

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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 : 病態制御医学専攻
Division

学位申請者 : 陳 以珊
Name

[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 underlying 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	
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p>	