

大学研究室 紹介



京都大学大学院薬学研究科

シグナル薬理学分野

シグナル薬理学分野（井上グループ）は、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）を中心とする細胞情報（シグナル）伝達の理解と、その知見に基づく創薬基盤研究の展開を目的として研究を進めています。GPCRはホルモン、神経伝達物質、脂質メディエーターなど多様な外部シグナルを受け取る“細胞の入口”です。また、既存薬のおよそ3分の1の作用標的であることが知られ、現在も創薬開発の中心に位置付けられています。

数百種類にも及ぶGPCRから生じる複雑なシグナルが、どのような原理で制御され、細胞機能や個体レベルの表現型へとつながるのかは、なお十分に統一的に説明されていません。当研究室では、GPCRとその下流分子の機能を「分子レベル・細胞レベル・個体レベル」の各階層から明らかにし、シグナル制御の“統合理論”の確立を目指します。そのために、GPCRやシグナル因子に対する様々な解析ツールを開発・活用し、構造計算から精製タンパク質、一分子観察、培養細胞解析、動物個体に至るまで、分子から個体へと連続する階層を俯瞰しながら研究に取り組んでいます。

井上グループは、2020年に東北大学大学院薬学研究科 分子細胞生化学分野にて独立研究グループとして発足し、2024年から京都大学大学院薬学研究科の薬理系研究室である生体機能解析学分野（2026年よりシグナル薬理学分野に名称変更）に拠点を移し、研究を展開しています。2022年には柳川正隆准教授が加わり、一分子イメージングの専門性が加わりました。現在、東北大学学籍の学生メンバーや技術職員を含め、総勢27名の体制で研究活動を行っています。



各種プレートリーダーとGPCRシグナルアッセイの実験の様子

【研究内容の紹介】

■GPCRシグナル制御の原理の解明とツール開発

GPCRにリガンド（内因性リガンド、作動薬など）が結合すると、Gタンパク質や β アレスチンなど多様な下流因子が活性化され、時間スケールや細胞局所に依りて異なる応答が生じます。当研究室では、GPCRと下流分子の活性化を培養細胞で高感度に検出・定量しつつ、個体レベルの機能へと接続して理解することで、「なぜこの受容体・このリガンドでこの応答が起きるのか」を原理から説明することを目指します。

具体的には、TGF α シェディングアッセイやNanoBiT-GPCRシグナルアッセイなど、プレートリーダーベースで簡便かつ高精度に特定のシグナルを計測する技術を開発しています。また、Gタンパク質、 β アレスチン、GPCRキナーゼ（GRK）を欠損させたエフェクター欠損細胞パネルを作出し、シグナルクロストークを切り分けた計測を可能にしています。これらのツールを組み合わせることで、個々の受容体・リガンドが覬起するシグナル伝達の全体像とその制御機構を明らかにすることができます。

GPCRシグナルの役割を個体レベルで解析するツールとして、DREADDと呼ばれるデザイナー受容体の開発にも取り組んでいます。GPCRシグナルのうち、G12シグナルを選択的に操作できるG12Dをマウスの特定の組織に発現させ、疾患モデルマウスに適用した研究では、肝臓におけるG12シグナルの誘導が脂肪肝や肥満を抑制することを明らかにしています。このように、解析ツールの開発から個体レベルの疾患治療戦略へとつなぐ研究を展開しています。

■一分子イメージングによるGPCRシグナル区画の可視化

細胞膜上では、受容体や下流因子がランダムに働くのではなく、局在や動態の制御により反応効率や経路選択性が変化します。当研究室では、生きた細胞内でGPCRとシグナル伝達タンパク質をそれぞれ異なる蛍光色素で標識し、1分子レベルでその動態を追跡観察できる顕微鏡解析技術を開発しています。この技術により、GPCRリガンド添加前後の分子の動態を観察すると、活性化したGPCRがシグナル伝達分子とともに50~200ナノメートルの微小なナノドメインに集合する様子が捕らえられます。作動薬の種類に応じてGPCRと共にナノドメインに動員されるパートナーが変わることから、このナノドメインへの出入りがシグナル経路の選択に重要な役割を担うと考えられます。

最近、機能性脂質であるホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸（PIP₂）がGPCR- β アレスチン複合体を安定化し、膜ナノドメインへの区画化に重要な役割を果たすことを明らかにしました。一分子観察を含むイメージングや細胞内計測を活用し、受容体-下流因子の相互作用が「いつ・どこで・どれくらい」生じるのかを定量的に捕え、シグナルの質を決める要因を解明します。

■GPCRバイアスシグナルに基づく創薬基盤研究

GPCR領域の創薬では、薬効と副作用の分離や、患者集団・疾患病態に応じた精密な薬理設計が強く求められています。一つのGPCRが複数のシグナル経路を活性化する中で、特定の経路のみを選択的に活性化する「バイアスリガンド」は、薬効を維持しつつ副作用を軽減する次世代の創薬戦略として注目されています。当研究室では、上述のシグナル計測系を駆使してGPCR作用

薬のバイアスシグナル特性を体系的に評価し、薬理作用と副作用の分子機序の解明に取り組んでいます。オピオイド受容体など臨床的に重要なGPCRを対象に、バイアスシグナルの概念に基づく安全性の高い創薬の実現を目指しています。

【教育・研究環境】

研究室では、学生教育に力を入れています。毎朝の勉強会では、英語教科書の輪読、英語の学会発表動画の解説、英語でのプレゼンテーション、研究計画の討議、研究申請書・論文の添削などを実施しています。また、関連分野とは異なる領域の論文を題材に、その背景を調べて発表するジャーナルクラブを行い、幅広い研究分野の勉強と建設的な議論の訓練を行っています。これらに加え、教授との個別ディスカッションも毎週実施し、上級生が下級生のメンターとして指導する体制も整えています。このような環境の中で切磋琢磨し、学生一人ひとりが主体性を持って研究に取り組み、国際的な視野で研究を展開できる人材の育成を目指します。

【連絡先】

京都大学 大学院薬学研究科 シグナル薬理学分野 井上 飛鳥

E-mail : inoue-lab-kyoto@googlegroups.com

Web (右記のQRコードからもスキャンできます) :

<https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/pharmacology/>



(文責、同上)