化に対し抑制的に機能していることを示す。野性型 BLT1 がリガンド刺激依存的受容体内在化をごく弱くしか示さないのに対し、BLT1 のヘリックス8内の2つのロイシン残基をアラニンに置換した BLT1LLAA 受容体は強い受容体内在化を示した。その強い内在化活性には、308番から319番目のアミノ酸領域中の5個のセ

リンおよびスレオニン残基が必須であることがわかった。実際、BLT1LLAA受容体のリン酸化は野性型 BLT1 に比べ亢進しており、BLT1LLAA の上記アミノ酸領域中の 5 個のセリンおよびスレオニン残基をアラニンに置換した BLT1 5A\_LLAA 受容体は、野性型と同等の減弱した受容体リン酸化と受容体内在化を示した。以上より、BLT1 のヘリックス 8 はカルボキシル末端の過剰なリン酸化を抑制することによって受容体内在化を抑制していることが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

近年の構造研究により、G 蛋白質共役型受容体(GPCR)は C 末端細胞質領域の膜近位部に 8 番目のヘリックス (helix 8) が存在することが示されているが、GPCR の機能における helix 8 の役割は不明な点が多い。申請者は、ロイコトリエン B<sub>4</sub> 第 1 受容体(BLT1)の helix 8 が、リガンド刺激による受容体内在化 (internalization) に対して抑制的に機能していることを示した。野性型 BLT1 はリガンド刺激によりごく弱くしか内在化されないのに対し、BLT1 の helix 8 内の 2 つのロイシンをアラニンに置換した変異型受容体 (BLT1-LLAA) は強く内在化された。その強い内在化には、helix 8 の C 末に続く領域 (308 番から 319 番目のアミノ酸領域) 中の 5 個のセリン/スレオニン残基が必要であった。実際に、BLT1-LLAA のリン酸化は野性型 BLT1 に比べ亢進しており、BLT1-LLAA の同領域中の 5 個のセリン/スレオニン残基をアラニンに置換すると、野性型と同等の受容体リン酸化と受容体内在化しか示さなかった。以上より、BLT1 の helix 8 はカルボキシル末端の過剰なリン酸化を抑制することによって受容体内在化を抑制していると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。