

解禁時間（テレビ、ラジオ、インターネット）：平成22年7月13日（火）午前4時
（新聞）：平成22年7月13日（火）付朝刊

平成22年 7月 7日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

細胞情報伝達タンパク質を標的とした新規薬剤の作用機構を解明 ～血栓の予防、抗腫瘍化作用へ期待～

【概要】

動物の体の中でホルモンや神経伝達物質が細胞に働きかけると、血管が収縮したり、神経細胞が興奮したり、血小板が凝集して血が固まったりと様々な応答が起こります。このさいに細胞外のシグナル（信号）を細胞内へ伝達する分子として細胞膜にある「Gタンパク質」は極めて大事な役割を果たしています。

奈良先端科学技術大学院大学（学長：磯貝彰）バイオサイエンス研究科の伊東広教授らのグループは、Gタンパク質に結合することで、シグナルの伝達を遮断する低分子化合物の立体構造と作用機構を世界で初めて明らかにしました。過剰なホルモン・神経伝達物質などにより起きる病気や、調節が効かなくなった腫瘍などの病気に対する新たな治療薬の開発へのブレークスルーになるとともに、Gタンパク質の活性化機構をひも解く上でも大変重要な情報を提供します。

この成果は、7月16日（金）に米国科学アカデミー紀要（PNAS）の電子版に掲載されます。【掲載雑誌のプレス解禁日時：平成22年7月13日（火）午前4時（日本時間）】

記

<日時> 平成22年7月9日（金）14時～（1時間程度）

<場所> 奈良先端科学技術大学院大学 事務局棟2階 大会議室
奈良県生駒市高山町8916-5（けいはんな学研都市）

※アクセスについては、<http://www.naist.jp/>をご覧ください。

<説明者> 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 細胞内情報学講座
教授 伊東 広

<ご連絡事項>

- (1) 本件については、掲載誌のプレス解禁日時が7月13日（火）午前4時（日本時間）となっておりますので、取り扱いにはご注意願います。
- (2) 本件につきましては、奈良先端科学技術大学院大学からは、奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブに同時にご連絡しております。
- (3) 取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。
- (4) 記者発表に関する問合せ先

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 広報渉外係 里村 遼（さとむら りょう）

TEL：0743-72-5112 FAX：0743-72-5011 E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp

細胞情報伝達タンパク質を標的とした新規薬剤の作用機構を解明 ～血栓の予防、抗腫瘍化作用へ期待～

【概要】

動物の体の中でホルモンや神経伝達物質が細胞に働きかけると、血管が収縮したり、神経細胞が興奮したり、血小板が凝集して血が固まったりと様々な応答が起こります。このさいに細胞外のシグナル（信号）を細胞内へ伝達する分子として細胞膜にある「Gタンパク質」は極めて大事な役割を果たしています。

奈良先端科学技術大学院大学（学長：磯貝彰）バイオサイエンス研究科の伊東広教授らのグループは、Gタンパク質に結合することで、シグナルの伝達を遮断する低分子化合物の立体構造と作用機構を世界で初めて明らかにしました。過剰なホルモン・神経伝達物質などにより起きる病気や、調節が効かなくなった腫瘍などの病気に対する新たな治療薬の開発へのブレークスルーになるとともに、Gタンパク質の活性化機構をひも解く上でも大変重要な情報を提供します。

この成果は、7月16日（金）に米国科学アカデミー紀要（PNAS）の電子版に掲載されます。【掲載雑誌のプレス解禁日時：平成22年7月13日（火）午前4時（日本時間）】

Gタンパク質はホルモン、神経伝達物質、細胞増殖因子、光、匂い、味物質など数多くの細胞外のシグナルを細胞内に伝達する。その仕組みは、シグナルを細胞膜表面にあるGタンパク質共役受容体が受け取ることにより、連結したGタンパク質が活性化され、細胞内部に向けて新たなシグナルとして伝達される（図1）。

Gタンパク質共役受容体はヒトでは1000種類ほど存在し、この受容体をブロックすれば過剰な情報に反応しなくなり、逆に足りない情報を補ったりすると病気の治療につながることから、今日使用されている治療薬の半分近くが、これを標的分子にしている。さらに、Gタンパク質がGタンパク質共役受容体により調節されるため、Gタンパク質も新規薬剤の標的分子となる可能性を持っている。しかし、これまで選択的に特定のGタンパク質を阻害する低分子化合物およびその結合部位の立体構造はまったく明らかにされておらず、新薬開発の障害になっていた。

伊東教授らは本学情報科学研究科の箱嶋敏雄教授、北野健助教およびアステラス製薬と共同して、世界で初めてGタンパク質と結合してシグナルを遮断する低分子化合物と、Gタンパク質と結合してできる複合体の立体構造を解き明かした（図2）。本研究成果は、新たな治療薬の開発へのブレークスルーとなるとともにGタンパク質の活性化機構をひも解く上でも大変重要な情報を提供することから1994年のノーベル医学生理学賞を「Gタンパク質の発見と機能解明」で受賞したアルフレッド・ギルマン教授（米国テキサス大学）が編集者となって論文が掲載された。

【本研究内容についてコメント出来る方】

東京大学大学院 薬学系研究科 堅田利明 教授（Gタンパク質研究の第一人者）

東京大学大学院 医学系研究科 清水孝雄 教授（研究科長・医学部長、細胞情報伝達と受容体機能）

【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 細胞内情報学講座 教授 伊東 広
TEL: 0743-72-5440 FAX: 0743-72-5449 E-mail: hitoh@bs.naist.jp

【解説】

私達の身体を構成する60兆個の細胞は常に細胞同士の情報のやり取りを行って環境の変化に対応するため、筋肉を動かして移動したり、無意識に心臓の拍動を強めたり、また生体防御に役立つストレス応答ホルモンを分泌したりする。

こうした生体のメカニズムの中でGタンパク質は、身体の働きを調節する細胞の情報伝達システムで中心的な役割を担っている。光や匂いだけでなく多くのホルモンや神経伝達物質は、細胞膜の表面でアンテナの役目をする受容体に捕まえられる。受容体は細胞内部でGタンパク質と結合して、シグナルを受け渡す。シグナルを受け取ったGタンパク質は自らの立体構造を変えて情報伝達システムのスイッチを入れたり、切ったり、さらに情報を増幅したり、絶妙なバランスをとりながら数多くの生体機能を調節している。

従って、この分子の働きが狂えば、身体の安全装置が外れて病気につながることもなる。現在使われている薬の40%は、Gタンパク質にシグナルを受け渡す受容体（Gタンパク質共役受容体）をターゲットとしている。これまで大学や製薬企業の研究者はGタンパク質共役受容体を標的とした数多くの低分子化合物を探索して、薬としての有効性を証明し、新しい薬の開発を行ってきた。しかし、最近新薬の開発速度が鈍って来ていることが問題となっている。一つの要因はGタンパク質共役受容体の立体構造の研究が思うように進まずに構造情報からの画期的な薬の開発が遅れていること、そしてもう一つの要因としてGタンパク質自身の活性を調節する低分子化合物がほとんど見つかっておらず、また調節する分子の結合部位もまったく明らかにされていなかった。

伊東教授らは分子量1000の環状化合物YM-254890（図3）に着目した。YM-254890は心筋梗塞、脳梗塞の予防治療薬の探索のため、血液を固める作用を担う血小板の凝集を阻害する物質としてアステラス製薬が多摩の土壌細菌の培養液から単離同定した物質だ。Gタンパク質を介するシグナルを阻害することは判っていたが、その作用点および作用機構は不明だった。

伊東教授らは、まずYM-254890が直接Gタンパク質に働きかけてシグナル伝達をブロックすることを証明した。さらにYM-254890とGタンパク質からなる複合体の結晶化およびX線結晶構造解析に成功した。Gタンパク質は受容体からのシグナルを受け取るとGDP（グアノシン二リン酸）が結合している不活性型のタンパク質からGDPを放出する。その際、GDPが離れるためにタンパク質が開いた構造になると考えられるが、タンパク質が開く時に蝶つがいのように働く部位からなるポケットにYM-254890は刺さっていた。

すなわちGタンパク質の立体構造を不活性化状態に固定化してしまうことでスイッチがオンになることを防いでいることを見出した（図4）。ヒトのGタンパク質は20種類程度に分類されるが、YM-254890は細胞内のカルシウム濃度を上昇させるシグナルを伝達する3種類のGタンパク質（Gq, G11, G14）にのみ働くことも判った。YM-254890が突き刺さるポケットは全てのGタンパク質に存在しているが、そのポケットの形状が微妙に異なるためYM-254890だけを入れるという選択性が現れる。このポケットの形状の違いから別のGタンパク質に選択性を持った新たな低分子化合物の設計も可能だ。それぞれのGタンパク質が異なるシグナル伝達システムを動かして様々な細胞機能を調節していることから、創薬や研究ツールの開発へのランドマークになる成果と言える。

眼のブドウ膜メラノーマや脳の下垂体腫瘍などでGタンパク質の変異が見出されている。これはGタンパク質が細胞外の刺激がなくても常にオンになってしまうことで起こる。YM-254890はこのような活性型変異体に対しても抑制作用を示すことから抗腫瘍剤の開発にも発展する可能性も期待される。

【用語説明】

●G タンパク質

GTP 結合タンパク質の略。G タンパク質は α 、 β 、 γ の3つのタンパク質からなるが、 α タンパク質にグアノシン二リン酸 (GDP) あるいはグアノシン三リン酸 (GTP) が結合する。結合している GDP を GTP に置き換えることで活性型となり細胞内へシグナルを伝える。また、GTP を分解して GDP に変える酵素の働きも持っている。コレラ毒素、百日咳毒素は ADP リボシル基という化学構造体をそれぞれ異なる G タンパク質に付加することで G タンパク質の働きを邪魔して疾患の原因を生じる。

●G タンパク質共役受容体

光、匂いのみならず多くのホルモン、神経伝達物質を細胞膜表面で捕獲し、それら細胞外の刺激を細胞内の G タンパク質へ伝える役目を果たす。細胞膜を7回貫通する共通構造を持ち、ヒトにおいて1,000種類近く存在する。G protein-coupled receptor の略で GPCR と呼ばれる。現在、使われている薬の40-50%が GPCR をターゲットとしており、胃潰瘍の治療に劇的な効果を示す抗ヒスタミン薬、血圧、不整脈、狭心症の治療薬、緑内障治療薬、抗パーキンソン病薬など数多くの薬が GPCR に結合して治癒効果を発揮する。

●X 線結晶構造解析

結晶に X 線を照射した際におこる「回折」という現象を利用して、結晶中の原子の3次元での配置を特定し分子の立体構造を決定する方法。小さい化合物のみならず大きくて複雑なタンパク質やタンパク質とタンパク質複合体も結晶化することが出来れば、この方法を用いて原子レベルで立体構造を決定できる。強力な X 線を必要とするので兵庫県播磨にある SPring8 のシンクロトロン放射 X 線が本研究においても威力を発揮した。

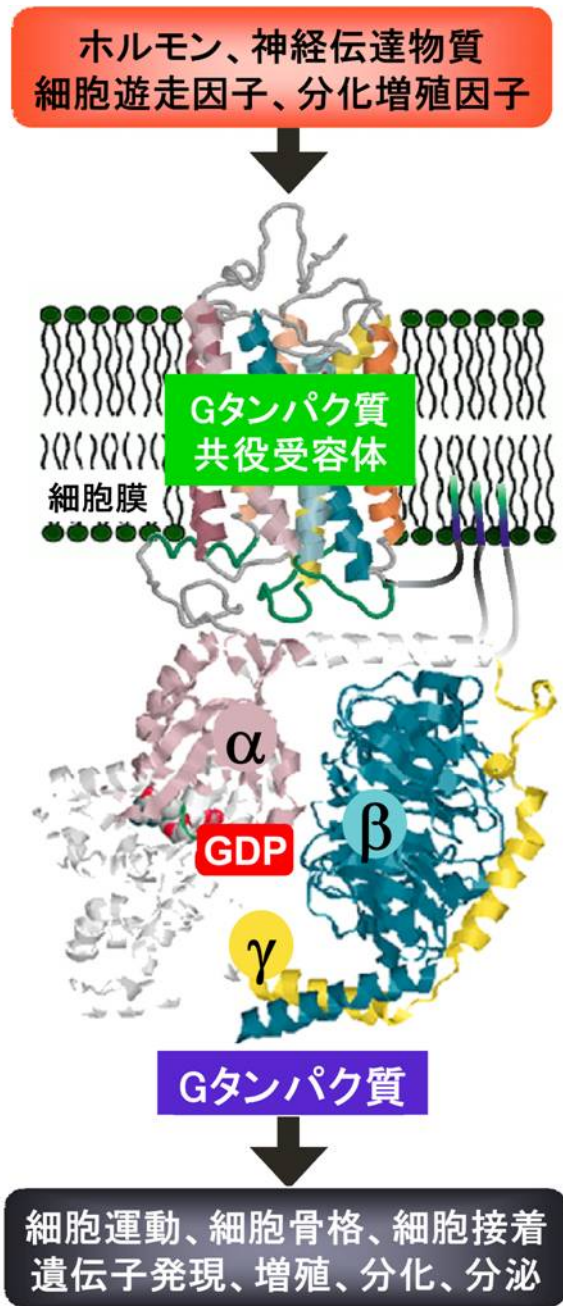


図1 Gタンパク質を介するシグナル伝達

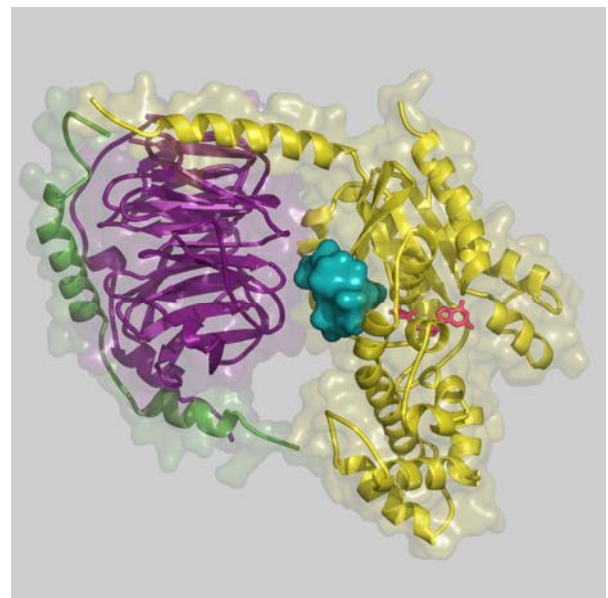


図2 Gタンパク質とYM-254890(青)複合体の構造

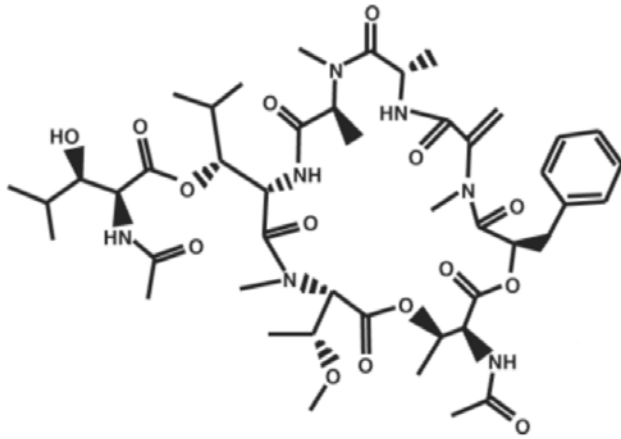


図3 YM-254890の化学構造

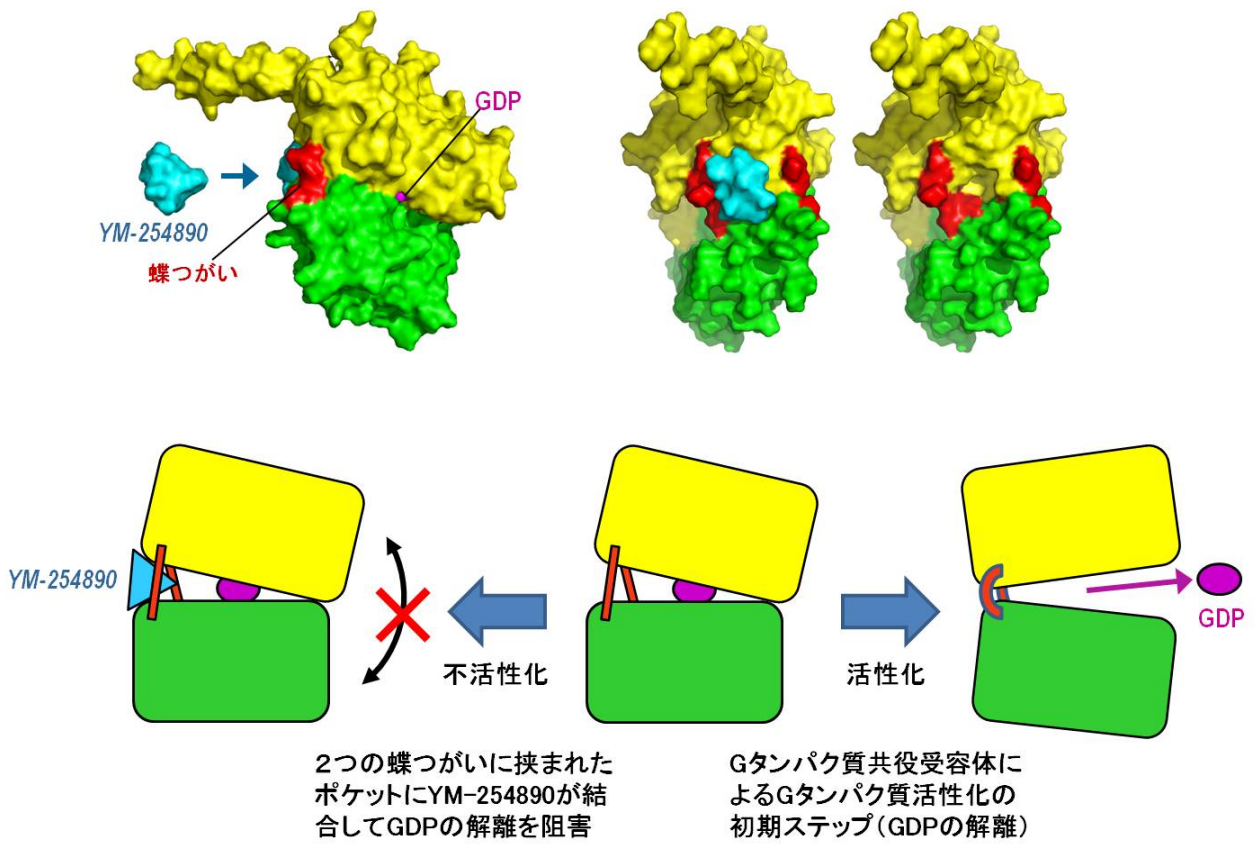


図4 YM-254890によるGタンパク質不活性化の仕組み