

【目的】 アドレナリンは闘争・逃走反応を引き起こすホルモンで、心血管系に大きく作用する。アドレナリンはアドレナリン受容体 (AR) に結合して働く。この受容体は α AR と β AR に分かれ、 β AR はさらに3つのサブタイプがある。これらは心臓や平滑筋など異なる生理的役割を担っている。 β 3AR は脂肪組織の脂肪分解や膀胱の平滑筋の弛緩に関与し、肥満や糖尿病との関連もあるが、種差があるため肥満や糖尿病の治療薬としては承認されていない。しかし、選択的 β 3AR アゴニストは過活動膀胱の治療薬として研究されている。ミラベグロンは過活動膀胱の治療薬として初めて承認された β 3AR アゴニストで、副作用が少ない。ピベグロンも日本で過活動膀胱の治療薬として承認され、過敏性腸症候群の第2相試験中である。しかし、これらの薬剤は臨床用量で β 1AR も刺激するため、心拍数や血圧の上昇を伴う副作用があり、 β 3AR の選択性を向上させる余地がある。最近の β AR の構造解析の進展により、 β AR の薬理学と活性化機構が明らかになっている。しかし、 β 3AR の構造情報がなく、その選択性のメカニズムはほとんど分かっていない。本研究では、ミラベグロンによって活性化された β 3AR とヘテロ三量体Gsタンパク質との複合体のクライオ電子顕微鏡構造を決定し、その結合特性や活性化、選択性の構造的基盤を報告する。こうした構造情報は、新たな治療薬開発に役立つ情報を提供する。

【方法】 クライオ電子顕微鏡法を用いて、ミラベグロン結合型の β 3AR-Gs複合体構造を決定した。

【結果】 β 3AR はクラスA GPCR の典型的な構造を持ち、ミラベグロンは細胞外側の結合ポケットに結合していた。ミラベグロンの結合部位は内在性リガンドが結合するオルソステリックサイトと、細胞外入口付近のエキソサイトの2つの領域に分けることができる。オルソステリックサイトでは、ミラベグロンはAsp3.32 およびAsn7.39 という残基と水素結合を形成し、他の β AR リガンドと同様の結合様式を示していた。一方で、Ser5.42 やSer5.46 との水素結合は観察されず、オルソステリックサイトでのミラベグロンの結合は比較的弱いことが明らかになった。エキソサイトでは、ミラベグロンは細胞外ループ2、3、および膜貫通ヘリックス7といった部分と相互作用していた。これらの相互作用がオルソステリックサイトでの弱い結合を補完し、ミラベグロンが β 3AR に対して高い結合能を示すことが明らかになった。これらの残基は β ARs サブタイプ間で保存性が低く、 β 3AR 選択的なミラベグロンの結合に関与していると考えられる。

β 3AR-Gs タンパク質複合体構造

