



花粉症・アレルギーの発症因子の 立体構造を世界で初めて解明

～副作用を抑えた治療薬の設計が可能に～

平成 23 年 6 月 23 日

九州大学大学院薬学研究院蛋白質創薬学分野の白石充典助教、京都大学医学研究科の岩田想教授、島村達郎特定講師、小林拓也講師、米国スクリプス研究所レイモンド・ステューブンス教授らの研究グループは、花粉症などアレルギー症状の薬の標的である「ヒスタミン H1 受容体 (H1R)」の立体構造を X 線結晶構造解析により解明しました。

花粉症を初めとするアレルギー症状が起こるメカニズムは複雑ですが、花粉などのアレルギーによる刺激で、体内のヒスタミン等の炎症物質が放出され、それらが受容体と呼ばれる膜蛋白質 (G 蛋白質共役型受容体 (GPCR)) に結合することで引き起こされます。花粉症の薬として用いられている抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンが受容体 H1R に結合するのをブロックすることで、花粉症の症状を抑えます。しかし抗ヒスタミン薬は、H1R 以外の受容体に結合したり、中枢神経に入り込むことで眠気や口渇、不整脈等の副作用を引き起こす場合があります。そのため、副作用を抑えたより効果的な抗ヒスタミン薬の開発に向けて、H1R の立体構造の解明が有効な手段として期待されていました。

本研究では、H1R の立体構造を世界で初めて明らかにしました。本研究により、分子レベルでの薬の標的の「形」が明らかになったことで、今後、その立体構造情報を基に、より効果的で副作用の少ない花粉症・アレルギー疾患の治療薬の探索・設計が可能となるものと期待されます。

この研究は、戦略的創造研究推進事業 ERATO 岩田ヒト膜受容体構造プロジェクト (研究総括：岩田想 京都大学教授) のもとで行われました。

この研究成果は、国際科学誌「Nature」に 2011 年 6 月 22 日付けオンライン版で発表されました。

論文名

"Structure of the human histamine H(1) receptor complex with doxepin."

Shimamura T*, Shiroishi M*, Weyand S, Tsujimoto H, Winter G, Katriitch V, Abagyan R, Cherezov V, Liu W, Han GW, Kobayashi T, Stevens RC, Iwata S. *These authors contributed equally to this work., *Nature*. 2011, in press

お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院蛋白質創薬学分野助教 白石充典

電話：092-642-6664

メールアドレス：shiroish@phar.kyushu-u.ac.jp

【参考図】

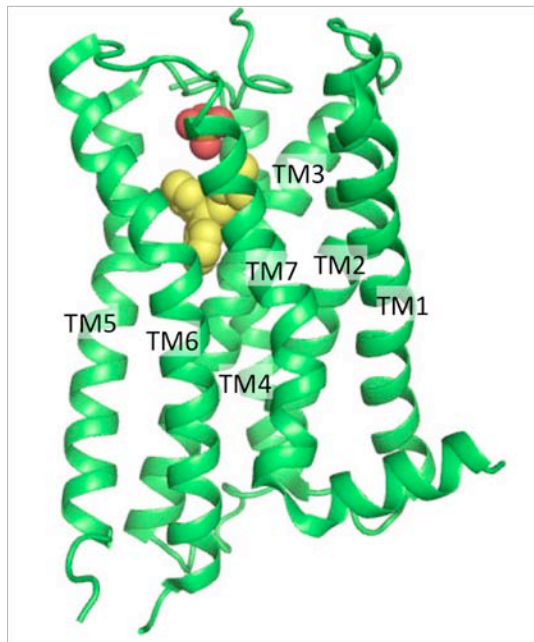


図 1 ヒスタミン H1 受容体 (H1R) の全体構造。阻害剤ドキセピンを黄色で、リン酸イオンをオレンジ色で表示している。

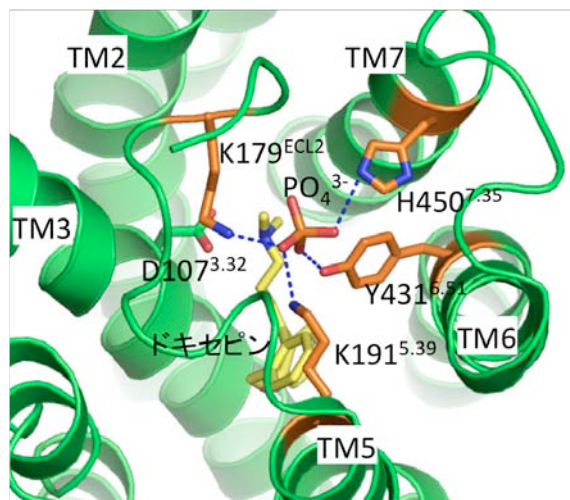


図 2 H1R (緑) におけるドキセピン (黄色)、リン酸イオン (PO_4^{3-}) の相互作用。K179、K191、H450 は H1R に特有のアミノ酸残基である。