PRESS RELEASE

2026 年 3 月 11 日
東京大学
明治大学
京都大学
東北大学
金沢大学
筑波大学
科学技術振興機構（JST）

受容体の活性化サイクルの網羅的可視化

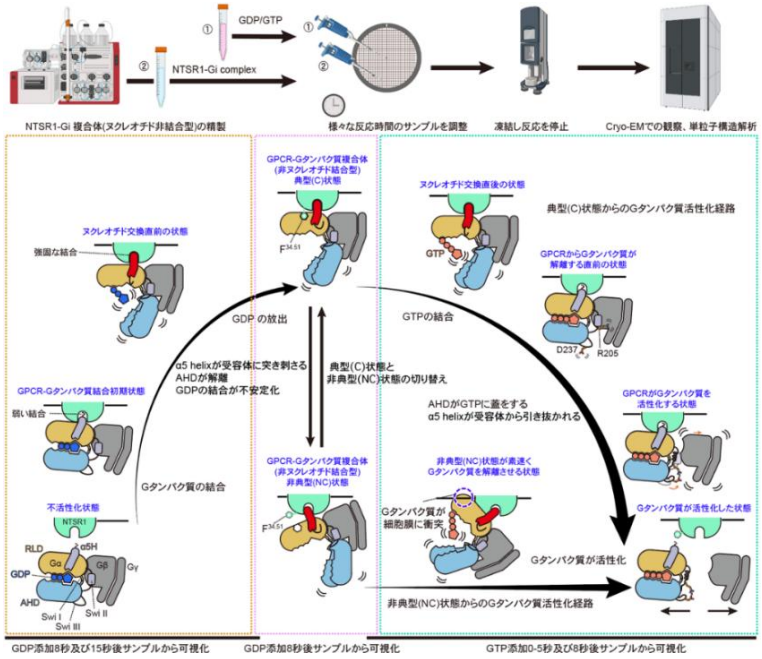
——時間分解構造解析により明らかになった GPCR の G タンパク質選択性と 2 つの G タンパク質活性化経路——

発表のポイント

◆ クライオ電子顕微鏡（cryo-EM）を用いた単粒子構造解析により NTSR1 が多様な G タンパク質を識別し、活性化するメカニズムを解明

◆ GDP/GTP を添加したサンプルによる時間分解 cryo-EM 手法を用いて、20 を超える構造を決定し NTSR1 による Gi タンパク質活性化サイクルの全貌を可視化

◆ NTSR1 は Gi/o タンパク質と従来知られていた複合体状態（C 状態）とは異なる状態（NC 状態）を取り、NC 状態からの G タンパク質の解離は C 状態からの解離と全く異なる速度や反応経路で進行することを解明



本研究の概略図

概要

東京大学先端科学技術研究センターの加藤英明教授と、京都大学大学院薬学研究科の井上飛鳥教授、明治大学理工学部の光武亜代理准教授、京都大学大学院生命科学研究科の角野歩准教授らによる研究グループは、ヒトの生理機能調節に深く関わり、創薬上重要な標的でもある G タンパク質共役型受容体（GPCR）（注 1）について、その G タンパク質（注 2）活性化メカニズムの詳細を明らかにしました。

細胞の表面には、ホルモンや神経伝達物質など外からの合図を受け取る「受容体」が並んでいます。なかでも GPCR は、痛み・血圧・食欲・精神機能など多様な生理機能を調節しており、現在使われる医薬品の多くがこの GPCR を標的としています。GPCR が合図を受けると、細胞内の G タンパク質が GPCR と結合し、G タンパク質はヌクレオチド（注 3）である GDP 結合時の“OFF”状態から、GTP 結合時の“ON”状態へと切り替わります。その後、G タンパク質は受容体から離れて別のタンパク質の活性化を制御することで、細胞外の情報を細胞内へと伝達していきます。ところが、GPCR が G タンパク質を認識し、活性化する一連の流れは、ミリ秒〜秒という非常に短い時間スケールで進むため、その過程において何が起きているのか、分子レベルでの詳細は十分に解明されていませんでした。

私たちは神経ペプチド「ニューロテンシン」の受容体である NTSR1（注 4）をモデルにこの課題に取り組みました。クライオ電子顕微鏡（cryo-EM）（注 5）を用いた時間分解解析（注 6）という手法を利用して NTSR1 から G タンパク質が解離する過程をパラパラ漫画のように撮影・解析することで、GDP や GTP が結合する順番や、G タンパク質内部に存在する“ふた”の開閉、受容体からの離脱が連動して起こる仕組みなどが次々に明らかになりました。さらに、高速原子間力顕微鏡や分子動力学シミュレーションといった手法も組み合わせることにより、NTSR1 が G タンパク質と形成する、これまで存在は知られていたものの役割が不明だった「非典型（NC）状態（注 7)」は、典型的な状態（C 状態）とは別の活性化経路を持ち、C 状態よりも素速く G タンパク質を活性化することを明らかにしました。

本研究成果は、2026 年 3 月 11 日（英国標準時）に英国科学誌「Nature」のオンライン版に掲載されます。

発表内容

＜研究の背景＞

私たちの体は、外から来るさまざまな合図を「受容体」で受け取り、細胞の中に伝えて働きを変えています。GPCR はその代表で、におい・視覚・心拍・血圧・痛み・精神機能など幅広い生命現象に関わります。そのため、医療現場で使われる薬の多くが GPCR を標的にしています。GPCR が合図を受け取ったとき、細胞内で最初に動き出すのが G タンパク質です。G タンパク質は GDP を結合していると休眠状態（OFF）で、GPCR に触れると GDP が外れ、代わりに GTP が結合して作動状態（ON）になります。作動した G タンパク質は受容体から離れ、次の反応を進め、やがて GTP を分解して元に戻ります。つまり、GDP と GTP の“入れ替え”が、情報伝達の出発点です。

しかし、この活性化サイクルは非常に速く、途中の状態は不安定です。近年、cryo-EM により GPCR と G タンパク質の複合体構造が多数明らかになってきましたが、多くはヌクレオチド（GDP/GTP）が外れた状態を中心とした反応の一場面のみに限られていました。そのため、GDP/GTP がどの順番で結合し、どの瞬間に受容体から離れるのかといった “動きの順序”を網羅的に追うことは、GPCR の生物学的な理解、ひいては GPCR に対する創薬戦略への課題とし

て残されたままでした。また NTSR1 では、「典型（C）状態」に加え、「非典型（NC）状態」が報告されていたものの、実際に細胞内で働くのか、どんな役割をもつのかは不明でした。

さらに、GPCR がどの種類の G タンパク質を動かすかによって、同じ薬でも「治療効果」と「望ましくない作用」が分かれることがあります。たとえば痒みを抑える一方で眠気が出る、といった現象は、GPCR が活性化する G タンパク質の種類により切り替わります。したがって、副作用のない薬剤を開発する上で、スイッチが入る瞬間から切れる瞬間までの“反応の動画”を手に入れ、GPCR がそれぞれの G タンパク質を切り分けて活性化する仕組みを包括的に理解することは非常に強力な武器となります。

＜研究の内容＞

我々は NTSR1 と G タンパク質（Go, Gq）を精製し、まずヌクレオチドが外れた複合体を作りました。これらのタンパク質を電子顕微鏡観察用の薄い膜（グリッド（注 8））上に塗布し、cryo-EM を用いて観察し、その画像を解析しました。これらの構造からは NTSR1 が異なる G タンパク質を見極めるために形を変えており、GPCR が特定の G タンパク質を選択する仕組みが明らかになりました。さらに、NTSR1 と G タンパク質（Gi）からなる複合体を調整し、グリッド上で GTP を加えた後一定時間ごとに瞬間凍結し cryo-EM で観察しました。さらには、この複合体に GDP を加えることで GPCR の反応を巻き戻し、逆説的に GPCR に G タンパク質が結合する過程を観察しました。これらのサンプルから“時間の違う標本”を多数集めることで、反応の途中に現れる 20 以上の連続した写真を取得し、活性化サイクルのほぼ全貌を可視化することに成功しました。

特に、典型的な結合様式（C 状態）において、G タンパク質の α5 ヘリックス（α5）（注 9）部位と G タンパク質内部の“ふた”である α ヘリカルドメイン（AHD）（注 10）が連動して動いており、これにより GDP/GTP の交換が生じることが明らかになりました（図 1A-B）。具体的には、GDP/GTP が G タンパク質に結合する際に、まずリン酸側が結合ポケットに入り、その後塩基（グアニン）がポケットに収まること、GDP/GTP の結合と“ふた”の閉鎖が α5 ヘリックスの離脱の引き金になることを示しました。さらに、GTP が GDP にはない 3 つ目のリン酸基を用いて Gα と Gβγ を解離させる様子を捉えることにも成功しました（図 1C）。

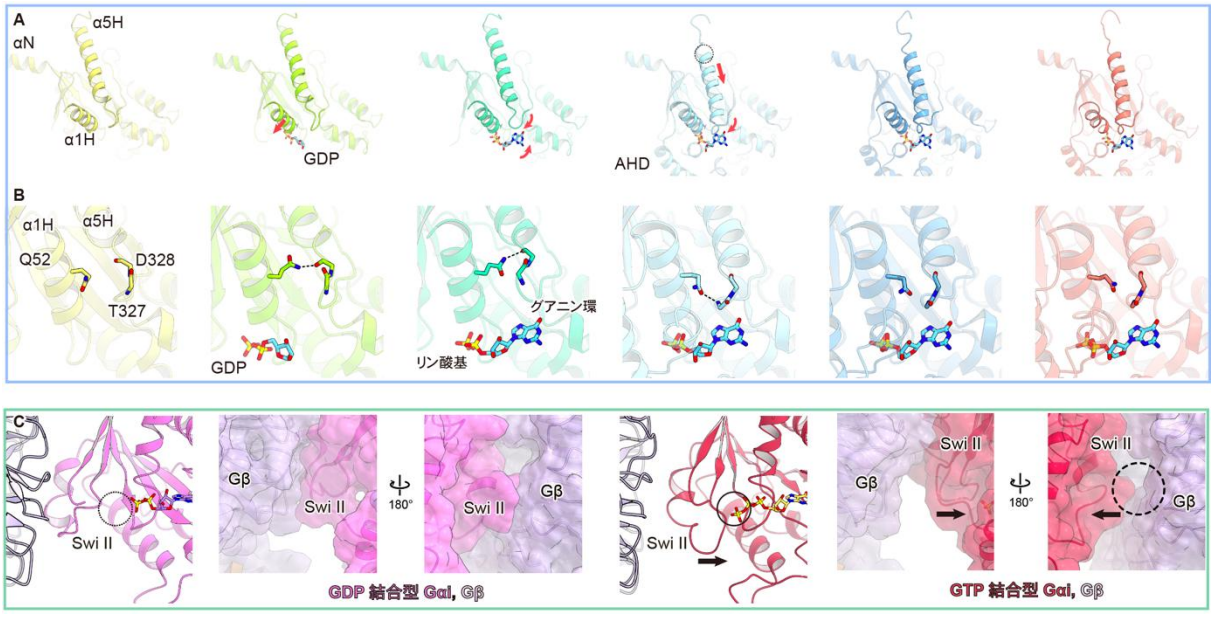


図 1: ヌクレオチドの交換反応と G タンパク質が活性化するメカニズム

A: ヌクレオチドの結合から AHD の開閉、α5 helix（α5H）の引き抜きまでを可視化したもの。まずリン酸基が α1H の近傍に結合し、その後グアニン環がポケットに結合する。その後、AHD が GDP を包み込むように“ふた”をし、α5H が GDP 側に引き寄せられるように動く。赤矢印は直前のスナップショットからの動きを示している。

B: A の拡大図。α5 helix の動きと連動するように Q52 が首振り運動をしていることが判明した。

C: GDP 結合状態（左）と GTP 結合状態（右）における Gα と Gβ の相互作用界面の比較。GTP の持つ 3 個目のリン酸基が Switch II loop（Swi II）を Gαi 側に引き寄せることで、Gαi と Gβ の相互作用が弱くなっていることがわかる。

さらに重要な発見として、我々は、これまで役割が不明だった非典型（NC）状態は G タンパク質を直接活性化可能な状態であることを機能解析（注 11）により明らかにし（図 2A）、非典型（NC）状態は GDP や GTP に応答可能であり、典型（C）状態よりも反応性の高い機能的な状態であることを同定しました。特に、NC 状態では“ふた”の閉鎖に依存しないユニークな仕組みで G タンパク質を活性化しており、G タンパク質の一部が脂質膜（注 12）に衝突することで「てこの原理」のような仕組みを通じて G タンパク質を活性化させるという、新規のメカニズムを見出すことに成功しました（図 2B-C）。本研究からは、GPCR が G タンパク質を識別するメカニズムの解明のみならず、GPCR の反応サイクルのほぼ全貌が可視化され、さらにはこのような網羅的解析の結果として、非典型（NC）状態の機能性とそのユニークな活性化機構が明らかになりました。

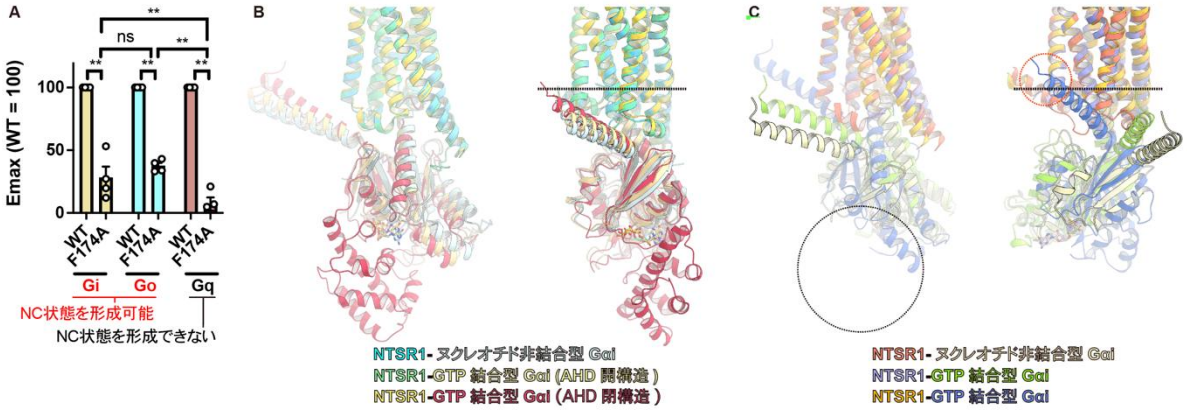


図 2: 非典型（NC）状態は G タンパク質を活性化する機能的な状態である

A: F174A 変異を導入した NTSRI は典型（C）状態からの活性を消滅させる一方で、非典型（NC）状態は活性能を維持する

B: 典型（C）状態から G タンパク質が活性化される際に観測された反応中間体

C: 非典型（NC）状態から G タンパク質が活性化される際に観測された反応中間体。AHD が閉じることなく G タンパク質が NTSR1 から引き抜かれている。

＜今後の展望＞

今後は、NTSR1 以外の GPCR や、Gi 以外の G タンパク質でも同様の時間分解構造解析を展開し、「GPCR がどの経路を選ぶか」を決める分子要因を比較します。また、病気に関わる変異がサイクルのどこで滞るのかを可視化し、弱点となる中間状態を狙った新薬の創生を目指すとともに、今回得られた「反応の映画」を基準に GPCR サイクルの進み方を“ちょうどよく調整する”新しい治療薬を開発するための技術基盤の創出を目指します。

発表者・研究者等情報

東京大学　先端科学技術研究センター
小林 和弘（特任研究員）
川上 耕季（特任研究員、日本学術振興会特別研究員-PD）
加藤 英明（教授）＜兼：大学院理学系研究科＞

明治大学　理工学部
横井 駿（大学院博士後期課程学生（研究当時））
＜現所属：筑波大学高等研究院 国際統合睡眠医科学研究機構・研究員＞
光武 亜代理（准教授）

京都大学
大学院薬学研究科
井上 飛鳥（教授）＜兼：東北大学 大学院薬学研究科・教授＞
大学院生命科学研究科
角野 歩（准教授）＜兼：金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）／
金沢大学新学術創成研究機構（研究当時）＞
炭竈 享司（特定講師）＜兼：金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）＞

論文情報

雑誌名：Nature
題　名：The dynamic basis of G-protein recognition and activation by a GPCR
著者名：Kazuhiro Kobayashi, Kouki Kawakami, Toshiki E. Matsui, Shun Yokoi, Masahiro Fukuda, Tomohiro J. Narita, Hiroki Arai, Mai Tambo, Takashi Sumikama, Manae Tatsumi, Keitaro Yamashita, Junki Koyanagi, Mai Kugawa, Hisako Ikeda, Ayumi Sumino, Ayori Mitsutake, Brian K. Kobilka, Asuka Inoue, Hideaki E. Kato,*
DOI：10.1038/s41586-026-10228-w
URL：https://www.nature.com/articles/s41586-026-10228-w

注意事項（解禁情報）

日本時間 3 月 12 日午前 1 時（英国時間：11 日 16 時）以前の公表は禁じられています。

研究助成

本研究は、「JSPS KAKENHI（課題番号: JP24K18060, JP25H02243, JP23KJ0363, JP24K18286, JP25H01338, JP22K21351, JP23KJ1997, JP24H02262, JP25K09525, JP24K01308, JP23K23187, JP20H03230, JP21H04791, JP24K21281, JP25H01016, JP19H03163, JP22H00400）」、「JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ（課題番号: JPMJPR24OF）」、「JST 創発的研究支援事業（課題番号: JPMJFR224T, JPMJFR215T, JPMJFR204S）」、「JST 戦略的創造研究推進事業 CREST（課題番号: JPMJCR21P3　研究領域: 生体マルチセンシングシステムの究明と活用技術の創出），JPMJCR23B1（研究領域: 細胞操作）」、「AMED（課題番号: JP223fa627001, JP21zf0127005, JP22ama121038, JP22zf0127007, 24bm1123057h0001）」、「AMED-BINDS（課題番号: JP22ama121002, JP23ama121002, JP24ama121002, JP25ama121002, JP25ama121005）」、「アステラス病態代謝研究会」、「風戸研究奨励会」、「千里ライフサイエンス振興財団」、「内藤記念科学振興財団」、

「ヒロセ財団」、「上原記念生命科学財団」、「旭硝子財団」、「武田科学振興財団」などの支援により実施されました。

用語解説

（注1） G タンパク質共役型受容体(GPCR):細胞外の刺激を細胞内へ伝える受容体の総称。

（注2） G タンパク質：GPCR からの信号を受けて細胞内の反応を引き起こすタンパク質であり、Gα と Gβγ が結合した 3 者の複合体を意味する。特に Gα には $G\alpha_s$, $G\alpha_{i/o}$, $G\alpha_{q/11}$, $G\alpha_{12/13}$ の 4 グループが存在し、それぞれ役割や制御する生理現象が異なる。

（注3） ヌクレオチド：リン酸・糖・塩基の 3 つの成分が結合した物質で、DNA や RNA の基本的な構成単位。ヌクレオチドに 2 つ目のリン酸基が付加されたものが GDP で 2 つ目に加えて 3 つ目のリン酸基が付加されたものが GTP。GDP の結合した G タンパク質は不活性化状態に変化し、GTP の結合した G タンパク質は活性化状態に変化する。

（注4） NTSR1：1 型ニューロテンシン受容体。細胞膜にある GPCR の一種。

（注5） クライオ電子顕微鏡（cryo-EM）：タンパク質試料を急速に凍らせ、電子顕微鏡を用いて高精細に観察する方法。開発者の 3 名は 2017 年にノーベル化学賞を受賞している。

（注6） 時間分解解析：クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析手法の中でも、反応の途中を時間ごとに“切り取って”構造として調べる方法を時間分解構造解析と呼ぶ。連続したスナップショットを得ることによりタンパク質の反応を静止画から動画へと昇華できるため注目されている。本研究ではヌクレオチド非結合状態の GPCR-G タンパク質複合体を用意し、GDP を添加することで逆反応を、GTP を添加することで順反応を進め、反応が平衡状態に達する前に試料を凍結することで反応を停止させ、異なる中間体の構造情報を得ている。

（注7） 非典型（NC）状態：NTSR1 と G タンパク質の複合体において報告されている 2 種類の状態が典型（C）状態と非典型（NC）状態である。NTSR1 と G タンパク質の結合様式が異なるため、機能が違う可能性が示唆されていた。

（注8） グリッド：cryo-EM 観察のために試料をのせる薄い膜状の支持体。

（注9） α5 ヘリックス： G タンパク質の末端に存在するらせん状の構造であり、これが受容体深くに刺さったり抜かれたりすることで、受容体との結合解離が制御される。

（注10） α ヘリカルドメイン（AHD）：G タンパク質の一部で、 “ふた”のように動きヌクレオチドの結合解離を制御する。

（注11） 機能解析：受容体分子が細胞の中でどのように働くか確かめる実験であり、この研究では培養細胞を用いて、NC 状態を形成しないように設計した NTSR1 変異体について、G タンパク質の反応を測定した。

（注12） 脂質膜：細胞膜の主成分である脂質の層。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）
東京大学　先端科学技術研究センター
教授　加藤　英明（かとう　ひであき）
Tel：03-5452-5117
E-mail：c-hekato@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関する問合せ＞
東京大学先端科学技術研究センター 広報広聴・情報支援室
Tel：03-5452-5424　E-mail：press@rcast.u-tokyo.ac.jp

明治大学経営企画部広報課
Tel：03-3296-4082　E-mail：koho@mics.meiji.ac.jp

京都大学 広報室 国際広報班
Tel：075-753-5729　FAX：075-753-2094
E-mail：comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係
Tel：022-795-6801　E-mail：ph-som@grp.tohoku.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室 広報・事業企画グループ
Tel：076-234-4555　E-mail：nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp

筑波大学高等研究院（TIAR）国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）広報担当
E-mail：wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

科学技術振興機構 広報課
Tel：03-5214-8404　E-mail：jstkoho@jst.go.jp

＜JST 事業に関する問合せ＞
科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ
沖代　美保（おきしろ　みほ）
Tel：03-3512-3524　E-mail：crest@jst.go.jp