

<科目名>

基礎生命科学実験 α 、生命科学実験 α

<担当教員名>

加藤 英明 (先進科学研究機構・准教授)

hekato@bio.c.u-tokyo.ac.jp



<講義題目>

アドバンスト理科・研究入門

【授業の目標・概要】

加藤研究室では、クライオ電子顕微鏡を用いてタンパク質の形を原子レベルで明らかにし、その複雑な機能を裏打ちする原理を理解するという研究、そして、得られた構造情報に基づき「自然界には存在しない新たなタンパク質」や「タンパク質の活性を制御する低分子化合物」を作り出すことで、新たな技術や科学を開拓するという研究を行っています。

本科目では、数あるタンパク質の中でも特に「Gタンパク質共役型受容体(GPCR)」と呼ばれる膜タンパク質ファミリーに焦点をあて、その最先端の研究を体験してもらいます。我々ヒトを含め、生物の最小単位は細胞と言われており、細胞が生物として機能するためには絶えず外界と物質や情報のやりとりを行う必要があります。細胞外の情報を細胞内に伝えるために細胞膜上に発現している膜タンパク質、その中で最大の遺伝子ファミリーを形成しているものがGタンパク質共役型受容体(GPCRs)です。

ヒトの場合は800種類以上のGPCR遺伝子を持っており、その一つ一つが光や匂い分子、味物質、ホルモン、神経伝達物質、生理活性脂質、ケモカインなど様々な細胞外刺激によって活性化され、その情報を細胞内へと伝える役割を持っています。例えば我々がモノを見ることができるのは「ロドプシン」と呼ばれるGPCRが目の中で光によって活性化されるためであり、我々が匂いを嗅ぐことができるのは鼻の中で「嗅覚受容体」と呼ばれるGPCR群が匂い分子によって活性化されるためです。脳内にドーパミンが分泌されると我々のやる気が上がるのは、それがGPCRである「ドーパミン受容体」を活性化するためであり、アドレナリンが分泌されて心臓の拍動が早まるのは、それがGPCRである「 β アドレナリン受容体」を活性化するためです。

このように、GPCRは我々が持つ多種多様な生理機能のほとんど全てにおいて重

要な働きをされると言われており、GPCRに変異が入るとその生理機能がおかしくなる、すなわち様々な疾患にかかってしまうことが知られています。そのため、GPCRは古くから創薬上の重要標的であり、現在市場に出回っている市販薬の30-40%がGPCRをターゲットとしていると言われています。

個々のGPCRがどのように特定の細胞外刺激によって活性化されるのか、そして既存の薬や化合物がどのようにGPCRの活性制御を行っているのか、そのメカニズムを理解することができれば、我々の生理機能に対する理解が深まるだけでなく、新たな薬剤開発にも繋がるのが期待されます（こうした研究はStructure-Based Drug Design(SBDD)などとも呼ばれています）。

そこで私の研究入門では、クライオ電子顕微鏡を用いたGPCRの構造解析研究を体験してもらいます。特に、近年私の研究室で開発された「GPCRの迅速構造決定法」を利用し、薬剤候補化合物が結合した状態のGPCR新規構造を自ら決定してもらいます（従来は数年かかっていた研究を数ヶ月で完遂しようという挑戦的な研究入門になります）。さらには、GPCRによる化合物認識のメカニズムを理解してもらうことで、GPCR創薬の入り口を体験してもらうことを目的としています。

得られた構造情報からメカニズムに対する仮説が得られた場合には、その仮説検証のための変異体実験や、化合物の改良を行うといった展開を想定しています。その際には、受講者の希望に応じて受講期間後も継続してサポートを行い、成果発表・論文発表・特許出願などを行ってもらうことも考えています。また、受講者からの強い希望がある場合は、別のGPCRの構造機能解析を行ってもらうことや、我々の研究室で行っている別の研究に参加してもらうことも可能です。気軽にご相談ください。

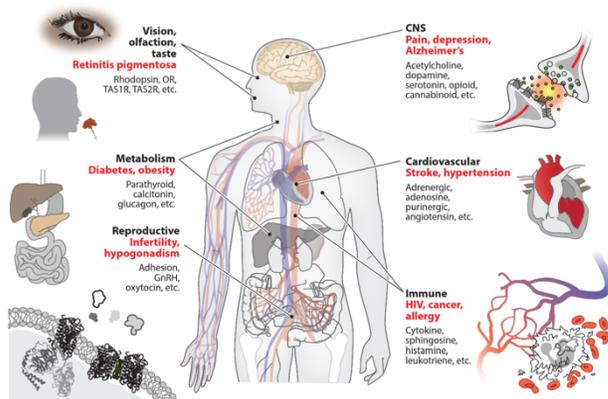


図 1. GPCRが関与する多彩な生理機能・疾患の例 (Stauch and Cherezov, 2018, *Annu. Rev. Biophys*)

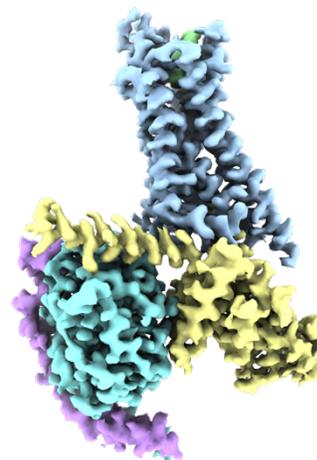


図 2. クライオ電子顕微鏡を用いたGPCRの構造解析 (Kato et al., 2019, *Nature*)

<主な内容>

- ・ Alphafoldを用いた構造解析用de novoタンパク質融合型GPCRコンストラクトの*in silico*スクリーニング
- ・ GPCR-薬剤候補化合物複合体のタンパク質発現精製
- ・ クライオ電子顕微鏡単粒子解析用grid調製・データ測定・データ解析
- ・ GPCR-薬剤候補化合物複合体の構造決定（分子モデリング）
- ・ 構造情報の解釈

<募集人数>

1名

<実験実施場所>

先端科学技術研究センター 4号館 211-215室

<選抜方法と選抜方針>

提出された課題の内容から選抜を行います。受講希望者は以下の選抜課題をメール添付にて提出してください。（次ページに続きます）

・選抜課題

1. なぜこの研究入門を受講したいと思ったか、この研究入門でどのような知識や技術を学びたいか、その理由とともに記載してください。
2. 新しい細胞外刺激によって活性化されるGPCRを作りたいと思った時、あなただったらどのような刺激により活性化されるGPCRを作りたいですか。また、それはどのような実験手法によって達成できると考えますか。
3. 何かこれまでに実験の経験がある場合はそれを簡単に記載してください。（あくまで皆さん全体の経験を知りたいだけで、評価には影響しません）
4. 現時点で学部の進学先や将来のキャリアパスについて考えていることがあれば記載してください。（あくまで今後の参考にしたいたいで、こちらについても評価には影響しません）

3月23日までに上記1-4について記載した答案をPDFにして、メール添付で以下のメールアドレスに送ってください。3月24日までに選抜された候補者にメールで連絡します。実習の内容や日程を相談し、合意が得られたのちに受講決定となります。

・提出先

c-hekato@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

・選抜方針

クライオ電子顕微鏡構造解析やGPCRといったトピックに対して「経験」や「スキル」があることは想定していません。そのため、選抜では「意欲」や「好奇心」を重視します。自身が持つ興味や身につけたい実験的技術に関してなるべく具体的に記述してください。また、基礎的な「知識」に関しても確認しますが、「意欲」や「好奇心」と比較してその重要性は低いです。また、実習は基本的に研究室に来てもらった上で、対面で行うことを予定しています。

【参考情報】

研究室 HP: http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hekato_lab/