

2024 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、ほかは削除してください。)

・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ください。)

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 membrane proteins as druggable target 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

*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記載。

G タンパク質共役受容体 (G protein-coupled receptor; GPCR) は、細胞外からの情報を細胞内に伝達し、恒常性の維持をはじめとする多くの生命現象に関与する 7 回膜貫通型受容体であり、創薬における極めて重要な標的分子である。我々は、がん悪液質治療薬アナモレリンが結合したグレリン受容体 (GHSR) の活性型構造を、クライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) による単粒子解析法を用いて明らかにすることに成功した。本研究によって得られた高分解能構造情報は、成長ホルモン分泌不全症、摂食障害、心不全といった疾患に対する治療薬の設計に応用されることが期待される。さらに、遺伝的多様性による薬効の違いを構造に基づいて実証した点においても、本成果は個別化医療の実現に貢献する重要な知見を提供するものである。本研究成果は、2025 年 1 月 20 日に国際学術誌「Nature Structural & Molecular Biology」に掲載された。

加えて、我々は、神経伝達物質であるドーパミンなどをシナプス小胞に輸送する重要な膜タンパク質であり、精神疾患や神経変性疾患の治療標的でもあるヒト小胞型モノアミントランスポーター2 (VMAT2) の立体構造を、同様に cryo-EM 単粒子解析法により解明することに成功した。VMAT2 は、神経細胞末端において細胞質からシナプス小胞内にモノアミン (ドーパミン、セロトニン、ヒスタミン、ノルアドレナリンなど) を輸送する役割を担っている。この働きにより、神経伝達物質はシナプス小胞に貯蔵され、シナプス間隙への放出に備えることが可能となるため、神経伝達物質の適切な制御は精神・神経疾患において極めて重要であると考えられる。本研究では、VMAT2 の構造をアポ状態、ドーパミン結合状態、および阻害薬テトラベナジン結合状態の 3 つの状態で解析し、基質輸送機構および阻害機構の理解に大きく貢献した。特に、ドーパミンの結合部位やプロトン結合の推定部位に関する新たな知見は、新規治療薬の開発において非常に有用であり、精神疾患や運動障害に対する革新的な治療法の創出が期待される。本研究成果は、2024 年 9 月 16 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載された。