◆特集 : 生体膜を三重層としてとらえる

細胞膜情報伝達に関与する三量体 GTP 結合タンパク質の 構造と機能

金保安則¹⁾・堅田利明²⁾

¹⁾ 東京工業大学 生命理工学部 ☎ 227 横浜市緑区長津田町 4259

²⁾ 東京大学 薬学部 ☎ 113 東京都文京区本郷 7-3-1

Structure and Function of Heterotrimeric GTP-binding Proteins Involved in Signal Transduction

Yasunori Kanaho¹⁾ and Toshiaki Katada²⁾

¹⁾ Faculty of Life Science, Tokyo Institute of Technology,
Nagatsuta, Midoriku, Yokohama 227, Japan

²⁾ Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,
Hongo, Tokyo 113, Japan

Heterotrimeric GTP-binding proteins (G proteins) consisting of α , β and γ subunits play an crucial role in transmission of extracellular signals to effectors through membrane-bound receptors. Existence of many subtypes of effector enzymes, in addition to a number of G protein isoforms, makes it complicate to understand mechanisms of signal transduction. Recently, it has been demonstrated that each subtype of effectors, such as adenylyl cyclase and phosphoinositide-specific phospholipase C, is differently regulated by α and/or β γ subunits of distinct G proteins. In this review, structure and function of heterotrimeric GTP-binding proteins regulating effectors are summarized.

Key words : GTP-binding proteins, signal transduction, adenylyl cyclase, phospholipases, ion channels

1. はじめに

動物個体の生物学的な最小構成単位と考えられる種々の細胞は、物理的には、貫通性や表在性のタンパク質を含んだ脂質二重層を基本構造とする細胞膜（あるいは形質膜ともいう）を隔てて外界と独立して存在する。しかし、生理的には異種あるいは同種の細胞間でホルモンや神経伝達物質、分化・増殖因子など（一次情報伝達物質あるいはアゴニストと総称される）を介して密接に情報

交換を行っている。

アゴニストは、その化学構造から親水性あるいは疎水性の物理化学的性状を持つ2種のグループに大別され、いくつかの疎水性ホルモンに対する受容体は核内あるいは細胞質内に存在するが、多くの親水性アゴニストの受容体は細胞膜上に存在する。水溶性アゴニストは受容体の細胞外側に結合するが、その情報は、細胞膜（障壁）を隔てて細胞内で新たな情報伝達物質（二次情報伝達物質；セカンドメッセンジャー）が産生されることにより

図1. Gタンパク質を介した細胞膜情報伝達系
▲; アゴニスト, →; 促進, -→; 抑制,

細胞内へ伝達される(細胞膜情報伝達)。種々のセカンドメッセンジャーは、細胞内に存在する酵素(効果器あるいはエフェクターと呼ばれる)により産生され、細胞内でそれぞれに特有のタンパク質機能を修飾し、最終的に細胞機能発現を誘起する。酵素のほかにも、アゴニスト刺激により制御されているイオンチャネルも効果器として扱われている。

最初に発見されたセカンドメッセンジャーは、アデニル酸シクラーゼにより産生されるサイクリックAMPである。その後、イノシトール1, 4, 5-三リン酸とジアシルグリセロールもセカンドメッセンジャーとして認知された。この2者は、イノシトールリン脂質に特異的なホスホリパーゼC(PLC)により脂質二重層の内層に局在するイノシトール4, 5-二リン酸が加水分解されて産生される。また、細胞内ホスホリパーゼA₂(PLA₂)およびホスホリパーゼD(PLD)もアゴニスト刺激で活性化され、脂質二重層内層のホスファチジルコリンを加水分解して、それぞれアラキドン酸とホスファチジン酸(PA)を産生する。最近、これらの産物もセカンドメッセンジャー的な役割を果たすことが示唆されている。かくして、以前は構成脂質として考えられていた細胞膜リン脂質は、機能脂質としても捕らえられるようになった。このように、細胞膜脂質二重層は、膜直下で効果器として機能するリン脂質代謝酵素と密接に相互作用している。

種々の効果器の活性調節機構は、最近急速に解明されつつある。アゴニストが細胞膜受容体に結合すると、結果的には効果器の活性が促進あるいは抑制されるわけだが、図1に示したように、受容体から効果器への外部情

報伝達は、多くの場合伝達器(トランスジューサー)と呼ばれるGTP結合タンパク質を介して行われる。もちろん、GTP結合タンパク質を介さずに受容体が直接効果器の活性を制御する細胞膜情報伝達系も存在する。また、GTP結合タンパク質には、このほかにもmRNAからタンパク質を合成する際(翻訳系)に関与する伸長因子および開始因子や、癌遺伝子産物ras p21をはじめとする分子量20~30 kDaのサブユニット構造をとらない低分子量GTP結合タンパク質(細胞の増殖・分化やタンパク質の輸送・分泌に関与すると考えられているもの)などの別種のファミリーが存在するが、本稿では細胞膜受容体と効果器との共役因子として機能するGTP結合タンパク質の構造と生理的機能を中心に述べる。

2. Gタンパク質

2.1 Gタンパク質の種類と構造

GTP結合タンパク質ファミリーのうち、細胞膜情報伝達に重要な役割を演じているGTP結合タンパク質を特に「Gタンパク質」と呼ぶ。Gタンパク質は、分子量の大きい順に α 、 β および γ と呼ばれる分子量39 kDa~52 kDa, 35 kDa/36 kDa および6 kDa~10 kDaの3つのサブユニットから構成される三量体で、 α サブユニットをコードする遺伝子の違いに基づき、G_s、G_i、G_o、G_t、G₁₂、G₁₄などと命名されるサブファミリーに分類されている(図2)。さらにそれぞれのサブファミリーは、類似する一次構造を有する複数のメンバーから構成されており、G_s-1-4, G_i-1-3, G_o-1, 2, G_t-1, 2などに細分類されている。G_qサブファミリーには、G₁₁、G₁₄、G₁₆などのアイソザイムが存在する。いずれのGタンパク質においても、 α サブユニットはGTPまたはGDP結合部位をもっており、結合したGTPをGDPとP_iに加水分解するGTPase活性を有している。 β および γ サブユニットについても、それぞれ4(G _{β 1-4})および7種類(G _{γ 1-7})のアイソザイムが存在することが知られている¹⁾。

α サブユニットの高次構造については、すでにX線結晶解析が行われたEF-Tuやras p21との比較や部位特異的変異の導入やキメラ分子作製などの遺伝子工学手法を用いてそのモデルが提唱されている。Gタンパク質ファミリーの α サブユニットに共通して存在するアミノ酸配列はグアニンヌクレオチド結合部位であり、N末端

図2. Gタンパク質サブファミリーの種類

図3. Gタンパク質αサブユニットの構造と機能的部位
***; Gタンパク質αサブユニット間で相同性の低い領域

側から L-L-L-L-G-X-X-X-S-G-K-S-T-I-V (モチーフI), D-V-G-G-Q-R (モチーフII), L-F-L-N-K-X-D (モチーフIII) の3つである (図3)。モチーフIはグアニンヌクレオチドのリン酸基との結合に関与する部分で, P(PO₄) box とも呼ばれ, モチーフIIは結合したGTPの加水分解に関与し, コンホメーションの切換えに必要な部位と考えられるS (switching) boxである。モチーフIIIはG (guanine) boxとも呼ばれ, グアニン環との結合に関与し, ヌクレオチドの特異性を決定している。また, 後述するが, G_s, G_i, G_o, G_tのαサブユニットにはコレラ毒素や百日咳毒素の触媒作用によってNADのADPリボース部分が転移される(ADPリボシル化)部位が存在する。

2.2 Gタンパク質の活性調節と機能

通常, Gタンパク質は, αサブユニットにGDPが結合した不活性型のαβγ三量体として細胞膜受容体と共役して存在している。Gタンパク質が共役している受容体は, 一般的には細胞膜を7回貫通する分子構造をもつが, 例外的に1回貫通型のインスリン様増殖因子-II (insulin-like growth factor II: IGF-II) の受容体も

図4. Gタンパク質の活性化と効果器の活性制御機構

- 1 GDPのGタンパク質からの離解
- 2 Gタンパク質へのGTPの結合; 点灯反応 (turn on)
- 3 GTPの加水分解反応; 消灯反応 (turn off)

Gタンパク質と共役していることが報告されている^{2, 3)}。受容体のアゴニストに対する親和性を評価すると, 高親和性と低親和性の2種類の受容体が存在するが, 一般に, 高親和性結合を示す受容体はGタンパク質と共役しているものであり, 低親和性の受容体はGタンパク質から脱共役したものと考えられている⁴⁾。

図4に示すように, アゴニストにより受容体が刺激されるとαサブユニット上のGDPはGTPに交換され, GTP結合型αサブユニットとβγサブユニットが解離して活性型になる (点灯反応)。生理的条件下では, βとγサブユニットは強固に結合しており, βγサブユニット複合体として挙動すると考えられている (変性条件下でのみβとγサブユニットを分離できる)。解離したいずれかのサブユニットは, 効果器の活性を制御 (促進あるいは抑制) し, その後, 結合しているGTPは, αサブユニットが有するGTPase活性によりGDPに加水分解され, βγサブユニットと再び会合して不活性型になる (消灯反応)。興味深いことに, G_q (あるいはG₁₁)のαサブユニットのGTPase活性は, 標的効果器分子であるPLCβ₁によって特異的に促進されるこ

とが明らかになり⁵⁾(後述), いくつかの効果器分子はGタンパク質の活性化をより早く消失させるために, Gタンパク質の GTPase activating protein (GAP) としても機能する可能性が考えられる。

2.3 α と γ サブユニットの翻訳後修飾

Gタンパク質は細胞膜の内側に局在しているが, 3つのサブユニットの一次構造には必ずしも疎水性に富む領域が認められない。これは α と γ サブユニットが翻訳後修飾を受け, その疎水的性状により細胞膜脂質二重層に結合している(図5)。 G_i や G_o の α サブユニットのN末端側に存在する Gly にはミリスチン酸 (C14:0)が⁶⁾, G_i の α サブユニットN末端グリシンには C14:1, C14:2の脂肪酸あるいはラウリル酸が結合している⁷⁾。 G_s や G_q の α サブユニットは, ミリスチル転移酵素の認識配列 (M-G-X-X-X-S) を欠くため, そのほかの脂肪酸付加反応を受けていると考えられる。他方, γ サブユニットのC末端側の Cys 残基の SH 基には, チオエーテル結合でイソプレノイド (ファルネシルあるいはゲラニルゲラニル基) が付加し, Cys 残基のカルボキシル基はメチル化されている^{8, 9)}。これらの修飾が細胞膜へのアンカーとして働く可能性は, 遺伝子操作によってミリスチル化されなくなった G_i や G_o の α サブユニットは, 細胞膜に結合できなくなり細胞質画分に回収されること¹⁰⁾や, γ サブユニットの Cys 残基を Ser 残基に変えたものではイソプレニル化されず $\beta\gamma$ サブユニットは同じく細胞質画分に回収されること¹¹⁾などから支持されている。

Gタンパク質の翻訳後修飾は, 細胞膜への結合のみならず, それぞれのサブユニット間の相互作用やGTP結合活性にも影響することが示されている。ミリスチル化されていない G_o の α サブユニットは $\beta\gamma$ サブユニットに対する親和性が非常に低い¹²⁾。ファルネシル化またはメチル化されていない γ サブユニットからなる G_i は, GTP 結合活性が修飾を受けているものに比べて 1/30 以下に減少している¹³⁾。後述するが, これらのGタンパク質の翻訳後修飾は, 効果器の活性調節にも直接影響を与えることが示されている。

2.4 細菌毒素によるGタンパク質の修飾

細菌毒素のうち, コレラ毒素や百日咳毒素 (IAP と略されている) は, NAD の ADP リボース部分をGタンパク質の α サブユニットに転移 (ADP リボシル化)

図5. Gタンパク質サブユニット上の翻訳後修飾

し(図5参照), Gタンパク質の機能を修飾するため, Gタンパク質の同定や細胞膜情報伝達機構へのGタンパク質の関与の有無を解析するのに非常に有用なツールとして利用されている。コレラ毒素は G_s , G_i (および特定の条件下での G_i と G_o) の α サブユニットに存在する Arg 残基を ADP リボシル化する¹⁴⁻¹⁶⁾。その結果, G_s のGTPase 活性が低下して活性型に維持されるため, 効果器の活性化制御も持続する。他方, IAP は G_i と G_o , G_i の α サブユニットのC末端から4番目の Cys 残基を ADP リボシル化する^{15, 17)}が, この場合には, Gタンパク質が受容体と脱共役し, 受容体刺激を介する効果器の活性調節が特異的に遮断される。このことより, これらのGタンパク質のC末端領域が受容体との相互作用に関与すると考えられている。ちなみに, α サブユニットのN末端領域は $\beta\gamma$ サブユニットとの相互作用に関与することが指摘されている¹⁶⁾。これらのGタンパク質とは異なり, G_q ファミリーの α サブユニットには, コレラ毒素および IAP による ADP リボシル化部位のアミノ酸残基が異なるために修飾を受けない。

3. Gタンパク質が制御する効果器系

上述のように, アゴニストにより受容体を刺激すると, 受容体と共役しているGタンパク質は α -GTP と $\beta\gamma$ サブユニットとに解離して活性化され, これらのサブユニットのうちいずれかが効果器の活性を制御する。今までに, Gタンパク質により活性が制御されている効果器としては, アデニル酸シクラーゼ, PLC, PLA₂, PLD, サイクリック GMP ホスホジエステラーゼ (cGMP-PDE), K⁺チャネル, Ca²⁺チャネルが知られている。

表1 アデニル酸シクラーゼの活性制御

AC サブタイプ	Gタンパク質 による制御			カルモジュリン
	$G_s \alpha$	$\beta \gamma$	$G_i \alpha$	
I	+	-	- ^a	+
II	+	+	0	0
III	+	0	- ^a	+
IV	+	+	0	0
V	+	0	0	0
VI	+	0	0	0

+, 促進; -, 抑制; 0, 影響なし

a, カルモジュリンにより活性化された場合のみ抑制

3.1 アデニル酸シクラーゼ

動物細胞のアデニル酸シクラーゼ (AC) は、6 種のサブタイプ (タイプ I ~ VI) が知られている¹⁸⁾。AC は、古くは G_s と G_i によって促進性と抑制性と二重の調節を受けていると考えられていたが、現在では、6 種のサブタイプによって活性調節機構は複雑に異なっている^{18, 19)} (表 1)。すべての AC のサブタイプは、 G_s の α サブユニット (GTP 結合型) により活性化されるが、タイプ I と III はカルモジュリンによっても活性化される。 G_s の α サブユニットあるいはカルモジュリンによるタイプ I の活性化は $\beta \gamma$ サブユニットにより直接阻害されるが、タイプ III は影響を受けない。これとは逆に、タイプ II と IV は、 $\beta \gamma$ サブユニットによっても活性化され、この活性化は G_s の α サブユニットを必要とし、相乗的である。この $\beta \gamma$ サブユニットによる AC の活性化あるいは阻害には γ サブユニットのイソプレニル化が必要であることが示されている¹⁹⁾。また、カルモジュリンで活性化されたタイプ I と III はともに G_i -1 の α サブユニットで阻害される。一方、 G_s の α サブユニットで活性化されるタイプ IV も G_i -1 の α サブユニットにより阻害されるが、タイプ V はほとんど阻害されない。これらの G_i -1 の α サブユニットによる AC の阻害においても α サブユニットのミリスチル化が必要であることが示されており、G タンパク質の翻訳後修飾は生理的機能においても重要な役割を果たしている。

3.2 cGMP-PDE

脊椎動物の視細胞桿体外節の円板膜においては、光受容体であるロドプシンがトランスジューシン (G_t) を介して cGMP-PDE を活性化するが、その機構は、アデニル酸シクラーゼの場合と少し異なる。cGMP-PDE

は、 α (88 kDa), β (84 kDa), γ (11 kDa) サブユニットからなる三量体タンパク質であり、 γ サブユニットは cGMP-PDE 活性サブユニット ($\beta \gamma$ 複合体) の阻害因子である。従って、暗時に三量体複合体として存在する cGMP-PDE は不活性型である。ロドプシンが光を吸収すると、AC 系と同様のメカニズムで G_t は活性化され、 $G_t \alpha$ -GTP と $\beta \gamma$ サブユニットに解離する。解離した $G_t \alpha$ -GTP は、cGMP-PDE の阻害因子 γ サブユニットと結合し、cGMP-PDE の活性サブユニット $\beta \gamma$ 複合体からそれを除去するために cGMP-PDE を活性化するという仮説が提唱されている²⁰⁾。

cGMP-PDE の活性化状態は、 $G_t \alpha$ の GTPase 活性による GTP の GDP への加水分解とそれに続く $\beta \gamma$ サブユニットとの再会合により解除される。さらに、細胞質内タンパク質のロドプシンキナーゼと分子量 48 kDa のアレスチンにより不活性型 G_t のロドプシンへの結合が阻害されて脱感作に至る。すなわち、ロドプシンキナーゼは、光受容で活性化されてロドプシンをリン酸化し、リン酸化されたロドプシンにアレスチンが結合するため不活性型 G_t のロドプシンへの結合が阻害され、光情報の cGMP-PDE への伝達が遮断されと考えられている²¹⁾。しかし、この機構も確定的なものではなく、幾つかの問題があり、今後詳細に検討されるべき点である。

3.3 PLC

PLC は、一時構造上に違いから β , γ , δ の 3 種のサブタイプに大別され、それらはさらに $\beta 1$ -4, $\gamma 1$ -2 および $\delta 1$ -3 のアイソザイムに分類されている^{22, 23)}。近年、それぞれのサブタイプは異なった機構によりその活性調節が行われていることが明らかになってきた (図 6)。

3 種のサブタイプのうち γ タイプは、受容体型あるいは非受容体型のチロシンキナーゼにより活性化される (他誌²⁴⁾ を参照) が、G タンパク質により活性化されるものは β タイプである。 G_q (あるいは $G_{11/16}$) の α サブユニットは、PLC β タイプの全てのアイソザイムを活性化するが、その強さは、 $\beta 1 \geq \beta 3 \gg \beta 2$ の順である²⁵⁾。この PLC 活性化機構は、アゴニスト刺激による PLC の活性化が百日咳毒素に非感受性であるが、G タンパク質を直接活性化する GTP 非水解性アナログの GTP γ S により活性化されるという無傷細胞での現象をよく説明している。G タンパク質の $\beta \gamma$ サブユニットもまた PLC β タイプを活性化するが、その強さは G_q の場合と異なり、 $\beta 3 > \beta 2 > \beta 1$ である²⁶⁾。長年、百日

図6. PLCスーパーファミリーの構造と活性制御
XとY; PLCの触媒部位と考えられている領域
SH2, SH2' および SH3; Src と同源性の高い領域

咳毒素感受性Gタンパク質によるPLCの活性化機構が不明のままであったが、この結果から、その本体が $\beta\gamma$ サブユニットである可能性が非常に高い。

3.4 その他のホスホリパーゼ類

近年、アゴニスト受容体とカップルしていると思われるPLA₂がヒト血小板から精製された²⁷⁾。現在のところ、精製PLA₂とGタンパク質との再構成実験は成功しておらず、詳細なGタンパク質によるPLA₂の活性制御機構については不明であるが、網膜桿体外節において、 $\beta\gamma$ サブユニットにより活性化される可能性が示唆されている²⁸⁾。すなわち、G_iを枯渇させた桿体外節に精製したG_iの $\beta\gamma$ サブユニットを添加するとPLA₂が活性化され、この活性化は、過剰のG_i α サブユニットを添加して $\beta\gamma$ サブユニットと会合させると抑制されることが示された。

また、多種の細胞において、アゴニスト刺激に伴いPLDも活性化されることが報告されている²⁹⁻³¹⁾。アゴニスト刺激によるPLDの活性化も、細胞あるいはアゴニストの種類により百日咳毒素感受性と非感受性とに分類され、後者の場合でもGTP γ Sにより活性化されることより、PLCと同様に、PLDにも種々のサブタイプが存在し、それらの種類に依存して百日咳毒素感受性あるいは非感受性Gタンパク質により活性制御されているものと考えられる。しかし、PLDは完全精製にはいたっておらず、遺伝子レベルでも全く解明されていないので、詳細なGタンパク質によるPLDの活性調節機構は今後の課題として残されている。

3.5 イオンチャネルの開閉

心房細動のムスカリン性アセチルコリン受容体にアゴニストが結合すると、K⁺チャネルが活性化されてK⁺の細胞膜透過性が上昇するが、この機構には百日咳毒素

に感受性のG_iファミリー（機能的な側面からG_kとも呼ばれた）の α サブユニットが関与することがパッチクランプ法を用いて示された³²⁾。その後、同様の方法を用いて $\beta\gamma$ サブユニットも直接K⁺チャネルを活性化することが示された³³⁾。このことより、K⁺チャネルにもサブタイプが存在し、それらの活性制御機構がサブタイプにより異なる可能性が考えられている。また、受容体刺激を介するある種のCa²⁺チャネルの活性化または抑制にもそれぞれG_sまたはG_oの α サブユニットの関与が指摘されている^{34, 35)}。

4. その他のGタンパク質の機能

アゴニストで細胞膜受容体を長時間刺激し続けると、受容体のアゴニストに対する感受性が減弱し、いわゆる脱感作が引き起こされる。脱感作機構の1つとして、受容体キナーゼによる受容体のリン酸化が提唱されている。現在までに、ムスカリン-アセチルコリン受容体(mAChR)キナーゼ、 β アドレナリン受容体キナーゼ(β -ARK)およびロドプシンキナーゼによりそれぞれmAChR、 β アドレナリン受容体およびロドプシンがリン酸化されることが明らかにされている³⁶⁻³⁸⁾。このうち、前2者のキナーゼによる受容体のリン酸化は、Gタンパク質の $\beta\gamma$ サブユニットにより約10倍に増強される。この $\beta\gamma$ サブユニットによる受容体リン酸化の増強は、受容体キナーゼの活性の促進ではなく、 $\beta\gamma$ サブユニットによりキナーゼが細胞膜に移行する結果である可能性が示唆されている³⁹⁾。このように、Gタンパク質はある種のタンパク質の細胞膜へのアンカーとしても機能しており、Gタンパク質の多岐にわたる生理機能が解明されつつある。

5. おわりに

1980年前半に、百日咳毒素感受性のGタンパク質が細胞膜情報伝達機構に関与していることが示されてからかなり長い時間が経過した後、ここ数年間で急速にGタンパク質の生理機能が解明されつつある。ここで紹介したGタンパク質の機能以外にも、細胞内小器官の輸送系や核内への情報伝達経路にもGタンパク質が関与する可能性が考えられ、今後はそれらの役割を解明する研究の進展が期待される。

文 献

- 1) D. E. Clapham, E. J. Neer : *Nature*, **365** (6445), 403 (1993)
- 2) I. Nishimoto, Y. Murayama, T. Katada, M. Ui, E. Ogata : *J. Biol. Chem.*, **264** (24), 14029 (1989)
- 3) Y. Murayama, T. Okamoto, E. Ogata, T. Asano, T. Iiri, T. Katada, M. Ui, J. H. Grubb, W. S. Sly, I. Nishimoto : *J. Biol. Chem.*, **265** (29), 17456 (1990)
- 4) 高井義美, 堅田利明 (編) : GTP 結合蛋白質と情報伝達. 実験医学, **8** (14), 1706 (1990)
- 5) G. Berstein, J. L. Blank, D.-Y. Jhon, J. H. Exton, S. G. Rhee, E. M. Ross : *Cell*, **70** (3), 411 (1992)
- 6) S. M. Mumby, R. O. Heukeroth, J. I. Gordon, A. G. Gilman : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** (2), 728 (1990)
- 7) K. Kokame, Y. Fukada, T. Yoshizawa, T. Takao, Y. Shimonishi : *Nature*, **356** (6397), 749 (1992)
- 8) H. K. Yamane, C. C. Farnworth, H. Xie, W. Howald, B. K.-K. Fung, S. Clarke, M. H. Gelb, J. A. Glomset : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** (15), 5868 (1990)
- 9) Y. Fukada, T. Takao, H. Ohguro, T. Yoshizawa, T. Akino, Y. Shimonishi : *Nature*, **346** (6285), 658 (1990)
- 10) T. L. Z. Jones, W. F. Simonds, J. J. Merendino, Jr., M. R. Brann, A. M. Spiegel : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** (10), 568 (1990)
- 11) W. F. Simonds, J. E. Butrynski, N. Gautam, C. G. Unson, A. M. Spiegel : *J. Biol. Chem.*, **266** (9) 5363 (1991)
- 12) M. E. Linder, I.-H. Pang, R. J. Duronio, J. I. Gordon, P. C. Sternweis, A. G. Gilman : *J. Biol. Chem.*, **266** (7), 4654 (1991)
- 13) Fukada, Y., H. Ohguro, T. Saito, T. Yoshizawa, T. Akino : *J. Biol. Chem.*, **264** (10), 5937 (1989)
- 14) H. Itoh, T. Kozasa, S. Nagata, S. Nakamura, T. Katada, M. Ui, S. Iwai, E. Ohtsuka, H. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Kaziro : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83** (11), 3776 (1986)
- 15) A. G. Gilman : *Annu. Rev. Biochem.*, **56**, 615 (1987)
- 16) T. Iiri, M. Tohkin, N. Morishima, Y. Ohoka, M. Ui, T. Katada : *J. Biol. Chem.*, **264** (35), 21394 (1989)
- 17) R. E. West, J. Moss, M. Vaughan, T. Liu, T.-Y. Liu : *J. Biol. Chem.*, **260** (27), 14428 (1985)
- 18) W.-J. Tnag, A. G. Gilman : *Cell*, **70** (6), 869 (1992)
- 19) R. Taussig, J. A. Iniguez-Lluhi, A. G. Gilman : *Science*, **261**, 218 (1993)
- 20) A. Yamazaki, P. J. Stein, N. Cheroff, M. W. Bitensky : *J. Biol. Chem.*, **258** (13), 8188 (1983)
- 21) U. Wilden, S. W. Hall, H. Kuhn : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83** (5), 1174 (1986)
- 22) E. Meldrum, P. J. Parker, A. Carozzi : *Biochim. Biophys. Acta*, **1092** (1), 49 (1991)
- 23) D. S. Min, D. M. Kim, Y. H. Lee, J. Seo, P.-G. Suh, S. H. Ryu : *J. Biol. Chem.*, **268** (16), 12207 (1993)
- 24) 竹縄忠臣 (編) : 情報伝達研究の新しい展開. 実験医学, **11** (15), 120 (1993)
- 25) D.-Y. Jhon, H.-H. Lee, D. Park, C.-W. Lee, K.-H. Lee, O. J. Yoo, S. G. Ree : *J. Biol. Chem.*, **268** (9), 6654 (1993)
- 26) D. Park, D.-Y. Jhon, C.-W. Lee, K.-H. Lee, S. G. Ree : *J. Biol. Chem.*, **268** (7), 4573 (1993)
- 27) K. Takayama, I. Kudo, D. K. Kim, K. Nagata, Y. Nozawa, K. Inoue : *FEBS Lett.*, **282** (2), 326 (1991)
- 28) J. Axelrod, R. M. Burch, C. L. Jelsema : *Trends Neuro. Sci.*, **11** (3), 117 (1988)
- 29) J. H. Exton : *J. Biol. Chem.*, **265** (1), 1 (1990)
- 30) M. M. Billah, J. C. Anthes : *Biochem. J.*, **269** (2), 281 (1990)
- 31) M. M. Billah : *Curr. Opin. Immunol.*, **5** (1), 114 (1993)
- 32) J. Codina, A. Yatani, D. Grenet, A. M. Brown, L. Birnbaumer : *Science*, **236**, 442 (1987)
- 33) D. E. Logothetis, Y. Kurachi, J. Galper, E. J. Neer, D. E. Clapham : *Nature*, **325** (6102), 557 (1987)
- 34) A. Yatani, J. Codina, Y. Imoto : *Science*, **238**, 1288 (1987)
- 35) J. Hescheler, W. Rosenthal, W. Trautwein, G. Schultz : *Nature*, **325** (6103), 445 (1987)
- 36) J. L. Benovic, M. Bouvier, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz : *Annu. Rev. Cell Biol.*, **4**, 405 (1988)
- 37) K. Palczewski, J. L. Benovic : *Trends Biochem. Sci.*, **16** (10), 387 (1991)
- 38) H. Kuhn : *Prog. Retinal Res.*, **3**, 123 (1987)
- 39) K. Kameyama, K. Haga, T. Haga, K. Kontani, T. Katada, Y. Fukada : *J. Biol. Chem.*, **268** (11), 7753 (1993)

(受付 1993年11月5日)