

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08264

研究課題名(和文) シグナルを基軸としたGPCR作用薬のメカニズム解析

研究課題名(英文) Signaling basis of GPCR-acting drugs and their therapeutic mechanisms

研究代表者

井上 飛鳥 (Inoue, Asuka)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50525813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は細胞膜上のホルモンセンサーとして働く。また、薬の主要な作用標的としても知られ、創薬開発の重要な標的タンパク質と位置付けられる。本研究では、ホルモンや薬がGPCRに作用してどのように多様な細胞内情報伝達を生じるかについて解析を行い、分子レベルでの相互作用と情報伝達の機構の一端を解明した。種々の細胞内情報伝達を感度良く検出するために、発光や吸光を利用した人工センサータンパク質を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じてGPCRがどのような分子機構を介して特定の細胞内情報(シグナル)伝達を誘導するかを解析し、分子レベルでの知見を深めた。本研究では特に、バイアスリガンドと呼ばれる特定のシグナルを選択的に作動することのできるGPCR作用薬の解析に注力し、バイアスリガンドとGPCRの結合の構造基盤を解析するとともに、バイアスリガンドと結合したGPCRがどのような分子と相互作用することでシグナル伝達が生じるかについて、その作用機序の一端を解明した。この成果を利用して、副作用のない安全な薬としてのバイアスリガンドのさらなる研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：G-protein-coupled receptors (GPCRs) represent the largest class of human membrane proteins. They are also regarded as important targets for drug development. GPCRs mediate signal information from external stimuli such as hormones and drugs to intracellular responses. Characterizing signal profiling of GPCRs is critical for understanding not only GPCR biology, but also GPCR-targeting drugs. In this project, we developed various methods to assess G-protein-coupling profiles of GPCRs and characterized more than 100 GPCR signaling. Through bioinformatics analysis, this experimental database enabled us to develop an algorithm to score signaling profile based on a given GPCR sequence. These achievement will contribute to development of GPCR-targeting drugs including a signal-biased ligand, which is expected to serve as a safe drug with a reduced side effect.

研究分野：分子生物学

キーワード：GPCR Gタンパク質共役型受容体 バイアスリガンド

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

GPCRは創薬標的として最も有望なクラスのタンパク質群である。承認薬1542種類の標的を分類した総説によると、ヒトタンパク質を標的とする989種類の薬のうち357種類(36%)が、82種類のGPCRを標的とすることが判明している(Rask-Andersen et al. *Nat Rev Drug Discov*, 2011)。GPCR創薬の潮流として、既存の標的外のGPCR(約200種類)に対して高い親和性や受容体サブタイプ選択性を有するリガンドを開発し、主に動物モデルを用いて適用疾患を見出す研究が主流である。このような試みは年々成功確率が低くなってきている。一方、既存薬の薬効と副作用のシグナルを理解し、薬効と副作用のシグナルが異なる場合、薬効に関与するシグナルを選択的に強めることができれば、既存薬と比べて差別化した新たな薬を開発しうる。このように特定のシグナル経路を選択的に活性化することのできる性質はシグナルバイアス活性と呼ばれ、新しい概念の創薬として着目される。

GPCRとシグナルの切り分けとして、 β アドレナリン受容体アゴニストによる心毒性(Gs経路)と心保護作用(β アレスチン経路)の例(Noma et al. *J Clin Invest* 2007)やミューオピオイド受容体(MOR)アゴニストによる鎮痛作用(Gi経路)と呼吸抑制や依存性(β アレスチン経路)の例(Bohn et al. *Nature* 2000)、アンジオテンシンII(AngII)受容体阻害剤(ARB)の降圧作用(Gq経路阻害)と心毒性(β アレスチン経路阻害)の例(Boerrigter et al. *Circulation* 2011)が知られている。特に、MORにおいてはGiバイアス活性を有するリガンドが開発され、前臨床試験で好成績を示し、ヒトの臨床試験が行われている(Singla et al. *J Pain* 2016)。また、従って、望ましい薬理効果を示すバイアスドリガンドは実際に開発可能であることが実証されつつある。

2. 研究の目的

GPCRのバイアスリガンドは多数開発されているが、リガンドがGPCRに結合してどのような構造変化を及ぼしシグナルの偏りを生じさせているか不明な点が多い。構造学的にリガンドとGPCRの相互作用を比較・解析することで、バイアスを発生する構造基盤を明らかとする。これまでのバイアスリガンドの解析は三量体Gタンパク質(以下、Gタンパク質)と β アレスチンの比較で議論されていることがほとんどであるが、Gタンパク質のサブタイプ(Gs, Gi, Gq, G12サブファミリー)の中でのバイアス活性に着目し、そのような活性を示すGPCRリガンドの有無を探索するとともに、Gタンパク質のサブタイプ選択性と β アレスチンの活性化機構を解明することを目指す。

3. 研究の方法

複数のGタンパク質シグナルを直接比較することができる手法として、Gタンパク質欠損細胞とキメラG α サブユニット(C末6アミノ酸置換体)の組み合わせを開発した。CRISPR-Cas9法を用いてGqサブファミリーとG12サブファミリーを欠失させたHEK293細胞を作製し、この細胞にシグナル測定対象C末端を有するキメラG α qサブユニットと評価対象のGPCR、およびアルカリホスファターゼ融合トランスフォーミング増殖因子アルファ(AP-TGF α 、キメラG α qサブユニットの活性化検出センサー)を発現させ、各種リガンドで刺激した際のAP-TGF α の膜切断活性を測定した。

β アレスチンの活性測定として、補酵素断片法NanoBiTによるGPCRとの相互作用評価法を用いた。NanoBiTルシフェラーゼの片方の断片(SmBiT)をGPCRのC末端に、他方の断片(LgBiT)を β アレスチンのN末端に結合したコンストラクトを作製し、リガンド依存的なGPCRと β アレスチンの相互作用をルシフェラーゼ活性による発光シグナル変化として測定した。

上記のキメラG α qサブユニットを用いた手法の検証として、NanoBiTによるG α サブユニットとG $\beta\gamma$ サブユニットの相互作用評価法を用いた。G α サブユニットのヘリカルドメインにLgBiTを融合したコンストラクトとG β サブユニットもしくはG γ サブユニットのN末端にSmBiTを結合したコンストラクトを作製し、評価対象GPCRとともに細胞に発現させ、GPCRリガンド依存的なG α サブユニットとG $\beta\gamma$ サブユニットの乖離応答をルシフェラーゼ活性による発光シグナル変化として測定した。

さらに、本研究でGPCRシグナル活性を簡便かつ高精度に測定する手法として、2つの手法の開発に取り組んだ。1つ目は、G α s骨格を有するキメラサブユニットを用いたGPCRシグナル活性化検出法であり、G α qサブユニットとAP-TGF α の組み合わせと同様に、G α sサブファミリーを欠失させたHEK293細胞にシグナル測定対象C末端を有するキメラG α sサブユニットと評価対象のGPCR、および発光cAMPセンサー(Glo-22F)を発現させ、各種リガンドで刺激した際の発光シグナル変化を測定した。また、Gqシグナル下流のセカンドメッセンジャーを測定する手法として、イノシトール3リン酸(IP3)受容体のIP3結合ドメインのN末端とC末端にLgBiTとSmBiTを融合させたコンストラクトを作製し、Gq共役型GPCRによる発光シグナル応答を測定した。

4. 研究成果

Gα サブユニットを用いたバイアスアゴニスト活性評価法を利用し、アドレナリンベータ受容体、ムスカリンアセチルコリン受容体、ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体、アンジオテンシン II (AngII) 受容体に対する各種リガンドを用いて、バイアスアゴニスト活性を測定した。その結果、多くの GPCR リガンドについてはバランスアゴニストであったが、AngII 受容体に対する合成リガンドである SII や SI が内因性リガンドの AngII と比較して Gi シグナルと G12 シグナルを相対的に強く活性化することがわかった (図 1 A, B)。さらに、NanoBiT-G タンパク質アッセイを用いてシグナル活性を検証したところ、SII や SI は AngII と比較して Gq シグナルが減弱し、G12 シグナルは同等であることが確認できた (図 1 C)。

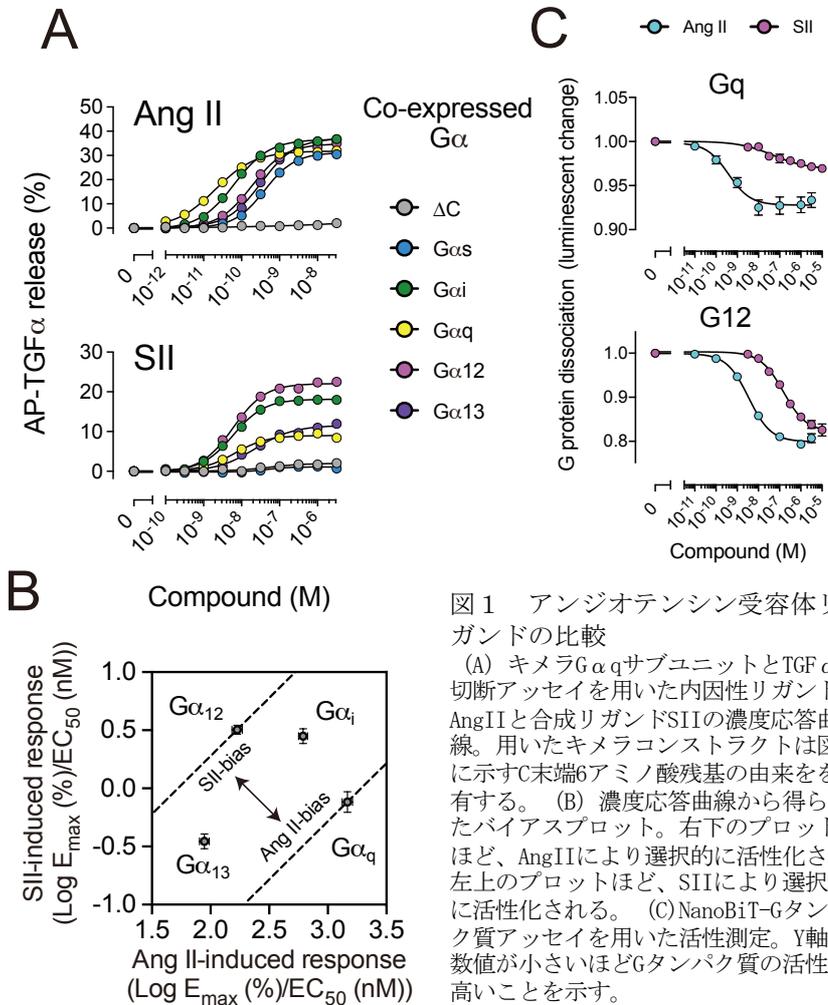


図1 アンジオテンシン受容体リガンドの比較

(A) キメラGαqサブユニットとTGFα切断アッセイを用いた内因性リガンドAngIIと合成リガンドSIIの濃度応答曲線。用いたキメラコンストラクトは図に示すC末端6アミノ酸残基の由来をを有する。(B) 濃度応答曲線から得られたバイアスプロット。右下のプロットほど、AngIIにより選択的に活性化され、左上のプロットほど、SIIにより選択的に活性化される。(C) NanoBiT-Gタンパク質アッセイを用いた活性測定。Y軸の数値が小さいほどGタンパク質の活性が高いことを示す。

SI と AngII 受容体タイプ 2 (AT2) の結晶構造を共同研究先の京都大・岩田研が解明し、そのリガンドの認識造認識基盤について変異体解析を実施した。変異体解析の GPCR としては、創薬標的として重要な AngII 受容体タイプ 1 (AT1) をモデルとして変異体解析を実施したところ、リガンドポケットの底部を構成するアミノ酸残基が Gq の活性化と β アレスチンの結合の差を生み出すのに重要であることがわかった (図 2)。

GPCR シグナル検出手法の開発においては、Gs 欠損細胞と Gs 骨格キメラを用いた GPCR シグナル評価系を構築し、プロスタグランジン受容体を用いてそれぞれの G タンパク質共役活性を定量的に測定できることを検証した (図 3 A, B)。また、細胞内の IP3 の濃度変化をリアルタイムに測定できる NanoBiT バイオセンサーを構築した。このバイオセンサーは Gq タンパク質の遺伝子欠損 HEK293 細胞では GPCR リガンド刺激時の応答が消失したことから、Gq-PLCβ-IP3 経路を選択的に評価できることを検証した (図 3 C-E)。

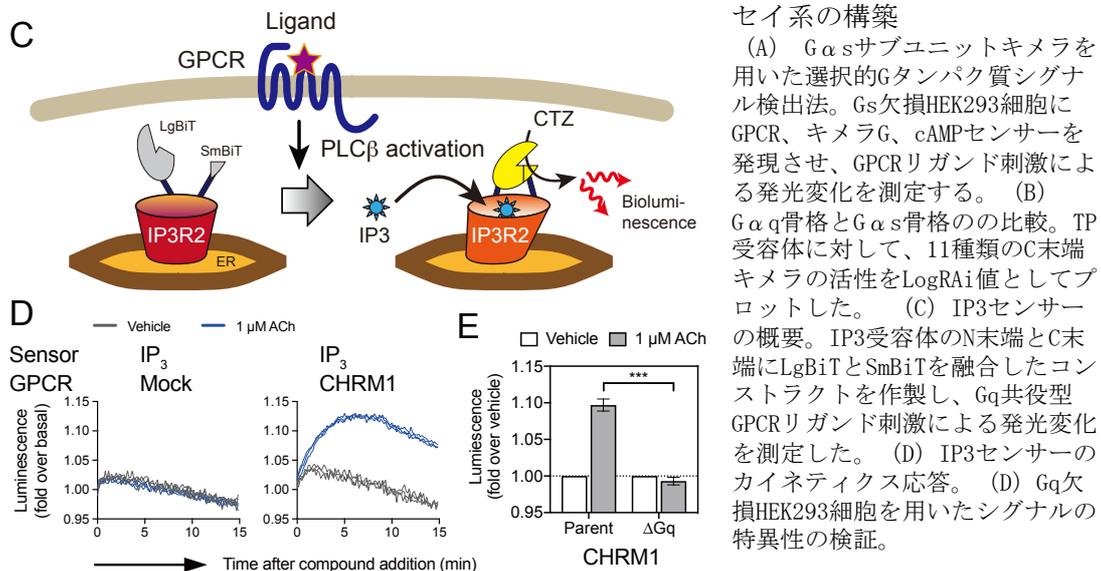
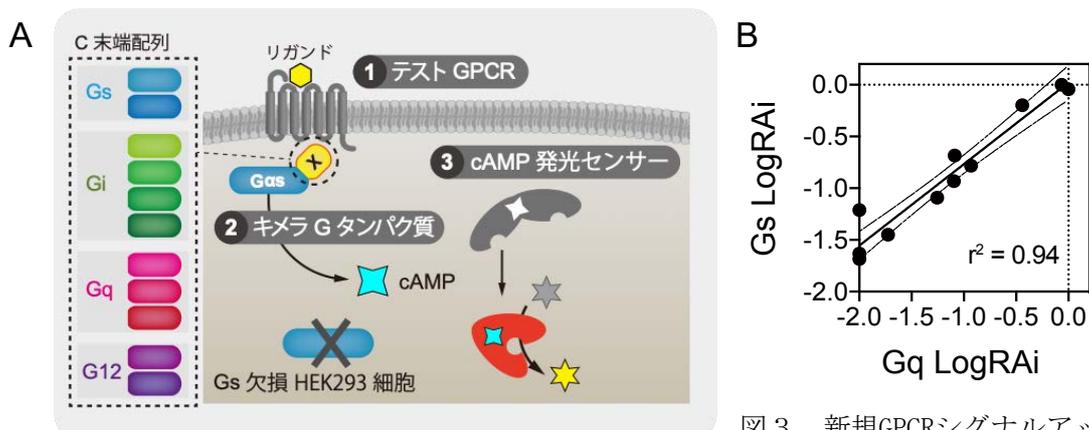
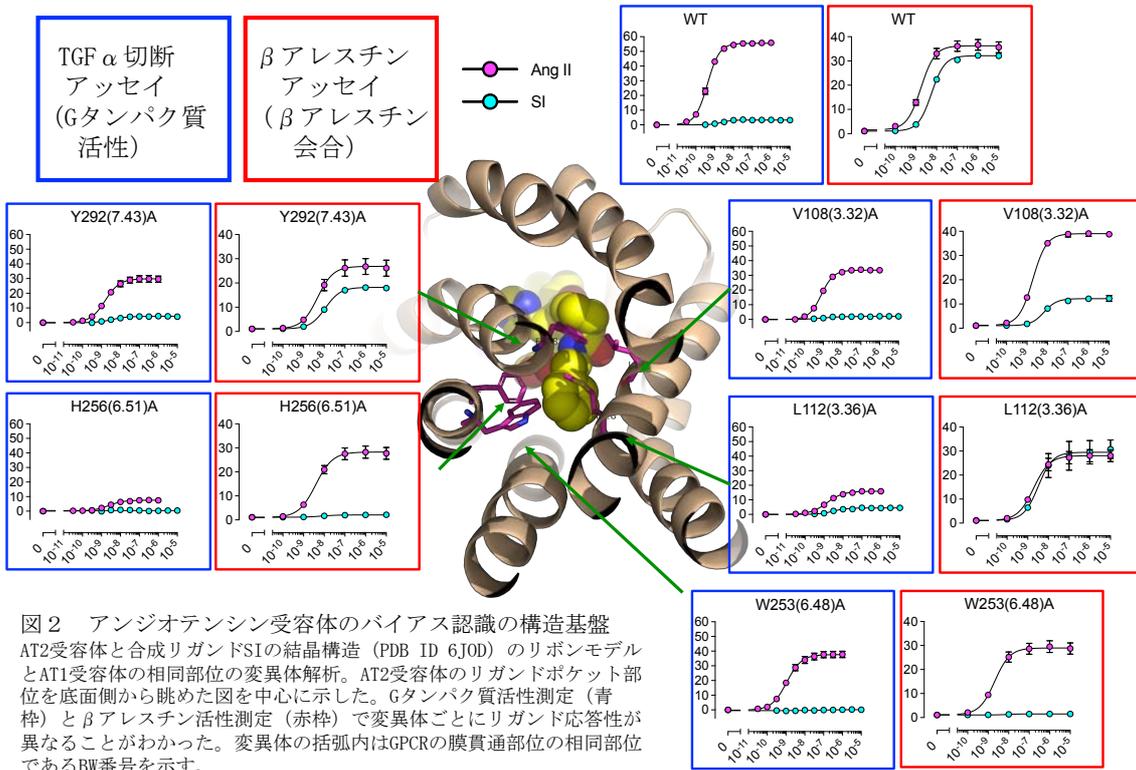


図3 新規GPCRシグナルアッセイ系の構築
 (A) $G\alpha_s$ サブユニットキメラを用いた選択的Gタンパク質シグナル検出法。Gs欠損HEK293細胞にGPCR、キメラG、cAMPセンサーを発現させ、GPCRリガンド刺激による発光変化を測定する。(B) $G\alpha_q$ 骨格と $G\alpha_s$ 骨格の比較。TP受容体に対して、11種類のC末端キメラの活性をLogRAi値としてプロットした。(C) IP3センサーの概要。IP3受容体のN末端とC末端にLgBiTとSmBiTを融合したコンストラクトを作製し、Gq共役型GPCRリガンド刺激による発光変化を測定した。(D) IP3センサーのカイネティクス応答。(E) Gq欠損HEK293細胞を用いたシグナルの特異性の検証。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 17件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mackenzie Amanda E., Quon Tezz, Lin Li Chiung, Hauser Alexander S., Jenkins Laura, Inoue Asuka, Tobin Andrew B., Gloriam David E., Hudson Brian D., Milligan Graeme	4. 巻 33
2. 論文標題 Receptor selectivity between the G proteins G ₁₂ and G ₁₃ is defined by a single leucine to isoleucine variation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5005 ~ 5017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201801956R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Wu Victoria, Yeerna Huwate, Nohata Nijiro, Chiou Joshua, Harismendy Olivier, Raimondi Francesco, Inoue Asuka, Russell Robert B., Tamayo Pablo, Gutkind J. Silvio	4. 巻 294
2. 論文標題 Illuminating the Onco-GPCRome: Novel G protein-coupled receptor-driven oncocrine networks and targets for cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11062 ~ 11086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.REV119.005601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hisano Yu, Kono Mari, Cartier Andreane, Engelbrecht Eric, Kano Kuniyuki, Kawakami Kouki, Xiong Yanbao, Piao Wenji, Galvani Sylvain, Yanagida Keisuke, Kuo Andrew, Ono Yuki, Ishida Satoru, Aoki Junken, Proia Richard L., Bromberg Jonathan S., Inoue Asuka, Hla Timothy	4. 巻 216
2. 論文標題 Lysolipid receptor cross-talk regulates lymphatic endothelial junctions in lymph nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1582 ~ 1598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20181895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okashah Najeh, Wan Qingwen, Ghosh Soumadwip, Sandhu Manbir, Inoue Asuka, Vaidehi Nagarajan, Lambert Nevin A.	4. 巻 116
2. 論文標題 Variable G protein determinants of GPCR coupling selectivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 12054 ~ 12059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1905993116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Hideaki E., Zhang Yan, Hu Hongli, Suomivuori Carl-Mikael, Kadji Francois Marie Ngako, Aoki Junken, Krishna Kumar Kaavya, Fonseca Rasmus, Hilger Daniel, Huang Weijiao, Latorraca Naomi R., Inoue Asuka, Dror Ron O., Kobilka Brian K., Skiniotis Georgios	4. 巻 572
2. 論文標題 Conformational transitions of a neurotensin receptor 1-Gi1 complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 80 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1337-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Bowin Carl-Fredrik, Inoue Asuka, Schulte Gunnar	4. 巻 294
2. 論文標題 WNT-3A-induced -catenin signaling does not require signaling through heterotrimeric G proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11677 ~ 11684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.AC119.009412	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagiri Chisae, Shihoya Wataru, Inoue Asuka, Kadji Francois Marie Ngako, Aoki Junken, Nureki Osamu	4. 巻 2
2. 論文標題 Crystal structure of human endothelin ETB receptor in complex with peptide inverse agonist IRL2500	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0482-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Singh Gurdeep, Inoue Asuka, Gutkind J Silvio, Russell Robert B, Raimondi Francesco	4. 巻 47
2. 論文標題 PRECOG: PREdicting COupling probabilities of G-protein coupled receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 W395 ~ W401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Asuka, Raimondi Francesco, Kadji Francois Marie Ngako, Singh Gurdeep, Kishi Takayuki, Uwamizu Akiharu, Ono Yuki, Shinjo Yuji, Ishida Satoru, Arang Nadia, Kawakami Kouki, Gutkind J. Silvio, Aoki Junken, Russell Robert B.	4. 巻 177
2. 論文標題 Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1933 ~ 1947.e25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.04.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Raimondi Francesco, Inoue Asuka, Kadji Francois M. N., Shuai Ni, Gonzalez Juan-Carlos, Singh Gurdeep, de la Vega Alicia Alonso, Sotillo Rocío, Fischer Bernd, Aoki Junken, Gutkind J. Silvio, Russell Robert B.	4. 巻 38
2. 論文標題 Rare, functional, somatic variants in gene families linked to cancer genes: GPCR signaling as a paradigm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6491 ~ 6506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0895-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Asada Hidetsugu, Inoue Asuka, Ngako Kadji Francois Marie, Hirata Kunio, Shiimura Yuki, Im Dohyun, Shimamura Tatsuro, Nomura Norimichi, Iwanari Hiroko, Hamakubo Takao, Kusano-Arai Osamu, Hisano Hiromi, Uemura Tomoko, Suno Chiyo, Aoki Junken, Iwata So	4. 巻 28
2. 論文標題 The Crystal Structure of Angiotensin II Type 2 Receptor with Endogenous Peptide Hormone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 418 ~ 425.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2019.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhao Peishen, Liang Yi-Lynn, Belousoff Matthew J., Deganutti Giuseppe, Fletcher Madeleine M., Willard Francis S., Bell Michael G., Christe Michael E., Sloop Kyle W., Inoue Asuka, Truong Tin T., Clydesdale Lachlan, Furness Sebastian G. B., Christopoulos Arthur, Wang Ming-Wei, et al.	4. 巻 577
2. 論文標題 Activation of the GLP-1 receptor by a non-peptidic agonist	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 432 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1902-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Huang Weijiao, Masureel Matthieu, Qu Qianhui, Janetzko John, Inoue Asuka, Kato Hideaki E., Robertson Michael J., Nguyen Khanh C., Glenn Jeffrey S., Skiniotis Georgios, Kobilka Brian K.	4. 巻 579
2. 論文標題 Structure of the neurotensin receptor 1 in complex with -arrestin 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 303 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-1953-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sayama Misa, Uwamizu Akiharu, Otani Yuko, Inoue Asuka, Aoki Junken, Sekijima Masakazu, Ohwada Tomohiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Membrane Phospholipid Analogues as Molecular Rulers to Probe the Position of the Hydrophobic Contact Point of Lysophospholipid Ligands on the Surface of G-Protein-Coupled Receptor during Membrane Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Kazuhiro, Shihoya Wataru, Nishizawa Tomohiro, Kadji Francois Marie Ngako, Aoki Junken, Inoue Asuka, Nureki Osamu	4. 巻 27
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the human PAC1 receptor coupled to an engineered heterotrimeric G protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 274 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-020-0386-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Milligan Graeme, Inoue Asuka	4. 巻 39
2. 論文標題 Genome Editing Provides New Insights into Receptor-Controlled Signalling Pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trends in Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 481 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tips.2018.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Gabe Maria Buur Nordskov, Sparre-Ulrich Alexander Hovard, Pedersen Mie Fabricius, Gasbjerg Laerke Smidt, Inoue Asuka, Brauner-Osborne Hans, Hartmann Bolette, Rosenkilde Mette Marie	4. 巻 150
2. 論文標題 Human GIP(3-30)NH 2 inhibits G protein-dependent as well as G protein-independent signaling and is selective for the GIP receptor with high-affinity binding to primate but not rodent GIP receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.01.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 O'Brien Shannon L., Johnstone Elizabeth K.M., Devost Dominic, Conroy Jacinta, Reichelt Melissa E., Purdue Brooke W., Ayoub Mohammed A., Kawai Tatsuo, Inoue Asuka, Eguchi Satoru, Hebert Terence E., Pflieger Kevin D.G., Thomas Walter G.	4. 巻 158
2. 論文標題 BRET-based assay to monitor EGFR transactivation by the AT1R reveals Gq/11 protein-independent activation and AT1R-EGFR complexes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 232 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.10.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimura Kanako Terakado, Asada Hidetsugu, Inoue Asuka, Kadji Francois Marie Ngako, Im Dohyun, Mori Chihiro, Arakawa Takatoshi, Hirata Kunio, Nomura Yayoi, Nomura Norimichi, Aoki Junken, Iwata So, Shimamura Tatsuro	4. 巻 26
2. 論文標題 Structures of the 5-HT2A receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-018-0180-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoare Bradley L., Bruell Shoni, Sethi Ashish, Gooley Paul R., Lew Michael J., Hossain Mohammed A., Inoue Asuka, Scott Daniel J., Bathgate Ross A.D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Multi-Component Mechanism of H2 Relaxin Binding to RXFP1 through NanoBRET Kinetic Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 93 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.12.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shihoya Wataru, Izume Tamaki, Inoue Asuka, Yamashita Keitaro, Kadji Francois Marie Ngako, Hirata Kunio, Aoki Junken, Nishizawa Tomohiro, Nureki Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Crystal structures of human ETB receptor provide mechanistic insight into receptor activation and partial activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07094-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Valkovic Adam L., Leckey Miranda B., Whitehead Alice R., Hossain Mohammed A., Inoue Asuka, Kocan Martina, Bathgate Ross A. D.	4. 巻 6
2. 論文標題 Real-time examination of cAMP activity at relaxin family peptide receptors using a BRET-based biosensor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jones Ben, Buenaventura Teresa, Kanda Nisha, Chabosseau Pauline, Owen Bryn M., Scott Rebecca, Goldin Robert, Angkathunyakul Napat, Correa Jr Ivan R., Bosco Domenico, Johnson Paul R., Piemonti Lorenzo, Marchetti Piero, Shapiro A. M. James, Cochran Blake J., Hanyaloglu Aylin C., Inoue Asuka, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeting GLP-1 receptor trafficking to improve agonist efficacy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03941-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gao Zhan-Guo, Inoue Asuka, Jacobson Kenneth A.	4. 巻 151
2. 論文標題 On the G protein-coupling selectivity of the native A 2B adenosine receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 201~213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2017.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 井上 飛鳥
2. 発表標題 GPCR配列にコードされるGタンパク質シグナル選択性の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Inoue
2. 発表標題 Decoding G-protein Coupling Selectivity with a Large Functional Dataset
3. 学会等名 GPCR Workshop 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Inoue
2. 発表標題 A crystal structure of the lysophospholipid receptor LPA6and insights into lipid ligand entry and a hereditary hair disease
3. 学会等名 International GPCR Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上飛鳥、Francois Marie Ngako Kadji、青木淳賢
2. 発表標題 スプリットルシフェラーゼを用いた三量体Gタンパク質活性化の検出法の確立とGPCR研究への応用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asuka Inoue, FMN Kadji, Junken Aoki
2. 発表標題 NanoBiT-based G protein sensors
3. 学会等名 GPCR Workshop 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上 飛鳥、Francois Marie Marie Kadji、川上 耕季、青木 淳賢
2. 発表標題 三量体Gタンパク質の活性化センサーの開発
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院薬学研究科分子細胞生化学分野 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seika/2020/index.html
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考