

分子シミュレーションを用いた G タンパク質受容体のダイナミクス研究 Dynamics of membrane proteins using molecular simulations

光武 亜代理
明治大学理工学部物理学科

1. 研究目的

G タンパク質受容体 (GPCR) は 7 回膜貫通ヘリックスをもつ膜タンパク質である。GPCR は細胞膜に存在し、細胞外における生理活性物質を感知して細胞内に情報を伝える。GPCR には多くの種類があり、多様な神経伝達物質やホルモンなどをそれぞれ選択的に感知できることから薬剤の標的タンパク質としても捉えられている。最近、X 線結晶構造解析や低温電子顕微鏡を専門とする実験研究者と共同研究をして、GPCR に関する原子レベルでの構造変化に関する知見を得る研究を進めている。本研究課題では、実験の共同研究者との共同研究により、新規で開発された複数のリガンドや G タンパク質を含んだ複合体の大規模な分子シミュレーションを実行することにより、リガンド設計に向けた研究を進める。また、GPCR の系に、さまざまな分子シミュレーション手法を導入して、システム構築を行なっていく

2. 研究成果の内容

数年前から、GPCR である睡眠の制御に関係するオレキシン 2 受容体の大規模な分子シミュレーションを AMBER の GPU 版を用いて実施している。

2025 年度は、日本国内の構造生物学・分光学・薬理学を専門とする研究グループと連携して、GPCR である κ オピオイド受容体 (KOR) のバイアスシグナリング機構を分子レベルで詳細に理解することを目的とした共同研究を実施した。実験で、アレクチンシグナルに関与する 4 つの重要なアミノ酸残基 (K227、Y312、C286、H291) が同定された。これらアミノ酸置換体の分子シミュレーションを実行してダイナミクスを調べてメカニズムの解明に向けた共同研究を実施した [論文[1]]。また現在オピオイド受容体の新規リガンド設計に向けた研究を実施中である。

加えて、東京大学の構造生物学の研究室と共同研究を実施し、他の Class A GPCRs であるニューロテンシン受容体 (NTSR1) の活性化メカニズムの解明に向けた、G タンパク質も含めた複合体の大規模な分子シミュレーションを実施した。最先端の時間分解 cryo-EM 手法を用いて GDP/GTP を添加したサンプルによる、20 を超える構造が決定され、NTSR1 による G_i タンパク質活性化サイクルの全貌が可視化された。そこで得られた GTP が結合した C1 と C2 状態に関する大規模な分子シミュレーションを実施して、結合途中過程のダイナミクスを調べた [論文[2]]。

分子シミュレーションシステム構築としては、GPCR に関して膜内外でイオンの濃度差や電位差がある系の構築を行った。GPCR はナトリウムイオンポケットがあり、ナトリウムの移動メカニズムに関しても研究が進められている。イオンの振る舞いは、実験では測定することが難しいので、分子シミュレーションは強力な手法である。上記、分子シミュレーションシステムの構築に成功して、現在ナトリウムの振る舞いに関する研究を進めている。

また、単量体タンパク質の分子動力学シミュレーションに関して、ミトコンドリアの分裂に関係する Fis1 というタンパク質の分子シミュレーションを実施した。このシミュレーション結果の知見を用いることにより、分裂を阻害するリガンドの設計を共同研究者が行った（論文[3]）。他にもインスリンに関する研究も実施した（論文[4]）。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

研究室の GPU 計算機が故障したりトラブルがあり、急ぎの計算もあり困った状態にあったところ、筑波大学と東京大学の計算機センターの計算機を使うことができ、上記成果となった計算を実行することができた。AMBER に関しては、自身でインストールしたが、膜内外でイオン濃度差や電位差がある系の構築の際は GROMACS を用いた。これは事前にインストールされており、スムーズに利用することができた。学生も利用することができ、外部の大型計算機センターを利用する経験になった。就職する学生も多いが、企業に行って利用する機会もあるかもしれない。学生の教育という点でも役割が大きい。

4. 今後の展望

昨年は、GPCR に関する共同研究に関して成果が出た。これを継続すると共に、本年度は GPCR である視覚に関するロドプシンに関するシステム構築を行う予定である。実験研究者との共同研究で、活性化メカニズムや、機能選択に関する原子レベルでの知識をさらに得ることができると考えられる。また、実験研究者と共同研究を行うことにより、単量体タンパク質の分子シミュレーションも実施する。対象タンパク質は癌化に重要なタンパク質であり、癌化メカニズムの理解が進むと考えられる。

5. 成果発表 (学術論文)

[1] C. Suno-Ikeda, ...S. Yokoi,..., A. M.(23 名中 17 番), R.Suno, **Nature Communications**, 16, 9392 (2025).

[2] K. Kobayashi, K. Kawakami, T. E. Matsui, S. Yokoi, ..., A. M. (19 名 16 番), ..., H. E. Kato, **Nature**, 1-10 (2026). (S. Yokoi contributed equally as a first author.)

[3] S. Pokhrel, G. Heo, I. Mathews, S. Yokoi, T. Matsui, A. M., S. Wakatsuki, and D. Mochly-Rosen, **Nature Communications**, 16, 4187 (2025)

[4] E. Ayan, S. Engilberge, S. Yokoi, ..., A. M. (10 名中 9 番), Hasan Demirci, **Small Structures**, 6, e202500398 (2025).

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	16000		
Miyabi-G	○	13500		
Miyabi-C				
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				