

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月10日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東北大学・大学院薬学研究科
[職・氏名]
教授・井上飛鳥
[課題番号]
JPJSBP 120218801

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) アンジオテンシン受容体を標的としたシグナルバイアスの構造的理解

(英文) Structural understanding of signal bias at the angiotensin receptor

3. 共同研究実施期間 令和3年4月1日 ～ 令和5年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 令和 年 月 日 ～ 令和 年 月 日 (年 0 月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Sungkyunkwan University, Associate Professor, Ka Young Chung

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		2,280,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,140,000 円
	2年度目執行経費	1,140,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	8 名
相手国側参加者等	3 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0 (0)
2年度目	3	0	0 (0)
3年度目	該当なし	該当なし	該当なし

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

GPCR のシグナル伝達は三量体 G タンパク質とアレスチンが担う。これらの因子の活性制御機構を解明することは、数多く存在する GPCR を標的とした薬の作用の分子レベルでの理解につながる。これまで、日本側研究者はアレスチン結合の前段階で生じる GPCR リン酸化酵素 (GRK) の活性化機構を解析してきた。本研究において、日本側研究者が培養細胞レベルで解析を進めてきた三量体 G タンパク質による GPCR リン酸化酵素 (GRK) の制御機構の構造基盤を、韓国側研究者の物理化学手法を用いて解析を進めた。並行して、韓国側研究者が解析を進めてきた GPCR とエフェクター分子 (G タンパク質、アレスチン) の断片ペプチドの相互作用について、シグナル活性における役割を日本側研究者の培養細胞アッセイで検証を試みた。これらの研究を進めた結果、GPCR による三量体 G タンパク質 Gq のユニークな活性化機構を見出すとともに、GPCR の第三細胞内ループのリン酸化を介したアレスチンの結合機構を見出した。本研究期間に、日本側研究室から 3 名が韓国側研究室を訪問し、研究交流を図った。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

三量体 G タンパク質の共役選択性について、一般に G α サブユニットの C 末端ヘリックスの重要性は知られているが、その他の G α サブユニットと GPCR の相互作用による共役性への寄与は不明な点が多い。HDX-MS と細胞シグナルアッセイを用いて、GPCR の細胞内第二ループと G α サブユニットの Ras ドメインの相互作用が三量体 G タンパク質の共役選択性に関わることを示した。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

日本側研究者の有する NanoBiT GPCR シグナルアッセイと韓国側研究者が有する HDX-MS タンパク質相互作用解析を元に、GPCR シグナル伝達に関する共同研究を実施した。これまでの共同研究により、アセチルコリン M3 受容体による Gq 活性化機構、ドパミン D2 受容体によるアレスチン活性化機構、エンドセリン ETB 受容体による G タンパク質選択性の成果が出ており、論文投稿に向けて準備中である。また、アンジオテンシン受容体の下流で機能する Gq と GRK5/6 の相互作用解析を実施した。さらに、オピオイド受容体の副作用に関わることを想定している GRK2 と GRK3 の活性化機構について、G β との相互作用解析を実施し、これまでに報告されていない新しい GRK の相互作用領域を見出した。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本研究は培養細胞や精製タンパク質を用いた創薬の基礎研究であり、直接の社会貢献には至らないものの、本研究の実施により創薬の主要標的である GPCR のシグナル制御機構の理解が進み、合理的な創薬開発に貢献する。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

日本側から 1 名の大学院生と 1 名の若手スタッフを韓国側研究室へ派遣することができ、現地での共同実験を通じて国際経験を積むことができた。また、研究室で派遣されなかった学生についても、今回派遣した学生からの体験を見聞きすることで、大いに刺激を受け、日々の研究活動が充実している様子であった。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

韓国側研究代表者は、ノーベル賞受賞者であるスタンフォード大・Brian Kobilka 教授の研究室の卒業生であり、GPCR 研究の研究者ネットワークとしてメインストリームの一派である。今回の事業を通じて、GPCR 研究のメインストリーム一派のネットワークに知古を得ることができた。また、韓国側研究代表者との交流を通じて、様々な共同研究テーマを広げることができ、今後のお互いの研究発展が期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

該当なし