



研究課題名 生体環境での GPCR の構造ダイナミクス

東京大学・大学院理学系研究科・教授

ぬれき

濡木

おさむ

理

研究課題番号： 21H05037

研究者番号：10272460

研究期間： 令和3年度-令和7年度 研究経費(期間全体の直接経費)：145,600千円

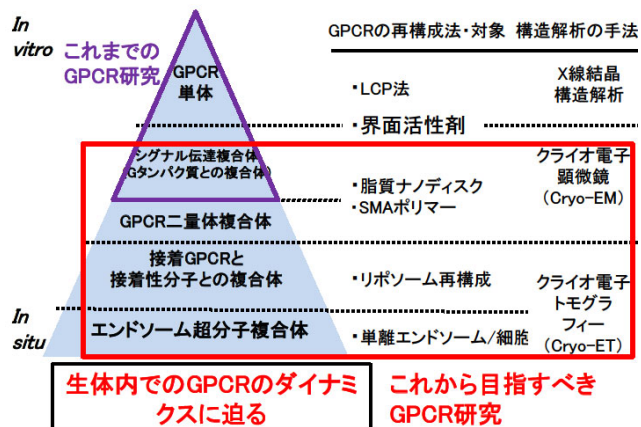
キーワード： GPCR、クライオ電子顕微鏡、ナノディスク、リポソーム、電子線トモグラフィー

【研究の背景・目的】

生物は化学物質など外界からの刺激に応じて細胞内で酵素反応などを惹起し、環境に適応してきた。これらの刺激を受容し細胞内にシグナルを伝達する上で重要な役割を果たすのが、**Gタンパク質共役型受容体(GPCR)**である。直近20年の構造生物学研究により、GPCRが多様なリガンドを選択的に認識する機構、活性化するメカニズム、Gタンパク質との共役機構についての構造基盤が徐々に解明され、GPCRが担う生理現象への理解や関連する疾患への創薬開発・臨床応用が飛躍的に進歩した。一連の研究ではGPCRを界面活性剤に再構成することで精製・構造解析を達成してきたが、生体内と異なる物理化学的条件で再構成されており、その**構造が生体内での挙動を捉えていない可能性が長らく問題視**されてきた。本研究では、より生体に近い環境でのGPCRの動的な分子機構を解明することを目的とする。

【研究の方法】

本研究は生体膜に近い物理化学的条件下でGPCRを再構成し、「**生体環境でのGPCRの構造ダイナミクス**」をタンパク質から細胞レベルで**包括的に解明**することを目指す。具体的には、**1. 生体環境を非常に良く再現できる脂質ナノディスクに再構成したGPCRシグナル伝達複合体・GPCRオリゴマーの構造解析、2. リポソーム再構成した接着型GPCRに関する接着性相互作用の構造基盤の解明、3. タンパク質と細胞を用いた構造解析によるエンドソーム超分子複合体の構造基盤の解明**により、上記の目標達成を目指す(下図)。



具体的には、副甲状腺ホルモン受容体およびソマトスタチン受容体、リゾリン脂質受容体LPS1、機械刺激受容体GPR68を対象とした、脂質中におけるシグナル伝達複合体の機能構造解析、メラトニン受容体、性ホルモン受容体を対象とした、GPCR二量体複合体の脂質中における機能構造解析、リポソームに再構成した接着性GPCR複合体の機能構造解析、特に副甲状腺ホルモン受容体を例にとり、エンドソーム複合体の電子線トモグラフィーによる細胞中での構造と機能の研究を推進し、生体内でのGPCRのダイナミクスに迫る。

【期待される成果と意義】

以上の研究により実際に細胞膜上でGPCRがどのような構造変化のダイナミクスを示しているのかを解明し、タンパク質レベルの構造生物学研究と細胞・動物個体レベルでの機能解析との間に存在する情報の乖離を埋めるような先駆的研究を目指す。さらに、これらのGPCRの立体構造・分子機構に基づき、がん、骨粗しょう症、神経変性疾患、睡眠を治療・調節するような化合物を、我々が2019年に設立した電顕創薬ベンチャー、キュライオとの協業で創出し、社会実装する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. “Activation Mechanism of Endothelin ET_B Receptor by Endothelin-1” W. Shihoya *et al. Nature*, **537**, 363-368 (2016). doi: 10.1038/nature19319.
2. “Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid receptor LPA₆” R. Taniguchi *et al. Nature* **548**, 356-360 (2017).
3. “Cryo-EM structure of the human PAC1 receptor coupled to an engineered heterotrimeric G protein” K. Kobayashi *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* **27**:274-280 (2020).
4. “X-ray structures of endothelin ET_B receptor bound to clinical antagonist bosentan and its analog” W. Shihoya *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* **24**, 758-764 (2017).
5. “Crystal structures of human ET_B receptor provide mechanistic insight into receptor activation and partial activation” W. Shihoya *et al. Nat. Commun.* **9**, 4711 (2018).
6. “Cryo-EM structure of the human MT1-Gi signaling complex.” H. H. Okamoto *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* **28**:694-701 (2021).
7. “Cryo-EM structure of the β3-adrenergic receptor reveals the molecular basis of subtype selectivity.” Nagiri C *et al. Mol. Cell* **81**, 3205-3215 (2022)

【ホームページ等】

<http://www.nurekilab.net/>