

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	井上 飛鳥
研究機関名	東北大学
所属部署名	大学院薬学研究科
役職名	教授
研究課題名	GPCR シグナルの自在な切り分けから目指す安全性の高い創薬
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の多様なシグナル伝達が生じる機構を解明し、この機構を利用して特定のシグナル伝達を誘起する手法の開発を目指す。当該年度は、GPCR のシグナル制御因子のアレスチンと機能性膜脂質のホスファチジルイノシトールビスリン酸 (PIP2) に着目した解析を行い、アレスチンの GPCR へのリクルートが PIP2 依存的なグループと非依存的なグループに分類でき、これはリサイクリングの性質と相関することがわかった。構造研究者との共同研究により、PIP2 は GPCR とアレスチンの結合を促進するとともに、アレスチン単体において活性型への構造変化を誘起することがわかった。PIP2 は形質膜に豊富に存在する一方、エンドソーム膜では含量が少ないことが知られていることから、アレスチンの PIP2 結合は、形質膜上で GPCR と効率的に複合体形成を可能にする機構であるとともに、リン酸化レベルが低い GPCR において内在化時にアレスチンが乖離して直ちに膜表面へリサイクルすることが可能となる機構と考察された。また、生細胞においてアレスチンとシグナル因子との結合をタンパク質相互作用検出システム NanoBiT 法により測定する手法を構築した。さらに GPCR も含めて三者間でのシグナル複合体を、NanoBiT-BRET 法により検出する手法を開発した。