

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。）

・クライオ電子顕微鏡

(2) 研究代表者

氏名：浅田秀基

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・特定准教授

(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標的膜タンパク質の構造解析

Structural analysis of drug target membrane proteins using cryo-electron microscopy

(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。

G タンパク質共役受容体 (G protein-coupled receptor; GPCR) は、細胞外の情報を細胞内へ伝達することで恒常性維持などの重要な役割を担う 7 回膜貫通型受容体である。GPCR は疾患との関連から重要な創薬標的分子であり、多くの研究が行われている。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) に内因性リガンド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 が結合した活性型の構造を cryo-EM 単粒子解析法により明らかにすることに成功した。生体アミンの一つであるヒスタミンは、4 種類あるヒスタミン受容体 H1-4 に結合することで生理機能を発揮する。H4R は主に好酸球や肥満細胞などの炎症細胞に発現しており、これらの炎症部位への走化と炎症物質 (サイトカインなど) の放出されることで、主要な炎症細胞の動員、および慢性炎症を引き起こされる。今回、薬理学的特徴が異なる 2 種類の作動薬 (ヒスタミン、imetit) が結合した H4R の立体構造がそれぞれ決定されたことで、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た。ヒスタミンはヒスタミン受容体の全てに結合する非選択的アゴニストであるが、imetit は H3/4R に強く結合することが知られている。今回の我々の構造からこれら 2 つの構造を比べることが可能になった。その結果、4 つのアミノ酸残基 (Tyr319、Phe344、Gln347、Trp348) から成る「Aromatic slot」において、H3/4R 選択的作動薬である imetit が結合する時のみ Phe344 の向きが変わること、この変化がヒスタミンより imetit の結合により適していることを明らかになった。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、2023 年 10 月 20 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載された。