

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 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 C 末端ループの役割を解析し、多くの Gs 共役型 GPCR において G タンパク質との結合に対して競合することを培養細胞レベルの実験で確かめた。この現象について共同研究先の構造研究グループが精製タンパク質での解析を進め、この成果を論文化した。構造研究グループとの共同研究により、複数の GPCR のクライオ電子顕微鏡構造を解明した。そのうち、脂質受容体についてはリゾリン脂質受容体において保存されるリガンド結合様式を見出すと共に、この受容体における Gs タンパク質結合のユニークな結合様式を見出した。また、脂肪酸受容体の構造において、リガンドの炭化水素部分がリガンドポケットに特徴的な形で収納されていることを見出した。さらに、ペプチド認識 GPCR において低分子量作動薬が結合する新しいアロステリック部位を見出し、この作動薬がシグナルバイアス性を発揮する構造基盤を解明した。また、バイオインフォマティクスグループとの共同研究により、GPCR による G タンパク質選択性が実験構造から計算される結合エネルギーと相関があることを見出した。特定の G タンパク質との結合エネルギーに影響する GPCR の変異をデザインし、培養細胞でのシグナルアッセイにより G タンパク質共役がデザイン通りに変化することを実証した。