

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 10 日

2025 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。）

共同研究員 ・ 超高磁場 NMR ・ クライオ電子顕微鏡 ・ MicroED ・ 客員フェロー

(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

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：加藤貴之

(研究室名：電子線構造生物学的研究室)

(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 (GPCR) は 7 回膜貫通型の受容体群で、細胞外シグナルを細胞内へ伝える役割を担う。ヒトゲノムには約 800 種がコードされ、神経伝達から免疫応答、代謝調節まで幅広い生命現象に関与し、臨床で用いられる医薬品のおよそ 3 割が GPCR を標的とする。一方、一つの GPCR が複数の G タンパク質サブタイプと共役する例は珍しくなく、こうしたシグナル選択性の仕組みを理解し制御することは、副作用の少ない薬剤や特定経路のみを活性化するバイアスドアゴニスト開発に直結する課題である。本研究では脂質性メディエーターであるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) の受容体 S1PR3 に着目し、その Gq 複合体の立体構造解析を行った。試料スクリーニングからデータ収集に至る一連のプロセスは本共同利用クライオ電子顕微鏡施設の装置を用いて実施し、得られたデータセットに基づく単粒子解析により、複合体の立体構造を高分解能で決定することに成功した。内在性アゴニスト d18:1 S1P および d16:1 S1P 結合状態の構造を比較した結果、両者は共通の結合ポケットに収まるものの、脂肪鎖長の違いにより受容体内部での相互作用やシグナル強度に差異が認められ、とりわけ細胞内ループ (ICL2) の構造変化および Phe119・Arg136 の二残基が Gq 選択性に決定的な役割を果たすことを突き止めた。既報の Gi 結合型構造との比較からも、結合する G タンパク質に応じて細胞内側の構造が変化することが確認され、短鎖リガンド d16:1 S1P による Gq シグナルの選択的減弱というバイアスドアゴニズムについても新たな視点を提示できた。

本成果は脂質 GPCR における G タンパク質選択性の理解を前進させ、特定経路のみを狙う次世代創薬戦略の基盤となることが期待される。本クライオ電子顕微鏡共同利用の利用実績として得られた本研究は、2025 年に米国科学アカデミー紀要 (PNAS) に掲載された。