

## ■2019年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名 ( 医化学講座 )

研究代表者 ( 小林 拓也 )

2019年度実施項目 (全体でA4 2頁以内に記載)

### 1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

- ・ PGE<sub>2</sub>受容体に対する立体構造認識抗体をスクリーニングする。
- ・ PGE<sub>2</sub>受容体/G蛋白質/抗体複合体の構造解析を試みる。

### 2. 2019年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

マストセルの活性化に関与する PGE<sub>2</sub> 受容体 EP3 サブタイプに PGE<sub>2</sub> が結合した結晶構造を分解能 2.9 Å で決定することに成功した (Nat. Chem. Biol. 2019)。また、免疫チェックポイント阻害剤との併用で、がんの免疫抑制を解除する EP4 アンタゴニストが結合した EP4 サブタイプの結晶構造を 3.2 Å で決定することに成功した (Nat. Chem. Biol. 2019)。本年度は、これらの結果に基づき、EP3 受容体と三量体 Gi 蛋白質の複合体 (EP3 受容体/Gi 蛋白質) と EP4 受容体と三量体 Gs 蛋白質の複合体 (EP4 受容体/Gs 蛋白質) の構造解析を目指した。PGE<sub>2</sub> 受容体の細胞外を認識する抗体をスクリーニングした結果、EP4 受容体に対して細胞外を認識する抗体を取得することに成功した。2017 年のノーベル化学賞は、「クライオ電子顕微鏡法の開発」に授与された。X 線結晶構造解析、核磁気共鳴に加え、第三の構造解析法として注目を集めている。生体高分子をわざわざ結晶化する必要がないため、高純度で均一なサンプルを調製する必要がない。必要なサンプル量が格段と少なくなり、極低温・凍結状態で測定することで、生体環境に近い状態の試料から 3 Å 程度の解像度の構造を得ることができる。アミノ酸や核酸の配列をもとにした原子モデルを組み立てることが可能になっている。また、電子線で一つ一つの分子をみているので、結晶化を必要としない。さらに、大きな複合体の観察が可能となり、必ずしもすべての分子の形が同じである必要がないため、今後、フレキシブルな領域 (N 末端、C 末端) を含め、結晶化がきわめて難しい GPCR の構造解析に応用されることが期待される。そこで、EP3 受容体/Gi 蛋白質の単粒子構造解析を試みた。その結果、複合体 (EP3 受容体/Gi 蛋白質) について、分解能 4.5 Å 程度で解析できるようになった。今後、さらなる分解能向上と論文作成を目指したい。EP4 受容体/Gs 蛋白質複合体についても同様に準備を進めている。結晶化がうまくいかないサンプルにも適応できる有効的な構造解析法である事を実感している。

### 3. 2019年度ブランディング目標 (提出計画書に基づき記載)

研究目標、成果について、キックオフミーティング、学会でシンポジウムを企画して全国に研究内容をアピールする。ホームページでの公表、市民講座 (関西医大の病院内でポスタ

一を貼り、外来患者にも宣伝する)を企画する。学生、大学院生、教職員などに対して特別講座を企画する。2019年度は、関西医大の中で研究報告を実施した。この報告会を通じて知り合った異なる分野の研究者と共同研究を計画している。現在、共同研究を遂行するための研究費の申請準備中である。引き続き、ホームページでの研究進捗状況を報告し、外部にもアピールしたい。

#### 4. 2019年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）

本年度は特になし

#### 5. 自己評価（達成度、改善点など）

構造生物学的アプローチによる難治性免疫・アレルギー疾患に対する研究は順調に進んでおり、達成度は残り1年間で100%を目指している。今後、新たな抗アレルギー食品や成分を見出し、構造生物学的アプローチを組み合わせることで、より社会に還元できる研究に発展させたいと考えている。