

文部科学記者会・科学記者会
北海道教育庁記者クラブ、北海道医療新聞社
同時発表

2022年8月9日
横浜市立大学
北海道大学
東北大学

神経ペプチドの受容体 GPCR の立体構造の解明

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 博士後期課程2年の石本 直偉士さん、朴 三用教授、北海道大学大学院薬学研究院 前仲 勝実教授、東北大学大学院薬学研究科 井上 飛鳥教授、延世大学 Lee Weontae 教授らの国際研究グループは共同研究により、中枢・末梢神経系において発現するペプチドホルモンであるガラニンと受容体であるガラニン受容体 (GALR2)、Gq タンパク質三量体の複合体の立体構造をクライオ電子顕微鏡単粒子解析法^{*}1により明らかにしました。

この成果は、G タンパク質共役受容体^{*2}のシグナル伝達についての知見を深めるとともに、GALR2 が関わりとされるアルツハイマー病、不安神経症などの疾患の治療薬の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、「PLOS Biology」に掲載されました。(日本時間 2022 年 8 月 12 日 (金) 午前 3 時)

研究成果のポイント

- 神経ペプチドであるガラニンと受容体 GALR2 の複合体の立体構造の解明
- GPCR の活性化機構の知見に繋がるとともに、治療薬の開発への貢献が期待される

研究背景

年間 100 兆円を超えるとされる世界の医薬品市場で市販されている約半数の薬剤は膜タンパク質^{*3}を標的としていわれていると言われています。特に、市販薬剤の 3 割ほどは G タンパク質共役型受容体 (GPCR) という膜タンパク質が標的となっています。そのため、GPCR の構造学的知見は新規薬剤の開発において重要な役割を果たすと考えられ、近年さまざまな GPCR の構造が明らかになっています。

本研究の対象であるガラニン受容体 (Galanin receptor : GALR) は、中枢・末梢神経系に発現する神経ペプチドであるガラニンを認識する GPCR であり、GALR1-3 の 3 つのサブタイプがあることが知られています。これらのガラニン受容体はアルツハイマー病、不安神経症などの疾患に対する新規薬剤の標的タンパク質として注目されています。

研究内容

本研究グループは、クライオ電子顕微鏡単粒子解析により、ガラニンとその受容体の 1 つである GALR2 と G タンパク質の複合体の立体構造を明らかにすることに成功しました (図

Press Release

1)。

GALR2 は GPCR 特有の 7 本の膜貫通型ヘリックスからなっており、細胞外側のポケットに対してペプチドであるガラニンの 16 残基（全長 30 残基）が結合している状態を観測しました。ガラニンはその一部が α ヘリックスを巻きながら GALR2 と結合しており、疎水性相互作用により安定化していることが明らかとなりました（図 1）。

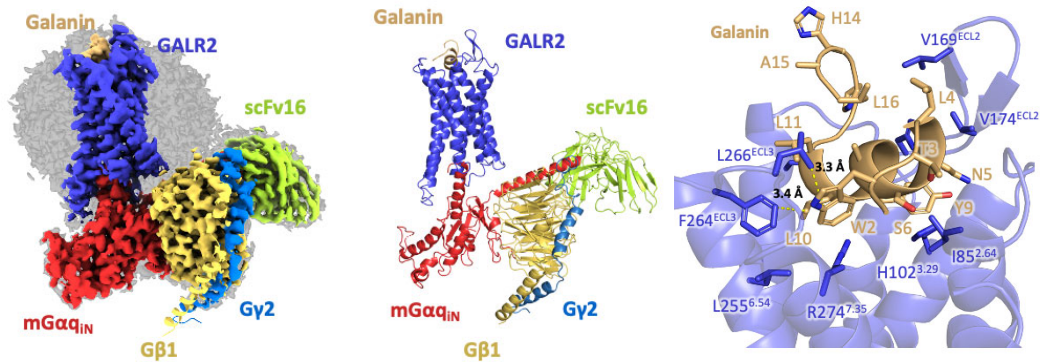


図 1. クライオ電子顕微鏡により明らかとなった GALR2 とガラニン、G タンパク質複合体の全体構造（左、中央）。GALR2 とガラニンペプチド結合様式を表示（右）。

明らかとなった立体構造を基に変異体を作製し、東北大学・井上飛鳥教授による G_q タンパク質の活性測定によりガラニンと GALR2 の結合に関わる重要な残基を明らかにしました（図 2. 左）。また、すでに非活性型の立体構造が明らかとなっている GPCR の 1 種である β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) と構造を比較すると、活性型 GALR2 の 6 番目の膜貫通ヘリックスは非活性状態と比較して大きくシフトしており、また、GPCR に保存されているいくつかのモチーフについても構造変化が起こっていることを明らかとしました（図 2. 右）。これらの構造変化は他の活性型 GPCR の構造にも見られる特徴の 1 つであり、GALR2 でも同様の構造変化が起こっていることがわかりました。

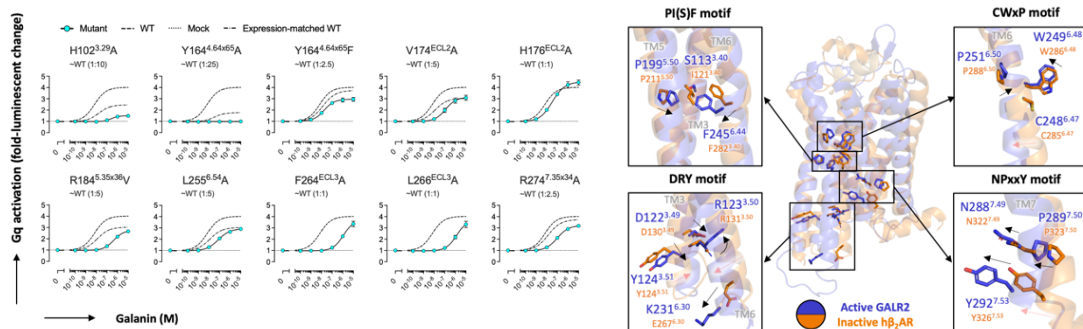


図 2. 結合に関わると示唆された 10 種のアミノ酸の変異体を作製し、それぞれの活性測定を行なった（左）。また、GPCR の 1 種であるヒト β_2 AR の結晶構造（非活性型）と GALR2 の構造（活性型）の重ね合わせにより保存された各モチーフを比較した結果、活性化に伴い受容体の構造変化を観測した（右）。

今後の展開

本研究により明らかとなった GALR2 とガラニンの複合体の立体構造情報は、今後、アルツハイマーやうつ病をはじめとする神経疾患の新規薬剤の開発や既存薬剤の改良、また、Gタンパク質を介したシグナル伝達の機構などの生理学的知見において重要な役割を果たすことが期待されます。

研究費

本研究は、文部科学省・新学術領域研究「高速分子動画法によるタンパク質非平衡状態構造解析と分子制御への応用」と科研費（基盤 B）の支援を受けて遂行しました。

論文情報

タイトル： Structure of the human galanin receptor 2 bound to galanin and Gq reveals the basis of ligand specificity and how binding affects the G-protein interface.

著者： Yunseok Heo*, Naito Ishimoto*, Ye-Eun Jeon, Ji-Hye Yun, Mio Ohki, Yuki Anraku, Mina Sasaki, Shunsuke Kita, Hideo Fukuhara, Tatsuya Ikuta, Kouki Kawakami, Asuka Inoue, Katsumi Maenaka, Jeremy R. H. Tame, Weontae Lee, Sam-Yong Park.

(*These authors contributed equally)

掲載雑誌： PLOS BIOLOGY

DOI： doi.org/10.1371/journal.pbio.3001714

用語説明

*1 クライオ電子顕微鏡単粒子解析：極低温状態の氷中に包埋したタンパク質試料についてクライオ電子顕微鏡を用いて撮影、得られたタンパク質粒子像の画像処理を行い、3次元再構成することでタンパク質の立体構造を明らかにする手法。

*2 Gタンパク質共役受容体（G protein-coupled Receptor : GPCR）：ヒトゲノム中に 800 種類ほど存在していると考えられている 7 回膜貫通型の膜タンパク質であり G タンパク質を介して細胞外の情報を細胞内へ伝える役割を担う。

*3 膜タンパク質：生体膜上に存在するタンパク質。細胞間、細胞内外の情報伝達、細胞内環境の調節、エネルギー生産などを担う。