

巻 頭 言

Promiscuous 考

永野 伸郎^{*,**}

カルシウム感知受容体 (CaSR) が 1993 年にクローニングされて四半世紀, そしてシナカルセト塩酸塩が本邦で上市されて 10 年目に当たる本年 (2018 年) に, 「巻頭言」を執筆する機会を賜り感慨一入である. 結婚記念日になぞらえれば, 10 周年はアルミ婚式/錫婚式に, 25 周年は銀婚式に当たる. また, 発売後 1 周年が経過したエテルカルセチド塩酸塩は紙婚式に相当し, 本年発売されたエボカルセトは, さしずめ新婚ホヤホヤといったところであろう. 実は, 結婚記念日を長年にわたって (円満に?) 迎えるためには, 決して promiscuous であってはならないのである.

では, 本題の “promiscuous” とはどういう意味なのであるか? もともと, “淫乱の”, “無節操な”, “尻軽な” という, 決して感心することのできない性的な意味で使われる形容詞である. それが転じて CaSR は, 相手を選ばず誰とでも結合できる “promiscuous receptor” というありがたくない呼称をもつ. 実に CaSR は, Ca^{2+} 以外にも, 種々のカチオン, ポリアミン, 塩基性ポリペプチド, アミノグリコシド系抗生物質と結合する. また, CaSR はイオン強度, pH, L 型アミノ酸のセンサーとしても機能しており, その無節操さには半ば呆れるほどである.

この promiscuity を可能にしているのが, CaSR のアミノ酸の 6 割弱から成る巨大な細胞外ドメインであり, ホモ 2 量体としてハエトリ草様に膜表面に発現し, これらのリガンドを絡めとる. さらに驚くべきことに, リンセンサーの正体は長らく不明ではあるものの, CaSR に

* 医療法人社団日高会日高病院腎臓病治療センター (〒370-0001 群馬県高崎市中尾町 886)

** 東京女子医科大学東医療センター

は陰イオン結合部位が存在しており，リン酸イオンはCaSRの不活性型立体構造を安定化させる．私は密かにCaSRこそがリンセンサーでもあると信じている．すなわちCaSRは，低Ca状態・高リン状態で不活性型立体構造がもっとも安定化し，高Ca状態・低リン状態で活性型立体構造がもっとも安定化すると思われ，リンの副甲状腺細胞に対する直接作用（PTH分泌亢進，PTH生合成亢進，増殖亢進）のすべて／一部はCaSRを介していると考えている．

ナンバ師と同様，1カ所に留まっていたは，無節操さを存分に発揮することはできない．CaSRは，副甲状腺や他のミネラル代謝臓器（C細胞，腎，骨，腸）のほか，実に多くの組織で発現している．種々の消化管ペプチド産生細胞では，アミノ酸のセンサーとして管腔側と血管側の両側で機能している．CaSRと同じGタンパク質共役型受容体のセロトニン受容体（イオンチャネル内蔵型受容体である5-HT₃受容体を除く）は，優に10を超えるサブタイプが存在するのに対し，CaSRにサブタイプが存在しない理由は，リガンドが多種多様であるがゆえに，発現部位を替えるだけで事足りるからであろう．

シナカルセトに続き，去年はエテルカルセチドが，また本年はエボカルセトが上市された．CaSRは進化の過程で，膜貫通ドメイン中のアロステリックサイトを空席にしてまでも，シナカルセトやエボカルセトと結合する．さらにCaSRは，細胞外ドメイン中のシステイン（Cys）残基を使い，エテルカルセチドとジスルフィド（S-S）結合する．おいおい！CaSRよ!! Cys482のチオール基の相方を不在にしてまでも，生体内に存在しないD体ペプチドとまでもくつつくのか!!! お前のpromiscuousぶりには呆れ果てるを通り越し，むしろその寛大すぎる博愛精神には感服せざるをえない．