

2026年4月、女子栄養大学は共学化に伴い、日本栄養大学に校名変更いたしました。

報道機関各位

2026年10月19日

【研究論文採択報告】医薬品科学分野の国際学術誌「Pharmaceuticals」に掲載

GPCR における受容体－G タンパク質間の相互作用が 薬物結合を制御する仕組みを解明

～受容体の動的な構造変化に着目した疾患理解と創薬への新たな視点～

- 体内物質や薬（リガンド）の作用を受け取る「受容体」について、リガンドが結合する細胞外側だけでなく、細胞内側の状態も、リガンドの結合しやすさに影響することを解説しました。
- 受容体の細胞内側に生じた遺伝子変異が、離れた位置にある結合部分の性質を変化させ、病気につながる可能性を示しました。
- 受容体全体の立体構造や動きを捉えることが、病気の原因解明と、より選択性の高い新しい薬の開発につながる可能性を提案しました。

【研究概要】

日本栄養大学栄養学部 栗原由紀子教授らは、自身の最近の研究成果（J Clin Invest 133:e151536, 2023）をもとに、G タンパク質共役型受容体に関する最新の研究成果をまとめた総説論文を発表しました。私たちの体内では、ホルモンや神経伝達物質などの情報が細胞へ伝達されることにより、心拍、血圧、神経活動、代謝などのさまざまな生理機能が調節されています。その最初の情報を受け取るのが「受容体」と呼ばれる分子ですが、その中でも最も種類が多く一般的なのが G タンパク質共役型受容体（G protein-coupled receptors：GPCRs）です。

GPCR は細胞膜上に存在し、細胞外から到達したリガンドを認識することで、細胞内へ情報を伝達します。GPCR は、血圧調節や痛みの感知、気分の調節など、生理機能の調節に広く関与しており、現在使用されている医薬品の約 1/3 は GPCR を標的としています。

一般的には、リガンドが受容体の細胞外側に結合すると受容体の立体的な形が変わり、その変化が細胞内側へ伝わって G タンパク質を活性化すると説明されます。しかし近年の研究から、受容体の内側で結合する G タンパク質が、逆に受容体の形を変え、リガンドの結合しやすさを調節していることが明らかになってきました。本総説は、この新しい考え方を「受容体・薬・G タンパク質のアンサンブル」として捉え直し、病気の発症メカニズムや新しい創薬戦略との関係について分かりやすく整理したものです。

【研究内容】

●細胞内側の変化が、細胞外側のリガンド結合に影響する

本研究で特に重要な概念の一つが、リバース・アロステリーです。従来、GPCR による情報伝達は、リガンドが受容体に結合することで受容体が活性化し、その後 G タンパク質へ情報が伝達されるという一方向の過程として理解されることが多くありました。一方、近年の研究から、GPCR は単一の構造を保持する静的な分子ではなく、複数の立体構造の間を絶えず行き来する動的な分子であることが明らかになっ

ており、リガンドの結合や G タンパク質との相互作用によって、これらの構造状態の存在割合や相互変換が変化します。

GPCR では、リガンドが結合する部位は主として細胞外側に位置する一方、G タンパク質は受容体の細胞内側に結合します。これらは受容体の異なる領域に位置していますが、受容体内部の構造変化や動態を介して相互に連結されています。そのため、細胞内側で G タンパク質が GPCR に結合すると、受容体全体の構造や動態が変化し、結果として細胞外側に存在するリガンド結合部位の形状や性質にも影響が及ぶ場合（リバース・アロステリー）があります。すなわち、GPCR では、

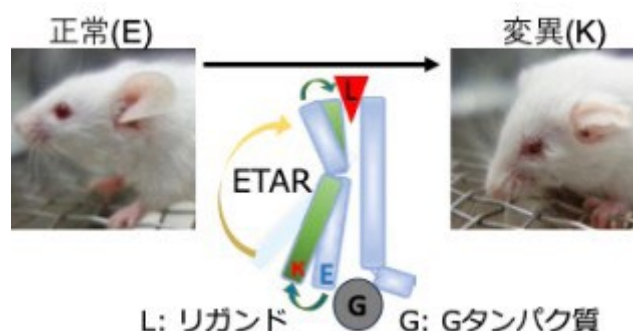
リガンド → 受容体 → G タンパク質 という一方向の情報伝達だけではなく、
リガンド ⇄ 受容体 ⇄ G タンパク質 という双方向のコミュニケーションが、

起こっていると考えられます。このような受容体内部の長距離にわたる情報伝達機構を理解することは、GPCR の薬理学的機能を分子レベルで理解する上で重要です。

●疾患関連変異によってリガンド認識が変化する可能性

このような GPCR 内部の長距離にわたるアロステリックな相互作用は、疾患の理解にも重要な意味を持ちます。エンドセリン A 受容体 (ETAR) では、リガンド結合部位から離れた位置に存在するアミノ酸変異が、受容体のリガンド認識やシグナル伝達に影響を及ぼし、形態を変化させます(栗原ら 2023 JCI)。

このような知見は、疾患関連変異の作用機序を理解する際に、変異が存在する局所的な構造だけでなく、**受容体全体に広がる構造的・動的ネットワークを考慮する必要があります**ことを示しています。



●受容体の「状態」を制御する新たな創薬戦略

GPCR の構造と動態に関する理解の進展は、今後の創薬研究にも新たな可能性をもたらします。従来の創薬では、薬物が受容体のどの部位に結合するか、また、その結合がどの程度強いのかという点が重要な指標となってきました。

これに対して、本総説では、「どこに結合するか」だけでなく、「受容体をどのような状態へ導くか」という視点の重要性を示しています。例えば、正のアロステリック調節物質 (PAM) は、受容体と内在性リガンド、G タンパク質からなる複合体を安定化することで、内在性リガンドの作用を増強する可能性があります。このような受容体の構造状態や動態を標的とする創薬戦略は、従来のリガンド結合部位を標的とする方法を補完し、**受容体サブタイプ選択性やシグナル経路選択性の向上など、より精緻な薬理作用の理解と創薬デザインの実現につながる可能性**があります。

【用語解説】

G タンパク質共役型受容体

細胞の表面に存在し、ホルモンや神経伝達物質などの情報を細胞内へ伝えるタンパク質です。英語の G protein-coupled receptors から「GPCR」と呼ばれます。多くの医薬品が GPCR を標的としています。

G タンパク質

受容体の細胞内側に結合し、受容体が受け取った情報を細胞内へ伝えるタンパク質です。本論文では、G タンパク質が情報を受け取るだけでなく、受容体の形を内側から変化させる存在としても捉えられています。

リガンド

受容体に結合する物質の総称です。体内でつくられるホルモンや神経伝達物質のほか、薬もリガンドに含まれます。

アロステリー

タンパク質のある場所に生じた変化が、離れた別の場所の形や働きに影響を与える仕組みです。本論文では、受容体の細胞内側の変化が、細胞外側にある薬や体内物質の結合部分へ伝わる現象が中心となっています。

エンドセリン A 受容体

もともと血管収縮作用を持つペプチドとして発見されたエンドセリンの受容体で、GPCR の一つです。リガンドのエンドセリンや受容体の ETAR の欠損や変異、すなわち、エンドセリンシグナルの異常でヒト・マウスで顎顔面の形態異常が起こります。

【論文情報】

タイトル：G Protein-Mediated Allosteric Modulation of Ligand Binding in Class A GPCRs: Receptor-Ligand-Transducer Ensembles in Disease and Drug Discovery

著者：栗原由紀子、栗原裕基

掲載誌：Pharmaceuticals 2026, 19, 1312（2026 年 8 月 20 日公開）

DOI：10.3390/ph19081312

【研究者連絡先】

日本栄養大学 教授 栗原由紀子

〒350-0288 埼玉県坂戸市千代田 3-9-21

TEL：049-282-3702 MAIL：kurihara.yukiko@eiyo.ac.jp

【お問い合わせ先】

学校法人香川栄養学園 日本栄養大学 広報部 学園広報課

〒170-0003 東京都豊島区駒込 3-24-3

TEL：03-3915-3668 MAIL：gkoho@eiyo.ac.jp