

PRESS RELEASE

配信先：大学記者会（東京大学） 文部科学記者会 科学記者会 宮城県政記者会 東北電力記者クラブ

2025年3月25日

東京大学

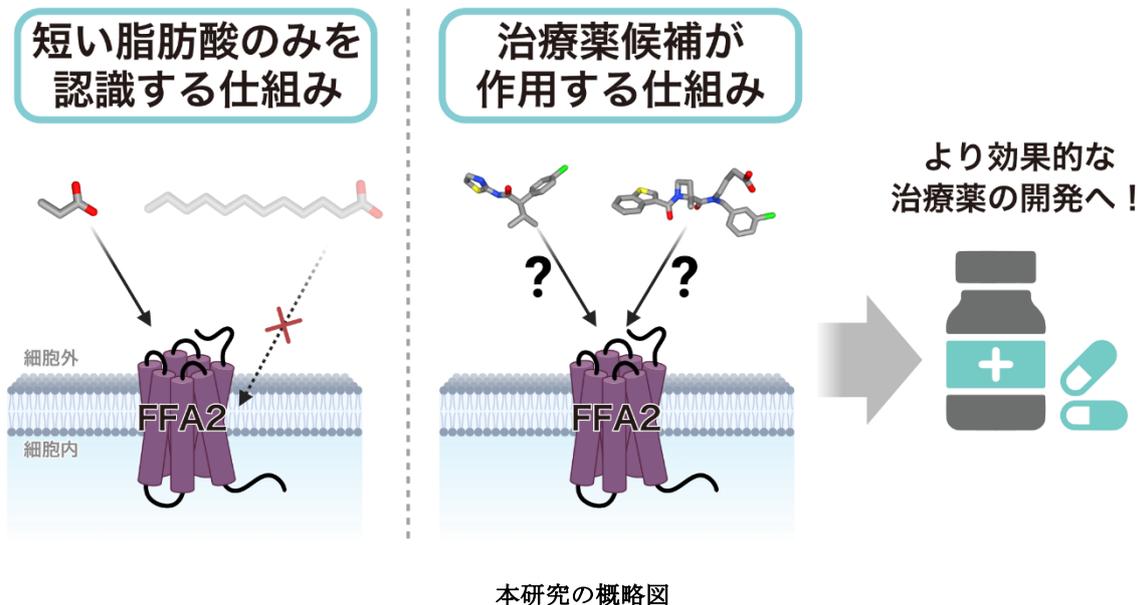
東北大学

受容体のオンオフを制御する新たな仕組み

——立体構造解析から明らかになった脂肪酸の長さを認識する受容体の構造基盤と開発薬が作用するユニークな機序——

発表のポイント

- ◆ 私たちの健康に重要な働きを持つ短鎖脂肪酸受容体（FFA2）について、クライオ電子顕微鏡を用いて、作動薬と遮断薬がそれぞれ結合した FFA2 の立体構造を解明しました。
- ◆ FFA2 が短い脂肪酸のみを選択的に認識する仕組みを突き止めるとともに、FFA2 を標的とする開発薬が予想外の部位に結合して FFA2 の機能を制御する新たなメカニズムを発見しました。
- ◆ この研究成果は、生活習慣病や炎症性腸疾患に対する、より有効性の高い新規治療薬の開発につながることを期待されます。



概要

私たちの健康維持に重要な働きを担う短鎖脂肪酸（注 1）は、食物繊維が腸内細菌によって分解されることで作られる物質です。この短鎖脂肪酸は、私たちの腸や脂肪組織、膵臓、免疫細胞の細胞膜上に存在する短鎖脂肪酸受容体（FFA2）（注 2）を介して、代謝や免疫の制御など、様々な生理作用を引き起こします。近年、FFA2 は生活習慣病や炎症性腸疾患（注 3）の治療標的として大きな注目を集めており、すでに複数の治療薬候補化合物が開発され、一部は臨床試

験にも進んでいます。しかし、FFA2 がどのように短鎖脂肪酸を選択的に認識し、また FFA2 を標的とするこれら開発薬がどのようにその機能を制御するのかは不明でした。

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻（東京大学先端科学技術研究センター兼任）の九川真衣大学院生、東京大学先端科学技術研究センターの川上耕季東京大学特別研究員、同（大学院理学系研究科生物科学専攻兼任）加藤英明教授、東北大学大学院薬学研究科の木瀬亮次特任助教、井上飛鳥教授（京都大学大学院薬学研究科兼任）らの研究グループは、クライオ電子顕微鏡（注 4）を用いて、作動薬（注 5）が結合した活性化型 FFA2 と、遮断薬（注 6）が結合した不活性化型 FFA2 の 2 種類の立体構造を決定することに成功しました。得られた構造を精査したところ、FFA2 を標的とする開発薬である作動薬 4-CMTB と遮断薬 GLPG0974 が、これまで予想されていた場所とは異なる位置に結合することを見出しました。さらに、分子動力学シミュレーション（注 7）や機能解析実験を用いることで、FFA2 が短鎖脂肪酸を選択的に認識する仕組みを解明するとともに、新しい作動・遮断機構によって FFA2 の機能を制御することを明らかにしました。

本研究成果は、FFA2 を標的とするより効果的な治療薬の設計につながり、生活習慣病や炎症性腸疾患の新しい治療薬開発を加速させることが期待されます。さらに、本研究で得られた作動薬・遮断薬の作用機構の情報は、FFA2 以外の他の受容体に対する薬剤開発へ応用できる可能性があり、今後、様々な疾患に対する革新的な治療薬の開発が進むことが期待されます。

本研究成果は、2025 年 3 月 26 日（英国標準時）に英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

発表内容

〈研究の背景〉

脂質は、私たちの体においてエネルギー源や細胞膜の構成成分としての役割を担うだけでなく、細胞に様々な指令を伝えるシグナル分子としても機能します。特に、細胞膜上に存在する G タンパク質共役受容体（GPCR）（注 8）と呼ばれるタンパク質ファミリーは、多様な脂質を認識し、細胞内の三量体 G タンパク質（注 9）を介して細胞の機能を調節しています。ヒトには約 40 種類の脂質受容体が存在し、骨や血管の形成・発達から疼痛の制御、免疫調節、脳機能調節、代謝調節に至るまで、多岐に渡る生理機能に関わっています。

これらの脂質受容体の中でも、とりわけ遊離脂肪酸受容体（FFAR）は特徴的な脂質受容体です。ヒトには 4 種類の FFAR（FFA1-FFA4）が存在し、それぞれ異なる長さの遊離脂肪酸を認識します。例えば、FFA1 と FFA4 は長鎖脂肪酸（注 10）を、FFA2 と FFA3 は短鎖脂肪酸を主に感知します。一方、どのような受容体の構造基盤により脂肪酸鎖長の違いを見分けることができるのか、これまで不明でした。

4 種類の FFAR の中でも FFA2 は、腸内細菌が作り出す短鎖脂肪酸を認識して、免疫機能や代謝機能の調節を行うことから、炎症性腸疾患や生活習慣病の治療標的として注目を集めています。すでに複数の治療薬候補化合物が開発されており、炎症性腸疾患の開発薬として過去に臨床試験が行われている遮断薬 GLPG0974（注 11）は、その代表例です。GLPG0974 は FFA2 の機能を抑制する効果を持つことが報告されていますが、その詳細なメカニズムは不明でした。また、

作動薬 4-CMTB (注 12) は、短鎖脂肪酸とは異なるメカニズムで FFA2 を活性化することが報告されているものの、具体的にどのようにして FFA2 を活性化するのは全く明らかにされていませんでした。

〈研究の内容〉

本研究グループは、クライオ電子顕微鏡を用いて、FFA2 を活性化する 2 つの作動薬 (TUG-1375 と 4-CMTB) が結合した活性化型 FFA2 (細胞内側に三量体 G タンパク質が結合した状態) と、遮断薬 GLPG0974 が結合した不活性化型 FFA2 の計 2 種類の立体構造を、それぞれ 3.19 Å、3.36 Å の分解能で決定することに成功しました (図 1)。得られた立体構造をもとに、分子動力学シミュレーションや機能解析実験を行うことで、FFA2 が短鎖脂肪酸を選択的に認識する仕組みや、FFA2 を標的とする化合物が FFA2 の機能をどのように制御しているかを調べました。

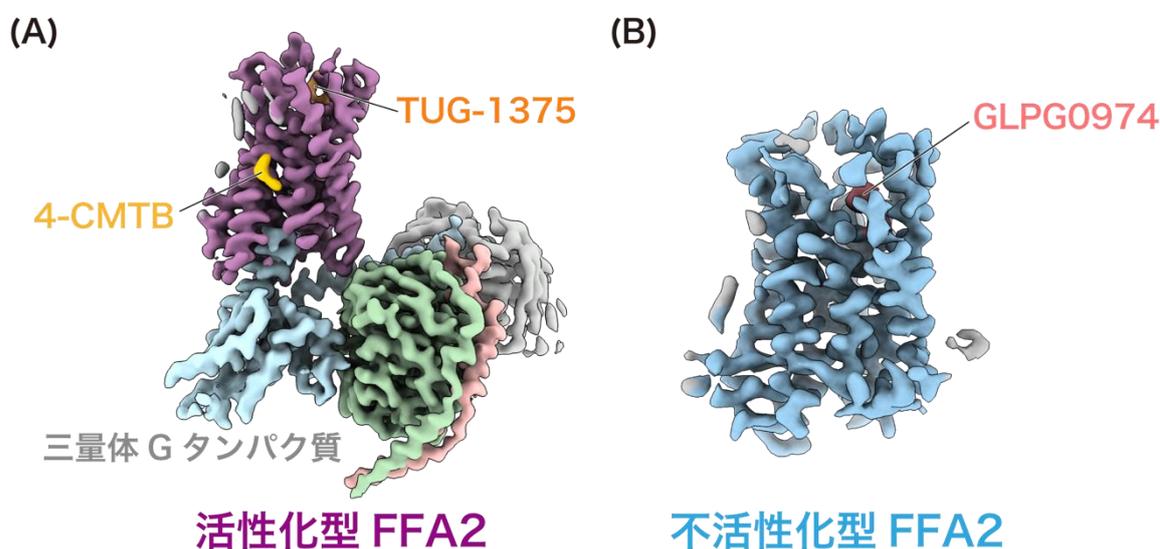


図 1: 活性化型 FFA2 および不活性化型 FFA2 のクライオ電子顕微鏡マップ

- (A) 作動薬 TUG-1375 と 4-CMTB が結合した活性化型 FFA2 (細胞内側に三量体 G タンパク質が結合した状態)
(B) 遮断薬 GLPG0974 が結合した不活性化型 FFA2 のクライオ電子顕微鏡マップ

まず、FFA2 が短鎖脂肪酸を選択的に認識するメカニズムを解明するために、FFA2 の立体構造と既報の長鎖脂肪酸受容体 (FFA1) の立体構造を比較しました。その結果、FFA2 は入口が細胞外側に向かって開いた短鎖脂肪酸の結合ポケットを持つ一方、FFA1 は入口が細胞膜に向かって開いた長鎖脂肪酸の結合ポケットを持つことがわかりました (図 2A)。この構造の違いから、FFA2 は水溶性の高い短鎖脂肪酸を効率よく認識できる一方、脂溶性の高い長鎖脂肪酸は認識できないのではないかと考えました。

この仮説を検証するために、本研究グループは FFA2 の特定のアミノ酸を別のアミノ酸に置き換えることで、FFA2 に対して細胞膜に向かって開いた入口を人工的に作り出しました。その結果、細胞膜に向かって開いた入口を持つように改変した FFA2 は、本来は認識できないはずの長鎖脂肪酸も認識できるようになりました (図 2B)。この実験結果は、FFA2 と FFA1 が遊離脂肪酸の入口の位置の違いによって、短鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸をそれぞれ選択的に認識することを裏付けました。

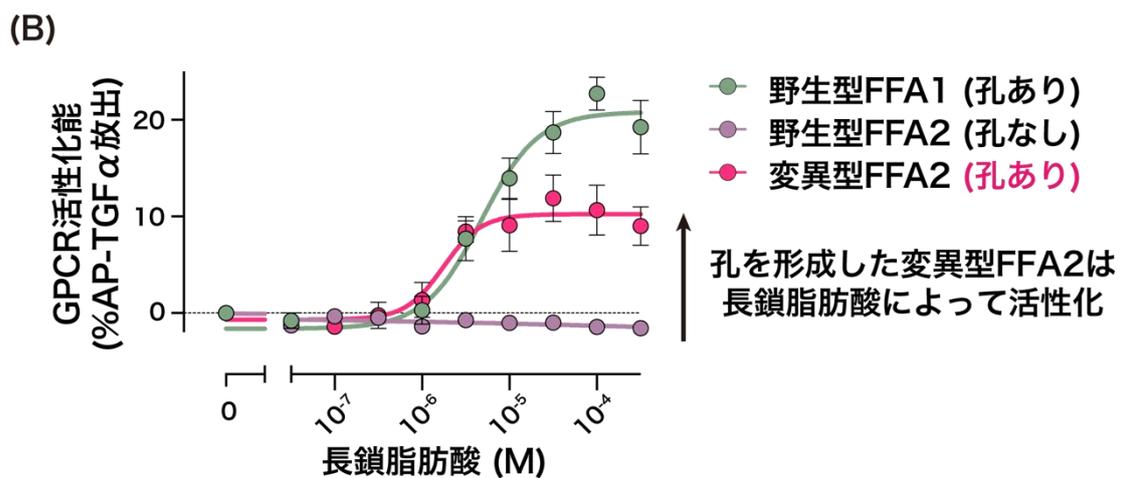
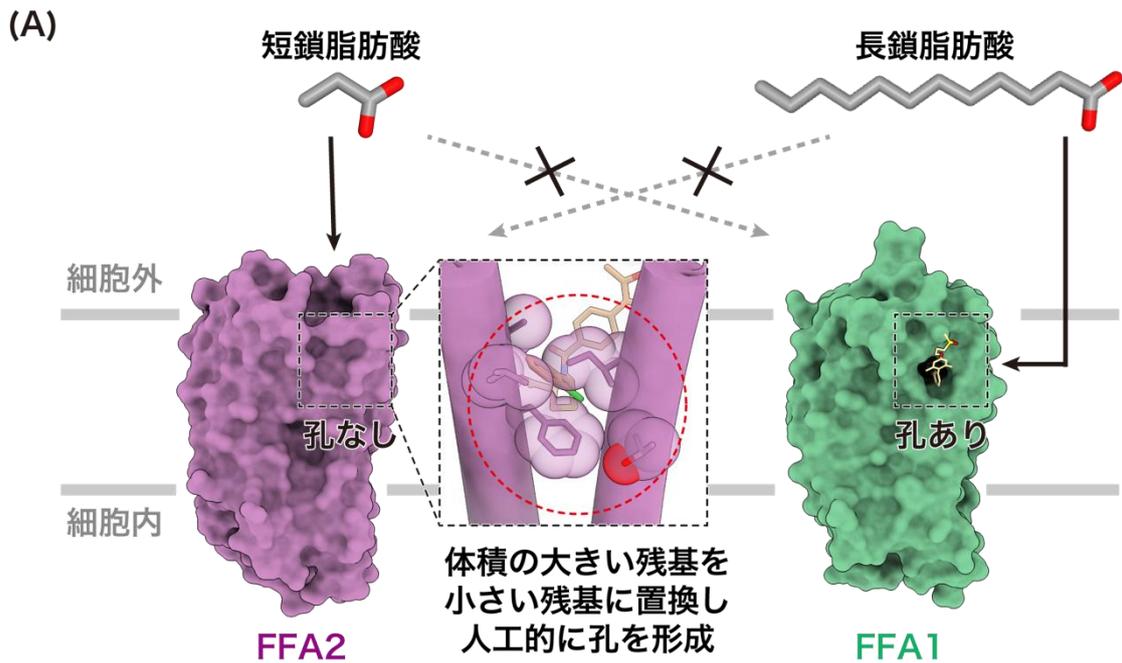


図2: FFA2 が短鎖脂肪酸を選択的に認識するメカニズム

(A) FFA2 と FFA1 (PDB ID: 8EJC) のサーフェスマデルの比較 (B) 長鎖脂肪酸による GPCR 活性化能の評価

次に、遮断薬 GLPG0974 の作用メカニズムを理解するために、活性化型 FFA2 と GLPG0974 が結合した不活性化型 FFA2 の立体構造を比較したところ、予想外の発見がありました。これまで GLPG0974 は、短鎖脂肪酸と同じ場所に結合することで短鎖脂肪酸の結合を競合的に阻害すると考えられてきたのに対し、実際には、GLPG0974 は短鎖脂肪酸の結合部位の隣に位置する新規の部位に結合していることが判明しました (図 3A)。さらに、GLPG0974 がこの部位に結合することで特定のアミノ酸残基 (Y90) が“レバー”のように動かされ、これによって短鎖脂肪酸の結合部位の形を歪め、短鎖脂肪酸の結合を間接的に阻害するという、これまでに GPCR 阻害剤として知られていないメカニズムによって FFA2 の機能を抑制することが初めて明らかになりました (図 3B)。

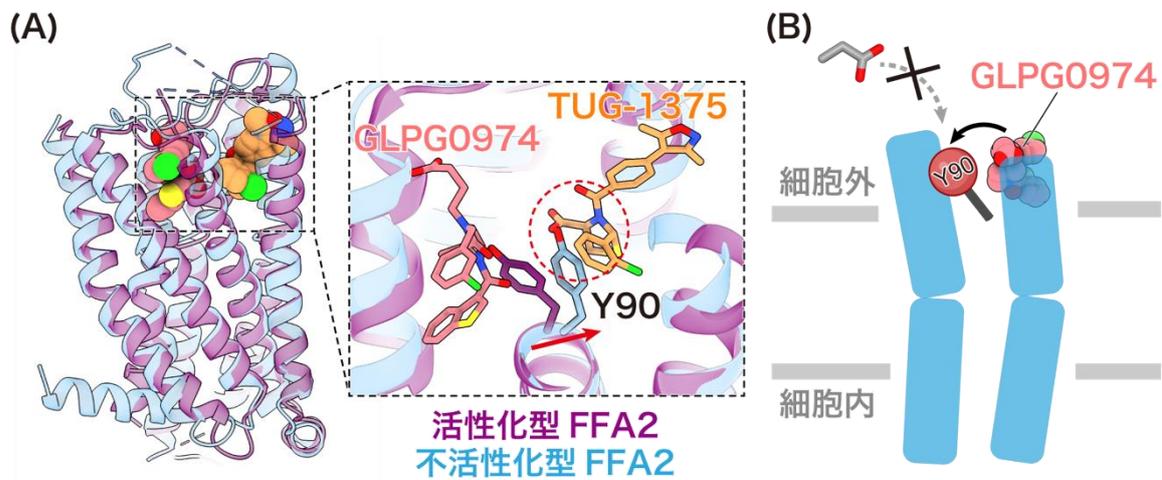


図 3: GLPG0974 が FFA2 の機能を抑制するメカニズム

(A) 活性化型 FFA2 と不活性化型 FFA2 の重ね合わせ図 (B) GLPG0974 の不活性化メカニズムの模式図

最後に、作動薬 4-CMTB がどのように FFA2 を活性化するかを調べるために、4-CMTB が結合した活性化型 FFA2 と不活性化型 FFA2 の立体構造を比較しました。FFA2 を含む GPCR ファミリーは、活性化する際に 6 番目と 7 番目の膜貫通ヘリックス (TM) が大きな構造変化を起こすことが知られていますが、驚くべきことに、4-CMTB はまさにこの 2 つのヘリックスの間の外側表面という、予想外の場所に結合することが判明しました (図 4A)。通常、作動薬が結合していない FFA2 は活性化状態と不活性化状態の間を行き来しますが、4-CMTB は受容体が一時的に活性化状態をとった時にのみ結合し、その状態を安定化するという、これまでに報告のない巧妙なメカニズムによって作用することが初めて明らかになりました (図 4B)。

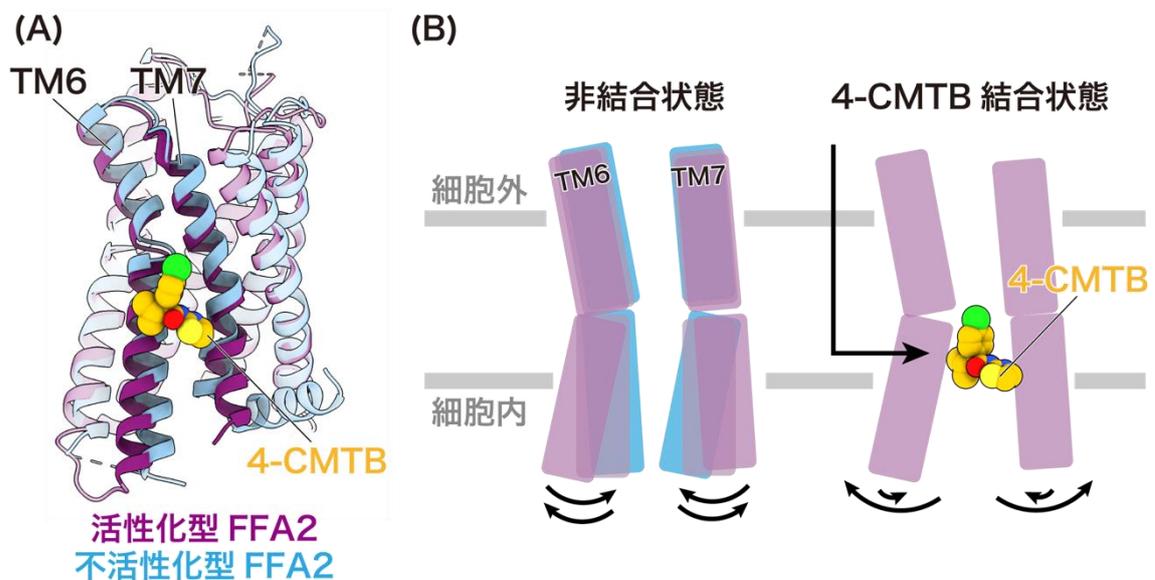


図 4: 4-CMTB が FFA2 を活性化するメカニズム

(A) 活性化型 FFA2 と不活性化型 FFA2 の重ね合わせ図 (B) 4-CMTB による活性化メカニズムの模式図

〈今後の展望〉

本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いて、FFA2 の立体構造を活性化型と不活性化型の両方で決定することに成功しました。その結果、FFA2 が巧妙な仕組みによって短鎖脂肪酸を選択的に認識することや、FFA2 を標的とする開発薬である遮断薬 GLPG0974 と作動薬 4-CMTB がこれまでに報告のない新しい仕組みで FFA2 の機能を制御することを明らかにすることができました。

本研究成果は、FFA2 を標的とするより効果的な治療薬の開発において重要な手がかりとなり、炎症性腸疾患や生活習慣病の新しい治療薬開発を加速させることが期待されます。さらに、本研究で得られた知見は、FFA2 以外の他の受容体に対する薬剤開発にも応用できる可能性があります。今後、様々な疾患に対する革新的な治療薬の開発が一層進展することが期待されます。

〈研究者からのコメント〉



「FFA2 は代謝・免疫機能を制御する重要な膜受容体であり、最近では腸内細菌叢—宿主間のコミュニケーションにおける玄関口としても注目を集めています。今回我々が明らかにした FFA2 によるリガンド認識機構やリガンドによる FFA2 の活性制御機構は、従来の活性制御機構とは異なるユニークなものであり、この知見を利用することで今後 FFA2 や類似の膜受容体を標的とした創薬が加速すると期待されます。(東京大学先端科学技術研究センター 加藤英明教授)

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

加藤 英明 教授

兼：同大学大学院理学系研究科 教授

川上 耕季 東京大学特別研究員（日本学術振興会特別研究員-P D）

石北 央 教授

兼：同大学大学院工学系研究科 教授

大学院工学系研究科

辻村 真樹 博士課程（日本学術振興会特別研究員）

大学院理学系研究科

九川 真衣 博士課程

東北大学

大学院薬学研究科

井上 飛鳥 教授

兼：京都大学大学院薬学研究科 教授

木瀬 亮次 特任助教

Stanford 大学

Department of Computer Science

Ron Dror Professor

Carl-Mikael Suomivuori Senior Scientist

論文情報

雑誌名 : Nature Communications

題名 : Structural insights into lipid chain-length selectivity and allosteric regulation of FFA2

著者名 : Mai Kugawa, Kouki Kawakami, Ryoji Kise, Carl-Mikael Suomivuori, Masaki Tsujimura, Kazuhiro Kobayashi, Asato Kojima, Wakana J. Inoue, Masahiro Fukuda, Toshiki E. Matsui, Ayami Fukunaga, Junki Koyanagi, Suhyang Kim, Hisako Ikeda, Keitaro Yamashita, Keisuke Saito, Hiroshi Ishikita, Ron O. Dror, Asuka Inoue* & Hideaki E. Kato*

DOI: 10.1038/s41467-025-57983-4

注意事項（解禁情報）

日本時間 3 月 26 日 19 時（英国夏時間：26 日午前 10 時）以前の公表は禁じられています。

研究助成

本研究は、「Interdisciplinary Computational Science Program in CCS」、「JSPS KAKENHI（課題番号：JP23KJ0363, JP24K18286, JP22KJ1109, JP23H04963, JP24K01986, JP23H02444, JP21H04791, JP21H05113, JP21H05037, JP21H04791, JP21H05142）」、「JST SPRING（課題番号：246100000199）」、「JST FOREST（課題番号：JPMJFR215T, JPMJFR204S）」、「JST CREST（課題番号：JPMJCR21P3, JPMJCR23B1）」、「JST moonshot R&D（課題番号：JPMJMS2023）」、「AMED（課題番号：JP22ama121038, JP22zf0127007, 24bm1123057h0001）」、「the Human Frontier Science Program (HFSP)（課題番号：LT000916/2018-L, RGP019/2024）」、「National Institutes of Health (NIH)（課題番号：R01GM127359）」、「千里ライフサイエンス振興財団」、「上原記念生命科学財団」の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）短鎖脂肪酸

2-6 個の炭素からなる脂肪酸。腸内細菌が食物繊維を分解する過程で産生される。酪酸、プロピオン酸、酢酸などが代表的な短鎖脂肪酸である。

（注 2）短鎖脂肪酸受容体（FFA2）

腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸を認識する受容体の一つ。腸管上皮細胞、免疫細胞、脂肪細胞、膵臓β細胞など、様々な組織に発現しており、免疫系の制御や代謝の調節に重要な役割を果たしている。

（注 3）炎症性腸疾患

腸に炎症を起こす病気の総称。主な症状として腹痛や下痢が見られ、潰瘍性大腸炎やクローン病がこれに含まれる。

（注 4）クライオ電子顕微鏡

2017年にノーベル化学賞を受賞した技術。極低温環境でタンパク質試料に電子線を照射し、その投影像から立体構造を計算して求める手法。この手法によって、タンパク質の構造解析にかかる時間が大幅に短縮され注目を集めている。

(注5) 作動薬

受容体に結合してその機能を活性化する物質。私たちの体の中には様々な受容体が存在しており、それらの機能を活性化する作動薬は多くの病気の治療薬として使われている。

(注6) 遮断薬

受容体に結合してその機能を抑制する物質。受容体の働きが過剰な場合に、その機能を抑制するために治療薬として使用される。

(注7) 分子動力学シミュレーション

コンピュータを使って原子レベルでの分子の動きを再現・解析する手法。実験では直接観察することが難しい、タンパク質の動的な振る舞いを理解することができる。

(注8) Gタンパク質共役受容体 (GPCR)

細胞膜を7回貫通する構造を持つ受容体タンパク質。ホルモンや神経伝達物質など、様々な生理活性物質の信号を細胞内に伝える。ヒトでは約800種類のGPCRが存在し、現在使用されている医薬品の約3分の1がGPCRを標的としている。

(注9) 三量体Gタンパク質

3つのサブユニットからなるタンパク質で、活性化した受容体と結合して情報を細胞内に伝える働きを持つ。細胞の機能を適切に制御するために重要な役割を果たしている。

(注10) 長鎖脂肪酸

14個以上の炭素からなる脂肪酸。動物性脂肪や植物油に多く含まれる。パルミチン酸やオレイン酸などが代表的な長鎖脂肪酸である。

(注11) GLPG0974

炎症性腸疾患の治療薬候補として開発された化合物。FFA2の機能を抑制することで、過剰な炎症反応を抑える効果が期待される。

(注12) 4-CMTB

FFA2を活性化する効果を持つ化合物。基礎研究において、FFA2の機能を研究するためのツールとして広く使用されている。

問合せ先

(研究内容に関する問合せ)

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[at]g.ecc.u-tokyo.ac.jp

東北大学大学院薬学研究科
教授 井上 飛鳥 (いのうえ あすか)
Tel : 022-795-6861
E-mail : iaska[at]tohoku.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

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