

アドレナリン受容体のシグナル選択性の構造基盤

京都大学 豊田 洋輔



援助期間 2021年5月1日～2022年4月30日
滞在研究機関 清華大学医学院
100084 中華人民共和国 北京市海淀区
清華大学医学科学楼 C305
共同研究者 Prof. Brian K. Kobilka

アドレナリン受容体は7回膜貫通型のGタンパク質共役受容体(GPCR)の一種であり、ホルモンであるアドレナリンや神経伝達物質であるノルアドレナリンが結合することにより、細胞内の三量体Gタンパク質を活性化し交感神経を調節する。アドレナリン受容体(AR)には α_1 ARs(α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} ; 主に血管平滑筋に発現、 $G_{q/11}$ 共役)、 α_2 ARs(α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ; 主に中枢神経に発現、 $G_{i/o}$ 共役)、 β ARs(β_1 , β_2 , β_3 ; 主に心臓や肺に発現、 G_s 共役)の計9種類が知られており、それぞれ異なるGタンパク質と共役し異なるシグナル経路を活性化する。各々のアドレナリン受容体の立体構造を解くことにより、薬剤認識やシグナル伝達に関する理解が深まるため、より副作用が少ない効果的な創薬につながる。アドレナリン受容体のうち β ARsの構造解析が最も良く研究されており、Kobilka博士は2012年のノーベル化学賞を受賞している。一方、 β ARsに比べ α ARsの立体構造に関しては不明な点が多い。

今回我々は、クライオ電子顕微鏡を利用することにより、活性型および不活性型 α_{1A} ARの3種類の新規構造を決定した(参考文献1)。内因性リガンドであるノルアドレナリン、あるいは鼻粘膜充血除去剤として市販されている α_{1A} AR選択的作動薬オキシメタゾリンが結合した2種類の活性型構造、および低血圧や前立腺肥大症の治療薬として利用されている拮抗薬タムスロシンが結合した不活性型の構造である。得られた構造情報により、 α_{1A} ARに特徴的なアミノ酸残基が選択的薬剤の認識に寄与していることが明らかとなった。また、本研究では、 α_{1A} ARの細胞外領域を選択的に認識するナノボディ(単ドメイン抗体)をスクリーニングし、抗体認識の構造基盤を示した。これらの結果により、 α_{1A} ARを標的としたより選択的な医薬品の開発が期待される。

本研究は、スタンフォード大学のKobilka博士が併任している、清華大学医学院のKobilka研究室において実施した。留学前半は大御所外国人のサテライトラボとして、留学後半は研究室の先輩が薬学院でポストを得たため、若手中国人ラボとの共同実験室となった。本講演では科学研究としては希少な中国への留学、コロナ禍前後の状況などについてもご紹介できればと思う。

【キーワード】Gタンパク質共役受容体(GPCR)、クライオ電子顕微鏡、細胞外ナノボディ

【参考文献】

1. Yosuke Toyoda^{*#}, Angqi Zhu^{*}, Fang Kong, Sisi Shan, Jiawei Zhao, Nan Wang, Xiaou Sun, Linqi Zhang, Chuangye Yan[#], Brian K. Kobilka[#], Xiangyu Liu[#], Structural basis of α_{1A} -adrenergic receptor activation and recognition by extracellular nanobody, *Nature Communications* **14**, 3655 (2023). (*These authors contributed equally to the work, [#]Correspondence). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39310-x>