OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	RGS4 regulates partial agonism of the M2 muscarinic receptor-activated K+ currents
Author(s)	陳, 以珊
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34243
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕 RGS4 regulates partial agonism of the M2 muscarinic receptor-activated K^+ currents
(RGS4タンパク質はムスカリンM2受容体活性化カリウム電流におけるパーシャルアゴニスト作用を制御する)

専攻名 Division ：病態制御医学専攻
学位申請者 Name ：陳　以珊

〔目　的(Purpose)〕

Partial agonists are clinically used to avoid overstimulation of receptor-mediated signaling, as they produce a submaximal response even at 100% receptor occupancy. The submaximal efficacy of partial agonists is due to conformational change of the agonist-receptor complex, which reduces effector activation. In addition to signaling activators, several regulators help control intracellular signal transductions. However, it remains unclear whether these signaling regulators contribute to partial agonism.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Here we show that regulator of G-protein signaling (RGS) 4 is a determinant for partial agonism of the M2 muscarinic receptor (M2R). In rat atrial myocytes, pilocarpine evoked smaller G-protein-gated K^+ inwardly rectifying (K_G) currents than that evoked by ACh. In a *Xenopus* oocyte expression system, pilocarpine acted as a partial agonist in the presence of RGS4 as it did in atrial myocytes, while it acted like a full agonist in the absence of RGS4. Functional couplings within agonist-receptor complex/G-protein/RGS system controlled the efficacy of pilocarpine relative to ACh. Pilocarpine-M2R complex suppressed G-protein-mediated activation of K_G currents via RGS4.

〔総　括(Conclusion)〕

Our results demonstrate that partial agonism of M2R is regulated by the RGS4-mediated inhibition of G-protein signaling. This finding helps us to understand the molecular components and mechanism underling the partial agonism of M2R-mediated physiological responses.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）陳　以珊

論文審査担当者	（職）	氏名
主　査	大阪大学教授	倉智嘉久
副　査	大阪大学教授	岡村康司
副　査	大阪大学教授	金井好克

論文審査の結果の要旨

本論文は、ムスカリンM2受容体に対するパーシャルアゴニスト作用におけるRGS4の役割を明らかにするため、薬理学的手法、電気生理学的手法および分子生物学的手法を用い、下記の結果を得ている。

1.　RGS4はムスカリンM2受容体活性化カリウム電流におけるパーシャルアゴニスト作用に必須の役割を果たしている。
2.　ムスカリンM2受容体とRGS4の相互作用、およびGタンパク質とRGS4の相互作用がムスカリンM2受容体活性化カリウム電流におけるパーシャルアゴニスト作用を制御する。
3.　ムスカリンM2受容体のパーシャルアゴニストはRGS4によるGタンパク質シグナル伝達系抑制作用を増強する。

本論文は、RGS4がムスカリンM2受容体活性化カリウム電流におけるパーシャルアゴニスト作用を制御することを明らかにし、その分子機構を示した。本論文は、ムスカリンM2受容体のパーシャルアゴニスト作用機構の理解を進めるものであると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。