

研究タイトル：核磁気共鳴法による分子夾雑系膜環境における G 蛋白質共役型受容体の機能解明

所属/氏名：東京大学大学院薬学系研究科 准教授 上田 卓見

専門領域：構造生物学、NMR

ホームページのアドレス：http://ishimada.f.u-tokyo.ac.jp/public_html/index_j.html

G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) は様々なホルモンや神経伝達物質の受容体であり、現在市販されている医薬品の約 30% は GPCR を標的とする。GPCR は、分子夾雑環境である、様々な組成の脂質二重膜環境の中で機能する。脂質二重膜の脂質組成の変化は、膜蛋白質の構造変化に伴うシグナル伝達活性の変化を誘起することが知られている。したがって、GPCR のシグナル制御機能を解明する上では、様々な生理的環境に対応する脂質二重膜中における GPCR の構造の解明が必須である。我々は、界面活性剤中では不安定な GPCR を、再構成高密度リポ蛋白質 (rHDL) の脂質二重膜に再構成して、活性を保持する試料調製法を開発した。加えて、脂質二重膜中の GPCR の NMR 解析を可能とする、真核細胞発現系における安定同位体標識法を開発した。さらに、開発した手法を応用して、GPCR やイオンチャネルが活性型構造と不活性型構造の動的構造平衡状態にあること、および活性型構造の割合が活性を決定することを明らかにした。そこで本研究では、生理的環境に対応する様々な組成の脂質二重膜中における GPCR の動的構造を明らかにして、シグナル制御機構を解明することを目的とする。

論文業績：

Y. Shiraishi, M. Natsume, Y. Kofuku, S. Imai, K. Nakata, T. Mizukoshi, T. Ueda, H. Iwai, I. Shimada, *Nat. Commun.*, **2018**, *15*, 194.

Y. Minato, S. Suzuki, T. Hara, Y. Kofuku, G. Kasuya, Y. Fujiwara, S. Igarashi, E. Suzuki, O. Nureki, M. Hattori, T. Ueda, I. Shimada, *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, **2016**, *113*, 4741-4746
Y. Kofuku, T. Ueda, J. Okude, Y. Shiraishi, K. Kondo, T. Mizumura, S. Suzuki, I. Shimada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13376-13379.