

第65回 病態生化学セミナー

日時：平成24年10月17日（水曜日）午後6時00分～

場所：医学部 看護学科棟2階 N21 番講義室

演題：機能性抗体によるGPCR不活性化の分子メカニズム

Molecular basis of G-protein coupled receptor inactivation by a functional antibody

演者：千葉大学理学研究科 准教授

村田 武士 先生

G蛋白質共役型受容体(GPCR)は、ホルモンや神経伝達物質などのセンサーとして細胞外からのシグナルを受容し、細胞内へ情報を伝達する7回膜貫通構造をもった蛋白質である。ヒトにおいては約800種類ものGPCRが存在すると予想されており、その多様性と生理機能における重要性から、創薬の主要なターゲットとなっている。GPCRはその大部分が生体膜に埋まっており、さらに、構造的揺らぎが存在することから、結晶化が非常に困難な膜蛋白質である。今回我々は、親水性表面を増大し、立体構造をより安定化するためにヒトアデノシンA2a受容体の構造認識抗体を作製し、結晶化リガンドとして用いることで、A2aとの共結晶化に成功し、2.7Å分解能で構造決定した¹⁾。本抗体はA2aの細胞内側表面を広範囲にわたって認識しており、超可変領域H3はA2aのヘリックスバンドルが形成する「くぼみ」に深く突き刺さる特徴的な構造をしていた。また、興味深いことに、本抗体の結合により、A2aのアントゴニストの解離定数に変化は無かったが、一方で、アゴニストの親和性は著しく低下した。以上の結果から、本抗体は細胞内表面に結合するにもかかわらず、細胞外側のリガンド結合能を変調させていることが明らかとなった。H3結合部位（くぼみ）は全く新規なGPCRのファーマコアとなり得ることが期待される。

参考文献：

1) Hino T, Arakawa T, Iwanari H, Yurugi-Kobayashi T, Ikeda-Suno C, Nakada-Nakura Y, Kusano-Arai O, Weyand S, Shimamura T, Nomura N, Cameron AD, Kobayashi T, Hamakubo T, Iwata S, **Murata T**.: G-protein-coupled receptor inactivation by an allosteric inverse-agonist antibody. *Nature*, 482, 237-240, 2012

【村田 武士】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp

