

OS02-5 GPCRの立体構造解明に向けた戦略：ヒスタミンH1受容体を例に

○白石 充典^{1,2,3}, 島村 達郎^{2,3}, 辻本 浩一^{2,3}, Weyand SIMONE^{3,4,5},
Raymond STEVENS C.⁶, 小林 拓也^{2,3}, 岩田 想^{2,3,4,5}

¹九大院薬, ²京大・院医, ³科学技術振興機構, ⁴インペリアルカレッジロンドン, ⁵ダイヤモンド放射光施設, ⁶スクリプス研

現在市販されている医薬品の30%以上がG蛋白質共役型受容体(GPCR)を標的としており、GPCRは創薬ターゲットとして最も重要な蛋白質ファミリーである。薬の合理的設計には、蛋白質の立体構造を基にしたアプローチが重要であるが、ほとんどのGPCRは発現、精製、結晶化が困難であったため、構造解析は非常に遅れていた。しかし近年これらの困難を克服する“高発現・安定化改変体”作製や結晶化の技術が開発され、数種類のGPCRの立体構造が明らかになっている。発現が低く不安定なターゲットが数多く残されている現在、高発現・安定化のための蛋白質工学的な改変を、迅速に行い評価する系が望まれる。我々は出芽酵母(*S. cerevisiae*)と緑色蛍光蛋白質(GFP)を用いたGPCR改変体の構築・評価系を確立し、従来の3分の1程度の期間で改変体構築から発現評価までを行うことが可能になった。また作製した高発現改変体は、他の発現系においても野生型よりも高い発現を示すことがわかった。我々はこの改変体構築・評価系を用いることで、GPCRの一つであるヒスタミンH1受容体(H1R)の大量調製に成功し、第一世代の抗ヒスタミン薬ドキセピンの複合体構造を明らかにした。抗ヒスタミン薬はアレルギー疾患治療の標準的な第一選択薬であり、我々に最も身近な薬の一つである。本会ではH1Rの構造解析に至るまでの戦略を紹介するとともに、H1Rの立体構造から明らかとなった抗ヒスタミン薬の選択性についても述べたい。