

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) **事業名**（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。）

客員フェロー

(2) **研究代表者**

氏名：岩田想

所属機関名・部局名・職名：京都大学大学院医学研究科・分子細胞情報学・教授

(3) **研究課題名**（申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。）

クライオ電子顕微鏡を用いた創薬ターゲット膜タンパク質の構造解析

(4) **蛋白質研究所受入担当教員**

教員名：加藤貴之（研究室名：電子線構造生物学研究室）

(5) **研究成果の概要（公開）**

***背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。**

我々は、細胞の恒常性維持に重要かつ、創薬標的である G タンパク質共役受容体 (GPCR) の構造研究を行なっている。今回、我々はアレルギー、特にアトピー性皮膚炎と密接な関連が報告されているヒスタミン H4 受容体 (H4R) に、生理活性アミンであるヒスタミン、および H3/4 受容体特異的アゴニストである imetit が結合した活性型構造を、受け入れ担当教員である加藤教授と共同でそれぞれ決定することに成功した。H4R は、4 種類あるヒスタミン受容体の 1 つで、好酸球や肥満細胞などの炎症細胞に発現している。ヒスタミンの結合により、これらの H4R 発現細胞が活性化し、炎症部位への遊走および慢性炎症を惹起するが、この過剰な反応がアトピー性皮膚炎の原因となっていると考えられる。今回、薬理学的特徴が異なる 2 種類の作動薬が結合した H4R の立体構造を決定したことで、H4R が持つ特異的なリガンド認識機構を解明することに成功し、H3/4R 選択的作動薬である imetit 結合時にのみに生じる構造変化を明らかにした。これらの結果は、ヒスタミン受容体のサブタイプ選択性の分子的基盤を洞察し、H4R を標的とする薬剤の合理的なデザインに貢献できることが期待される。本研究成果は、Nature Communications 誌に掲載されたのみならず、貴研究所、「共同利用・共同研究による国際的にも最も優れた研究成果等」にも選ばれるなど評価されている。

さらに、新規活性型 GPCR の cryo-EM 構造を複数決定しているのみならず、我々の抗体技術を用いることで 3 量体 G タンパク質が共役していない不活性型構造の決定にも成功している。抗体は、膜タンパク質の結晶構造解析において有用であることが知られているが、これまでの我々の検討から cryo-EM 法においても、分子量の嵩上げおよび fiducial marker として有用であると考えられる。現在、抗体を用いた cryo-EM 単粒子解析法は不活性型の構造決定法として検討を重ねているが、将来、バイアス型アゴニストなどリガンドのタイプに因らない方法として確立したいと考えている。本研究は、このような cryo-EM を用いた技術基盤の確立に重要であり、得られた研究成果は順次発表していく予定である。