

■ 総説

## GABA と GABA システム

### GABA and GABAergic system.

渡辺 正仁<sup>1)</sup> 出田めぐみ<sup>2)</sup> 中俣 恵美<sup>3)</sup> 林部 博光<sup>3)</sup> 西井正樹<sup>2)</sup>

Masahito Watanabe<sup>1)</sup> Megumi Izuta<sup>2)</sup> Emi Nakamata<sup>3)</sup> Hiromitsu Hayashibe<sup>3)</sup>  
Masaki Nishii<sup>2)</sup>

- 1) 大阪保健医療大学保健医療学部リハビリテーション学科：大阪市北区天満 1 丁目 17 番 27 号（〒530-0043）TEL 06-6352-0093 FAX 06-6352-2861 E-mail masahito.watanabe@ohsu.ac.jp
- 2) 関西医療技術専門学校 作業療法学科
- 3) 関西医療技術専門学校 理学療法学科
- 1) Department of Rehabilitation Science, Osaka Health Science University: 1-9-27 Temma, Kita-ku, Osaka, 530-0043, Japan. TEL +81-6-6352-0093
- 2) Department of Occupational Therapy, Kansai Medical Technology College
- 3) Department of Physical Therapy, Kansai Medical Technology College

保健医療学雑誌 1 (1): 3-9, 2010. 受付日 2010 年 2 月 25 日 受理日 2010 年 2 月 29 日  
JAHS 1 (1): 3-9, 2010. Submitted Feb. 25, 2010. Accepted Feb. 29, 2010.

**ABSTRACT:**  $\gamma$ -Aminobutyrate (GABA) is a major inhibitory neurotransmitter in mammalian central nervous system. GABA is also detected in many peripheral non-neuronal tissues and cells, and is thought to be involved in certain physiological functions other than neurotransmission. In this review, we introduce GABA and GABAergic system composed of GABA, GABA synthetic enzymes glutamate decarboxylases (GADs), GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors.

**Key words:** GABA, GAD, GABA receptor

**要旨：**  $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）は中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質である。しかし最近では中枢神経系以外の非神経組織でも GABA が認められ、神経伝達物質以外の生理学的な働きが注目されている。この総説では、GABA と GABA システムを構成する GABA 合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)、および GABA の受容体である GABA<sub>A</sub> 受容体、GABA<sub>C</sub> 受容体、GABA<sub>B</sub> 受容体について紹介する。

**キーワード：** GABA, GAD, GABA 受容体

## はじめに

$\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid or  $\gamma$ -aminobutyrate ; GABA ギャバ) は哺乳動物の中樞神経系における主要な抑制性神経伝達物質としてよく知られている。しかしながら最近では、中樞神経系以外の非神経組織においても GABA の存在が認められており、組織特異的な働きを有していると考えられるようになってきた。この総説では、GABA と GABA 合成酵素のグルタミン酸脱炭酸酵素 glutamate decarboxylase (GAD), そして GABA 受容体を合わせた、いわゆる GABA システムについて紹介する。

### 抑制性神経伝達物質としての GABA

GABA はバクテリアや植物界では古くから知られたアミノ酸であるが、動物界では 1950 年に脊椎動物の脳中に発見されたのが最初である<sup>1,2)</sup>。GABA の生理機能としては 1963 年にロブスターの抑制性ニューロンに非常に高濃度の GABA の存在が報告され<sup>3)</sup>、GABA の代謝酵素もそのニューロンの軸索中に確認された<sup>4,5)</sup>。その後 1966 年になってロブスターの抑制性ニューロンの軸索からの GABA 放出が確認され<sup>6)</sup>、1965 年に Takeuchi によってザリガニの神経筋接合部に GABA 受容体の存在が報告された<sup>7)</sup>ことなどにより、GABA が甲殻類の神経筋接合部における抑制性伝達物質であることが認められた。しかしながら、哺乳動物の末梢神経系に対する GABA の作用については、1953 年にモルモットやウサギの腸管の運動を抑制することや<sup>8)</sup>、1955 年にウサギの下腸間膜神経節やネコの星状神経節に対して抑制作用を示すものの、ネコの腓腹筋と前脛骨筋の神経筋接合部に対しては甲殻類のそれに対するような抑制効果を示さなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。すなわち、自律神経の終末部では GABA は抑制性神経伝達物質として働いているが、体性遠心性神経終末では抑制効果を示さないことが 50 年以上前に確認されている。

一方、今日では哺乳動物の中樞神経系において GABA が抑制性神経伝達物質であることは良く知られているが、このことが認められたのは 1970 年代に入ってからのことである。

ちなみに神経伝達物質 neurotransmitter という用語は 1987 年に Sherrington によって導入さ

れたのであるが、彼はまた同時に神経修飾物質 neuromodulator という用語も使用した。Neurotransmitter は直接的に神経伝達に作用する物質であり、neuromodulator は神経伝達を修飾する物質であるとされている。しかし、この用語の定義のあいまいさから今日でも混乱を招いている。Rodriguez と Murillo によれば、neurotransmitter と neuromodulator を合わせて neuromediator と呼ぶのだそうである<sup>10)</sup>。

### GABA の代謝系

#### GABA 代謝のメインルート: GABA 側路 (GABA shunt)

GABA 代謝のメインルートは Fig. 1 に示すように TCA サイクルの  $\alpha$ -ケトグルタル酸からグルタミン酸, GABA を経てコハク酸セミアルデヒドから TCA サイクルのコハク酸に至る経路である。この経路は TCA サイクルのバイパスを形成するので、GABA 側路と呼ばれている<sup>11)</sup>。

この経路の最初の段階は  $\alpha$ -ケトグルタル酸からのグルタミン酸の生成である。次いでグルタミン酸は glutamate decarboxylase (GAD) により脱炭酸されて 1 段階で GABA を生成する。GAD は GABA 合成の律速酵素であり、補酵素としてピリドキサルリン酸 (PLP) を必要とする<sup>12)</sup>。グルタミン酸から GABA への反応はほとんど不可逆的である。GABA の分解は  $\alpha$ -ケトグルタル酸とのアミノ基転移によって行われるが、これに関わる酵素は GABA transaminase (GABA-T) である。この反応で GABA はコハク酸セミアルデヒドとなるが、 $\alpha$ -ケトグルタル酸はグルタミン酸になる。さらにコハク酸セミアルデヒドは succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) によって速やかに酸化され、コハク酸となり TCA サイクルに戻る。

#### GABA 代謝の別ルート

GABA の生合成は、グルタミン酸から GAD による脱炭酸による経路が主であるが、それ以外にもポリアミン経路、オルニチン経路、アルギニン経路、ホモカルノシン経路などが知られている<sup>13,14)</sup>

### GABA 合成酵素 : GAD

GABA 合成のメインルートである GABA 側路では、GABA はグルタミン酸よりグルタミン酸脱

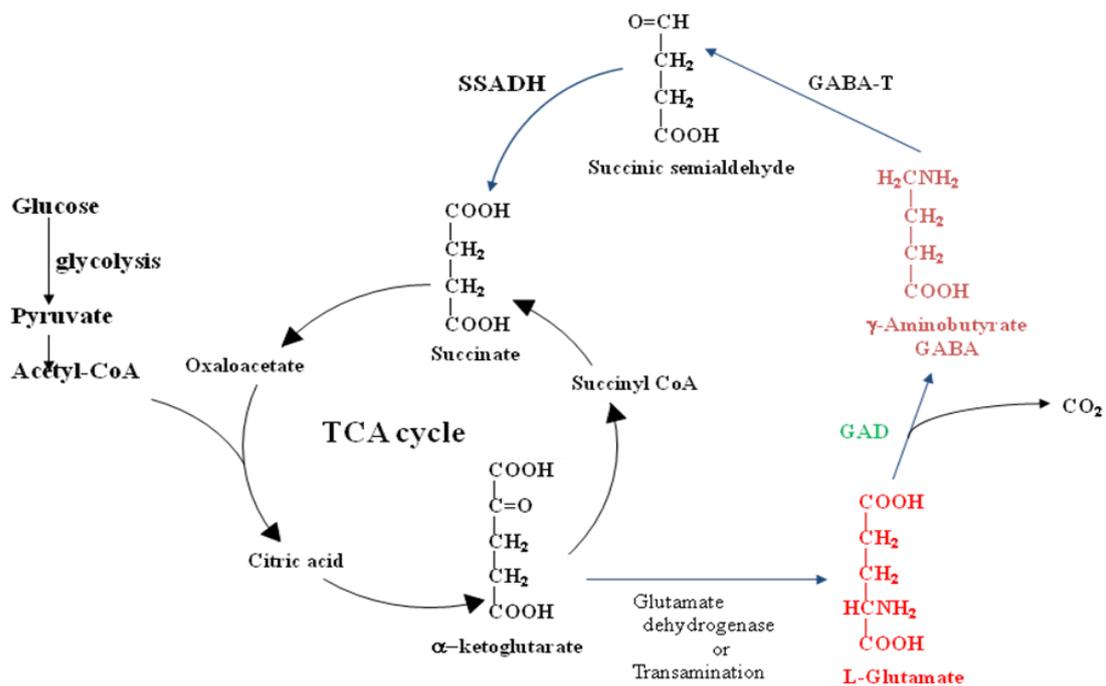


Fig. 1 Major pathway of GABA synthesis  
 GABA-T,  $\gamma$ -Aminobutyrate transaminase GAD, Glutamate decarboxylase  
 SSADH, Succinic semialdehyde dehydrogenase

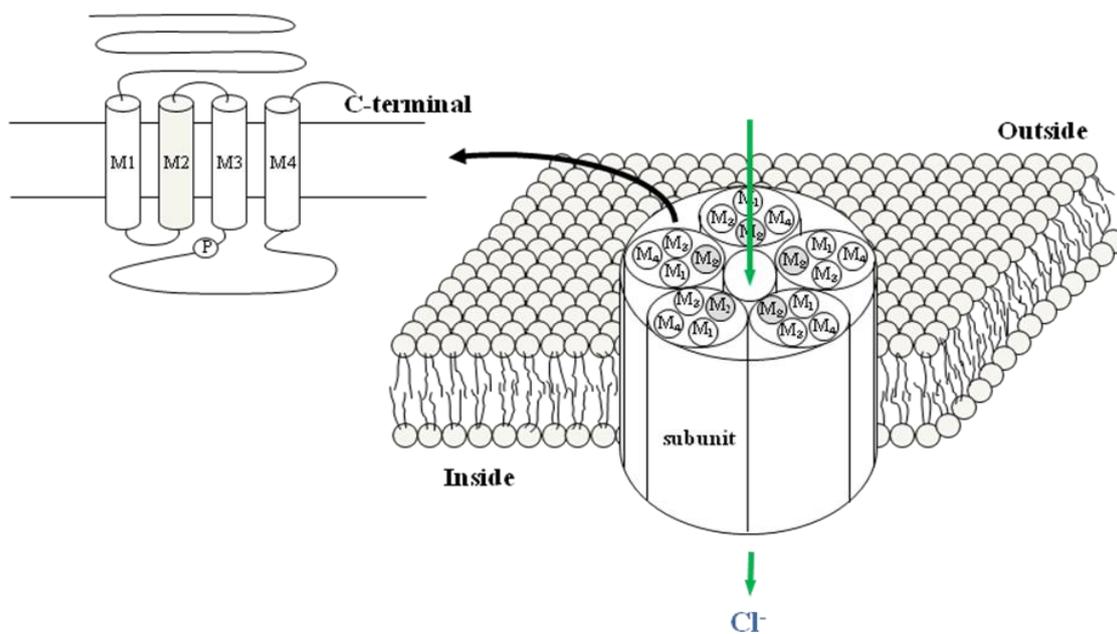


Fig. 2 GABA<sub>A</sub> receptor and its subunit.

炭酸酵素 glutamate decarboxylase (GAD)によって造られる。この GAD には2つのアイソフォーム、すなわち GAD65 と GAD67 が存在する。これらはそれぞれの分子量が 65400 と 66600 であることから名付けられ、GAD65 と GAD67 の遺伝子はマウスとヒトではそれぞれ第 10 染色体と第 2 染色体に位置する<sup>15,16)</sup>。この2つの GAD アイソフォームは同一の GABA 作動性ニューロンに発現しているが、GAD65 は細胞膜や神経終末に多く、GAD67 は細胞質全体に存在するので<sup>17,18)</sup>、特に GAD65 は神経伝達に関わると考えられている<sup>19,20)</sup>。GAD65 と GAD67 は神経組織以外にも存在が認められている。例えば、ラット精巣では GAD67 が発現しており、卵管では GAD65 が発現している<sup>21,22)</sup>。また、マウスとラット膵臓の  $\beta$  細胞では GAD67 と GAD65 の両方が発現している<sup>23)</sup>。1つの伝達物質の生成酵素が2つの異なった遺伝子の産物である例は他には見あたらないことから、GABA の生理機能は神経伝達以外にもあることが考えられる。

末梢組織の GAD が脳の GAD と分子的に同じかどうかは明らかでない。卵管や精巣などの GAD は脳と同じであるらしいが<sup>24)</sup>、腎臓や肝臓などは異なるらしい<sup>25,26)</sup>。発生学的に卵管、精巣は神経提に由来するが、腎臓や肝臓は間葉由来である。

### GABA 受容体<sup>14)</sup>

GABA の生理機能は GABA が標的細胞の細胞膜に存在する GABA 受容体に結合することで生じる。GABA 受容体には  $\text{Cl}^-$  チャンネルを内蔵した、いわゆるイオンチャンネル型の GABA<sub>A</sub> 受容体と GABA<sub>C</sub> 受容体、および G 蛋白連結型の GABA<sub>B</sub> 受容体が知られている。

#### イオンチャンネル型受容体(ion-channel-linked receptor)

脂質二重層からなる細胞膜はイオンをほとんど通過させない。細胞膜を通して無機イオンを輸送するのは細胞膜を貫通している特殊な膜タンパクである。それぞれの膜タンパクは特定のイオンだけを輸送する。これら膜タンパクのうち、膜タンパクが小さな孔を形成して小さな無機イオンを通過させるものをイオンチャンネルという。別のタイプのイオン輸送に関わる膜タンパクはイオンの運搬体タンパク carrier protein とか運搬体もしくは輸送体 transporter と呼ばれる。輸送

体は、通過させる分子を結合させてから形を変化させてその分子を膜の反対側へ輸送する。輸送の速さはチャンネル型のほうが輸送体に比べてはるかに早い。イオンチャンネルは細胞内と細胞外部をつなぐもので、隣り合った細胞間をつなぐチャンネルタンパクであるギャップ結合とは異なる。イオンチャンネルの小孔は常に開いているのではなく、特定の刺激に反応して短時間だけ開く。膜電位の変化が刺激となって開くチャンネルは電位依存性イオンチャンネル voltage-dependent channel といわれる。感覚細胞や感覚神経終末に見られるような機械的刺激によって開くイオンチャンネルもある。リガンド分子の結合が刺激となるものをリガンド依存性チャンネル ligand-gated ion-channel という。リガンドとなるものには細胞内部のイオンやヌクレオチドのほか、細胞外にある神経伝達物質がある。神経伝達物質を含め、情報伝達物質が結合する相手を受容体 receptor というので、イオンチャンネル型受容体は伝達物質によって開閉されるイオンチャンネルである。

#### G 蛋白連結型(代謝調節型)受容体 (G-protein-linked receptor)

G 蛋白連結型受容体は、イオンチャンネル型受容体と同様に、細胞膜に存在する受容体で、細胞膜の外側にある受容体にリガンドが結合すると、細胞膜の内側に位置する三量体 GTP 結合蛋白 (G 蛋白) を介して間接的に細胞膜に結合した酵素やイオンチャンネルを活性化または不活化することで、シグナル伝達が引き起こされる。また、G 蛋白によっては環状 AMP (cAMP) 量を調節することにより、シグナル伝達するものもある。この調節は細胞膜結合酵素であるアデニル酸環化酵素 (adenylyl cyclase) の活性調節によって行われる。G 蛋白連結型受容体のリガンドとなる分子は、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、脂肪酸など非常に多く、また、一つのリガンドが異なる G 蛋白連結型受容体を活性化することもできる。

#### GABA<sub>A</sub> 受容体と GABA<sub>C</sub> 受容体

GABA<sub>A</sub> 受容体は5個のサブユニットからなり、その中心部に  $\text{Cl}^-$  チャンネルを形成する (Fig. 2)。それぞれのサブユニットは、細胞外に位置する大きな N 末端とそれに続く疎水性の膜 4 回貫通部 (M1-M4) と、細胞外に小さな C 末端を持っている。細胞内では膜貫通部の M1 と M2 間、また M3 と M4 の間にループが作られている。N 末端

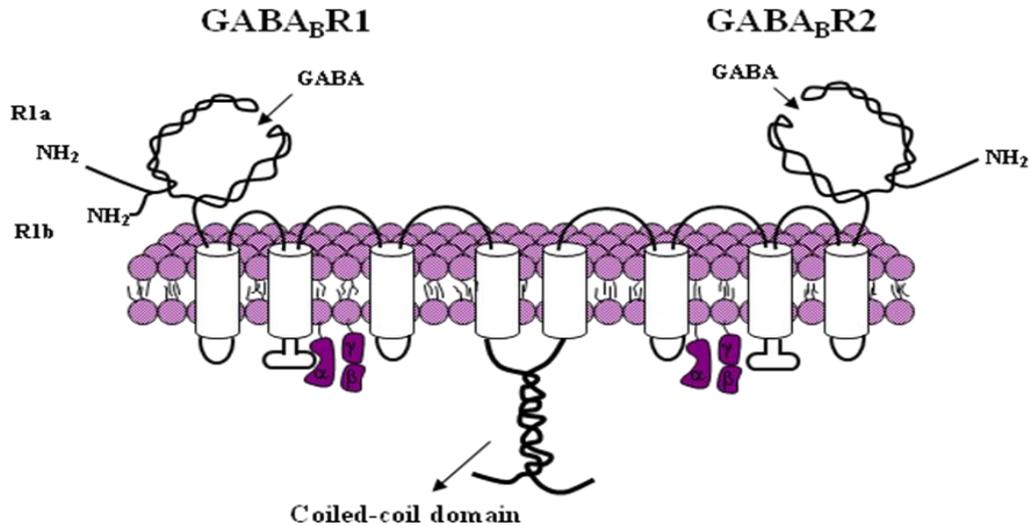


Fig. 3 GABA<sub>B</sub> receptor

The native GABA<sub>B</sub> receptors may represent a heterodimer of GABA<sub>B</sub>R1 and GABA<sub>B</sub>R2.

はリガンドの結合部位で、細胞内の大きなループにはリン酸化部位があるとされる。

現在 GABA<sub>A</sub> 受容体のサブユニットはアミノ酸配列の相同性 homology に基づいて  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ , の 7 つのクラスにわけられている。さらに  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  にはいくつかのアイソフォームが知られている。同じクラスのサブユニット間では構成タンパクに 60-80% の相同性があるが、異なったクラス間では 30% の相同性しかない。これまでに GABA<sub>A</sub> 受容体のサブユニットは  $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  の 16 種類が知られている。これらサブユニットのタンパクはそれぞれ異なる遺伝子から発現するが、いくつかのものは同じ染色体上に位置する。機能的に作用する GABA<sub>A</sub> 受容体には少なくとも一つずつの  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  サブユニットが含まれており、 $\delta$  や  $\epsilon$  サブユニットは  $\gamma$  サブユニットと代わりうる。このような GABA<sub>A</sub> 受容体の多様性が薬理的な多様性に関係する。GABA<sub>A</sub> 受容体には GABA の結合部位のほか、Benzodiazepine をはじめ、Steroids, Barbiturates, Halothane のような揮発性麻酔剤、さらにアルコールに対する結合部位がある。一昔前に言われた中枢性 Benzodiazepine 受容体とは GABA<sub>A</sub> 受容体のことである。また、 $\rho$  サブユニット ( $\rho 1$ ,  $\rho 2$ ,  $\rho 3$ ) があるが、 $\rho$  サブユニットのみ

で構成されるのが GABA<sub>C</sub> 受容体である。

#### GABA<sub>B</sub> 受容体

GABA<sub>B</sub> 受容体は 7 つの膜貫通ドメインを持った R1 と R2 のサブユニットで構成される (Fig. 3)。R1 には a から g の 7 つのアイソフォームが知られている。GABA<sub>B</sub> 受容体は Gi/Go 蛋白と共役し、アデニル酸シクラーゼの活性阻害、K<sup>+</sup>チャネルの活性化、Ca<sup>2+</sup>チャネルの抑制などの作用がある。

#### 文献

1. Awapara J, Landua A.J, Fuerst R and Seale B: Free  $\gamma$ -aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.* 187: 35-39, 1950.
2. Roberts E and Frankel S: Free  $\gamma$ -aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J Biol Chem* 187: 55-63, 1950.
3. Kravitz E.A, Kuffler S.W and Potter D.D: Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea. III. Their relative concentrations in separated motor and inhibitory axons. *J. Neurophysiol.* 26: 739-751, 1963.

4. Hall Z.W and Kravitz E.A: The metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the lobster nervous system. I. GABA-glutamate transaminase. *J. Neurochem.* 14: 45-54, 1967.
5. Hall Z.W and Kravitz E.A: The metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the lobster nervous system. II. Succinic semialdehyde dehydrogenase. *J. Neurochem.* 14: 55-61, 1967.
6. Otsuka M, Iversen L.L, Hall Z.W and Kravitz E.A: Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 56: 1110-1115, 1966.
7. Takeuchi A and Takeuchi N: Localized action of gamma-aminobutyric acid on the crayfish muscle. *J. Physiol.* 177: 225-238, 1965.
8. Florey E: Uber einen nervoesen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rueckenmark. *Naturwisswnschaften* 40: 413-414, 1953.
9. Florey E and McLennan H: The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission. *J. Physiol.* 129: 384-392, 1955.
10. Rodriguez R.M and Murillo R.M: Molecular and cellular aspects of neurotransmission and neuromodulation. *Int. Rev. Cytol.* 149: 217-292, 1994.
11. Roberts E, Rothstein M. and Baxter C.F: Some metabolic studies of  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 97: 796-802, 1958.
12. Roberts E and Kuriyama K: Biochemical-physiological correlations in studies of the gamma-aminobutyric acid system. *Brain Res.* 8: 1-35, 1968.
13. 渡辺正仁, 林 秀行, 前村憲太朗 他:  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝系. *大阪医科大学雑誌* 60: 1-16, 2001.
14. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K et al.: GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol.* 213: 1-47, 2002.
15. Brilliant M.H, Szabo G, Katarova Z et al.: Sequences homologous to glutamic acid decarboxylase cDNA are present on mouse chromosomes 2 and 10. *Genomics* 6: 115-122, 1990
16. Bu D.F, Erlander M.G, Hitz B.C et al.: Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 2115-2119, 1992.
17. Dirkx R, Thomas A, Li L et al.: Targeting of the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase to intracellular organelles is mediated by its interaction with the NH<sub>2</sub>-terminal region of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 270: 2241-2246, 1995.
18. Soghomonian J.J and Martin D.L: Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends. Pharmacol. Sci.* 19: 500-505, 1998.
19. Martin D.L and Rinvall K: Regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid synthesis in the brain. *J. Neurochem.* 60: 395-407, 1993.
20. Asada H, Kawamura Y, Maruyama K. et al.: Mice lacking the 65 kDa isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD65) maintain normal levels of GAD67 and GABA in their brain but are susceptible to seizures. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 229: 891-895, 1996.
21. Tillakaratne N.J, Erlander M.G, Collard M.W et al.: Glutamate decarboxylases in nonneural cells of rat testis and oviduct: differential expression of GAD65 and GAD67. *J. Neurochem.* 58: 618-627, 1992.
22. Tillakaratne N.J, Medina-Kauwe L and Gibson K.M: Gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues. *Comp. Biochem. Physiol. A* 112: 247-263, 1995.
23. Faulkner-Jones B.E, Cram D.S, Kun J and Harrison L.C: Localization and quantitation of expression of two

- glutamate decarboxylase genes in pancreatic  $\beta$ -cells and other peripheral tissues of mouse and rat. *Endocrinology* 133: 2962-2972, 1993.
24. Tillakaratne N.J, Erlander M.G, Collard M.W et al.: Glutamate decarboxylase in nonneural cells of rat testis and oviduct: Differential expression of GAD65 and GAD67. *J. Neurochem.* 58: 618-627, 1992.
25. Denner L.A, Wei S.C, Lin H.S et al.: Brain L-glutamate decarboxylase: purification and subunit structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 668-672, 1987.
26. Huang W.M, Reed-Fourquet L, Wu E and Wu J.H: Molecular cloning and amino acid sequence of brain L-glutamate decarboxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 8491-8495, 1990.