

2024/7/26

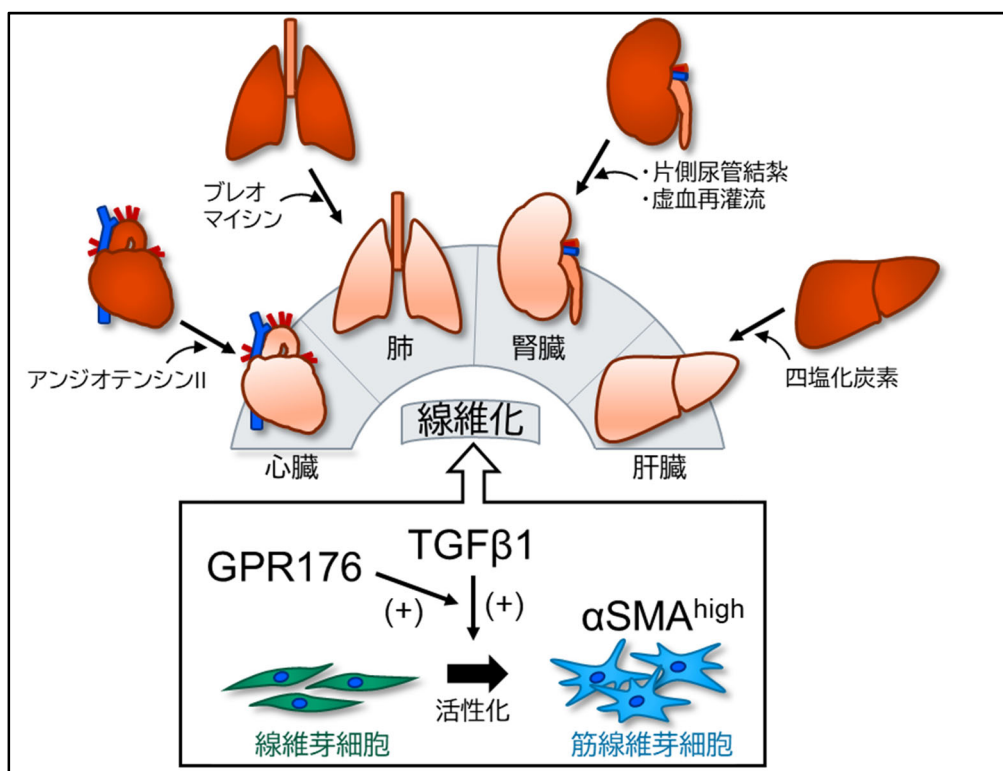
報道関係 各位

【研究発表】オーファン G タンパク質共役型受容体 GPR176 は線維化を促進する

(川崎医科大学薬理学教室 岡本教授ら研究グループ)

【概要】

川崎医科大学薬理学教室の岡本安雄教授らの研究グループは、オーファン G タンパク質共役型受容体(GPCR)である GPR176 の発現が肺・腎臓・肝臓・心臓の線維化モデルにおいて共通して増加することを発見しました。線維芽細胞において GPR176 は Gz と共役し、TGF β 1 経路の亢進を介して線維化を促進すると考えられ、本研究成果は線維化の診断や治療法開発に繋がることが期待されます。本成果は 2024 年 7 月 22 日に国際学術誌である Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research にオンライン掲載されました。



図：研究成果の概要

※原論文(クリエイティブ・コモンズ・ライセンス CC-BY)の図を引用・改変したものを使用しています

【ポイント】

- ・種々の線維化モデルマウスで GPR176 の発現が増加していた
- ・線維芽細胞において GPR176 あるいは Gz の発現を抑制すると TGF β 1/Smads/ α SMA 経路が抑制された
- ・GPR176 は線維症の新規治療標的として期待される

【研究の背景】

臓器は実質細胞と間質細胞から構成され、各臓器固有の機能を維持しています。線維化（線維症）は、間質細胞の増加やコラーゲン等の細胞外マトリクスが過剰蓄積することで、臓器が硬くなってしまふ現象です。線維化した臓器は機能不全に陥り、病気の進行や治療に対する抵抗性に関わることから、線維症に対する新規治療法の開発が望まれています。

GPCR は現在の医薬品の主要な標的分子群の一つですが、いまだにそのリガンド・機能未知のオーファン受容体が多く残されています。これらの背景から、研究グループは線維化を促進する作用を持つ GPCR を探索し、そのメカニズムを解析しました。

【成果の概要】

本研究グループはこれまで肺線維症の発症機序の解明に取り組んできました。今回、肺・腎臓・肝臓・心臓の線維化モデルマウスにおいて発現が共通して増加する GPCR として GPR176 を同定しました。また、線維化した肺から単離した線維芽細胞では、他の肺構成細胞に比べて GPR176 が高発現していました。次に、線維芽細胞株において GPR176 あるいは Gz をノックダウンすると、TGF β 1 刺激による Smad2 のリン酸化が減弱し、筋線維芽細胞の分化マーカーである α SMA や細胞外マトリクスであるコラーゲンおよびフィブロネクチンの発現増加が抑制されました。これらのことから、GPR176 は線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化（活性化）を正に制御すると考えられ、GPR176 の受容体活性を減弱させることが、線維症の新規治療法として期待されます。

【今後の展開】

今回の研究成果はマウスおよび培養細胞を用いて得られたものであり、今後、GPR176 欠損マウスやヒトの線維化組織を用いた検討が必要です。また、GPR176 の活性を制御する化合物を探索することを計画しています。

【研究費】

本研究は、公益財団法人 小柳財団および川崎医科大学プロジェクト研究費の支援を受けました。

【発表雑誌】

雑誌名: Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research (オンライン版・7月22日掲載)
論文タイトル: GPR176 promotes fibroblast-to-myofibroblast transition in organ fibrosis progression.
著者(#は責任著者): #Yasuo Okamoto, Keisuke Kitakaze, Yasuhiro Takenouchi, Rena Matsui, Daisuke Koga, Ryo Miyashima, Hironobu Ishimaru, Kazuhito Tsuboi
DOI 番号: [10.1016/j.bbamcr.2024.119798](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119798)

〈用語説明〉

- ・ G タンパク質共役型受容体 (GPCR)
生体内に存在する受容体の一種であり、G タンパク質を介して細胞内に情報を伝達する。ヒトには約 800 種類存在することが知られている。
- ・ GPR176
リガンド非依存的な cAMP 抑制活性を有する Gz 共役型の GPCR であり、体内時計の中枢を制御することが報告されている。

〈問合せ先〉 広報について
川崎医科大学 庶務課
課長 浅沼 淳(あさぬま じゅん)
Tel: 086-462-1111(代)

〈問合せ先〉 研究について
川崎医科大学 薬理学教室
教授 岡本 安雄(おかもと やすお)
Tel: 086-462-1111(代)
e-mail: linakura@med.kawasaki-m.ac.jp