



2026年6月22日

報道各社御中
【報道参考資料】

杏林大学
九州大学

メラトニン受容体 MT₁ が 複数の細胞内シグナルを使い分けるしくみを解明 ～睡眠・概日リズムに関わる受容体の新たなシグナル伝達機構～

杏林大学（東京都三鷹市 学長：渡邊 卓）医学部、九州大学（福岡県福岡市 総長：石橋 達朗）大学院農学研究院、東京大学（東京都文京区 総長：藤井輝夫）大学院理学系研究科などからなる研究グループが、メラトニン受容体(注1)MT₁が複数の細胞内シグナルを使い分けるしくみを解明しました。本研究成果は、2026年5月21日に英国科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

【発表のポイント】

- ・ 睡眠や概日リズムに関わるメラトニン受容体 MT₁ について、従来知られていた cAMP を低下させる G_i タンパク質経路に加え、cAMP を上昇させる G_s タンパク質経路にも関与することを、細胞およびマウスを用いた解析により示しました。
- ・ この新たなシグナル伝達の分子基盤として、MT₁ 受容体と G_s タンパク質複合体の結合様式を構造レベルで明らかにしました。
- ・ MT₁ 受容体は、G_i タンパク質と G_s タンパク質を同じように受け入れるのではなく、G タンパク質の C 末端 α5 ヘリックスを異なる位置・角度で受け入れていることが分かりました。
- ・ 今回の成果は、GPCR が複数の細胞内シグナルを使い分けるしくみの理解や、シグナル選択的な創薬への展開に貢献する可能性があります。

概要

G タンパク質共役受容体 (GPCR) は、細胞外の情報を細胞内へ伝える重要な分子群であり、現在約 30% の医薬品の標的になっています。GPCR は細胞内の G タンパク質と結合することでシグナルを伝えますが、同じ受容体であっても、結合する G タンパク質の種類によって異なる細胞応答を引き起こします。

メラトニンは、睡眠・覚醒リズムや概日リズムの調節に関わるホルモンです。メラトニンの作用は、細胞膜上に存在する GPCR ファミリーに属するメラトニン受容体 MT₁ と MT₂ によって伝えられます。

MT₁ 受容体は、これまで主に cAMP を低下させる G_i タンパク質経路を介して働く受容体として知られてきました。杏林大学医学部の大石篤郎講師、東京大学大学院理学系研究科の濡木理教授、九州大学大学院農学研究院の池上啓介准教授、フランス INSERM・Cochin 研究所の Ralf Jockers 博士、イギリス Queen's University Belfast の Tikhonova 博士らの共同研究グループは、MT₁ 受容体が G_i タンパク質経路だけでなく、cAMP を上昇させる G_s タンパク質経路にも関与することを、細胞およびマウスを用いた解析により示しました (図 1、図 2)。さらに、クライオ電子顕微鏡(注 2)を用いて MT₁ 受容体と G_s タンパク質が結

合した複合体の立体構造を解明し、MT₁受容体が異なる G タンパク質をどのように受け入れるのかを解析しました (図 2)。

その結果、MT₁受容体は G_sタンパク質と G_iタンパク質を同じように受け入れるのではなく、G タンパク質の C 末端 $\alpha 5$ ヘリックスを異なる位置・角度で受け入れていることが分かりました (図 2)。さらに、もう一つのメラトニン受容体である MT₂が G_sタンパク質と結合しにくい理由についても、クライオ電子顕微鏡による構造解析、細胞シグナル解析、コンピューターシミュレーションを組み合わせ検討しました。その結果、MT₁と MT₂の第三細胞内ループの違いが、G_sタンパク質との結合性の違いに関わることが示されました。この成果は、GPCR が複数の細胞内シグナルを使い分けるしくみの理解を深めるものであり、シグナル選択的な創薬にもつながる可能性があります。

研究の背景

ヒトの体内では、ホルモン、神経伝達物質、脂質メディエーターなど、さまざまな情報分子が細胞間の情報伝達を担っています。GPCR はこれらの情報を受け取り、細胞内の G タンパク質を介してシグナルを伝える受容体です。

G タンパク質には複数の種類があり、それぞれ異なる細胞応答を誘導します。例えば、G_iタンパク質は一般に細胞内の cAMP 濃度を低下させる方向に働き、G_sタンパク質は cAMP 濃度を上昇させる方向に働きます。そのため、同じ GPCR がどの G タンパク質と結合するかは、細胞応答の種類を決める重要な要素です。

メラトニン受容体 MT₁は、睡眠や概日リズムの制御に関わる重要な受容体です。これまで MT₁受容体は、主に G_iタンパク質を介して cAMP を低下させる受容体として理解されてきました。一方で、MT₁受容体がより多様な細胞内シグナルに関与する可能性も示唆されていました。

研究成果

本研究では、まず哺乳類培養細胞を用いた高感度 cAMP アッセイ系を用いて MT₁受容体発現量やメラトニン濃度変化に伴う細胞内 cAMP 量を測定したところ、MT₁受容体高発現下において低濃度メラトニンでは、MT₁受容体が従来よく知られていた G_iタンパク質経路を活性化するが、高濃度メラトニンでは cAMP を上昇させる G_sタンパク質経路にも関与することを示しました。G_sタンパク質経路の関与は、マウスで MT₁受容体を高発現する下垂体隆起葉の Ex vivo および In vivo 検証を用いた解析でも確認されました (図 1、図 2)。

次に、その分子基盤を明らかにするため、MT₁受容体と G_sタンパク質が結合した複合体の立体構造を解析し、既に報告されていた MT₁受容体と G_iタンパク質の複合体構造と比較したところ、同じ MT₁受容体が G_sタンパク質と G_iタンパク質では、受容体に差し込まれる G タンパク質 C 末端 $\alpha 5$ ヘリックスの位置と向きが大きく異なることが分かりました (図 2)。これは、MT₁受容体が G_sタンパク質と G_iタンパク質を単に同じ場所に重ねて受け入れているのではなく、それぞれ異なる構造様式で受け入れていることを示しています。

さらに、よく似たメラトニン受容体である MT₂が G_sタンパク質と結合しにくい理由についても解析しました。クライオ電子顕微鏡解析、細胞シグナル解析、コンピューターシミュレーションを組み合わせた結果、MT₁と MT₂の第三細胞内ループの違いが、G_sタンパク質との結合性の違いに関わることが示されました。

これらの結果から、MT₁受容体は、異なる G タンパク質を異なる配置で受け入れることで、複数の細胞内シグナルを使い分けている可能性があります。また、MT₁と MT₂というよく似たメラトニン受容体の間でも、細胞内ループの違いによって G タンパク質との結合性が変わることが示されました。これらの知見は、GPCR がどのように特定の G タンパク質を選択し、異なる細胞内シグナルを使い分けるのかを理解する手がかりになると考えられます。

本研究の意義

GPCR は創薬標的として非常に重要な分子群です。近年では、GPCR の特定のシグナル経路だけを選択的に制御する「シグナル選択的創薬」が、副作用の少ない薬の開発などで注目されています。本研究で得られた MT₁受容体が G_iタンパク質と G_sタンパク質を受け入れる異なる様式や、MT₁と MT₂の第三細胞内ループの違いが G_sタンパク質との結合性を左右する知見は、GPCR が複数の G タンパク質を使い分けるしくみの理解を深め、将来的には特定のシグナルだけを選択的に調節する薬剤開発にも貢献する可能性があります。

今後の展望

研究グループはこのMT₁受容体がG_sタンパク質を受け入れる機構がどのような条件で稼働し、睡眠・概日リズムなどの生理機能や薬理作用にどのようにつながるのかを、今後さらに詳しく検証することが重要であると考えています。また、MT₁受容体に限らず、多くのGPCRは複数のGタンパク質やその他の細胞内因子を介して多様なシグナルを誘導します。今回の知見は、GPCRが複数のシグナルを使い分ける一般的なしくみを理解する一例として他のGPCR研究を加速する手がかりになると期待されます。

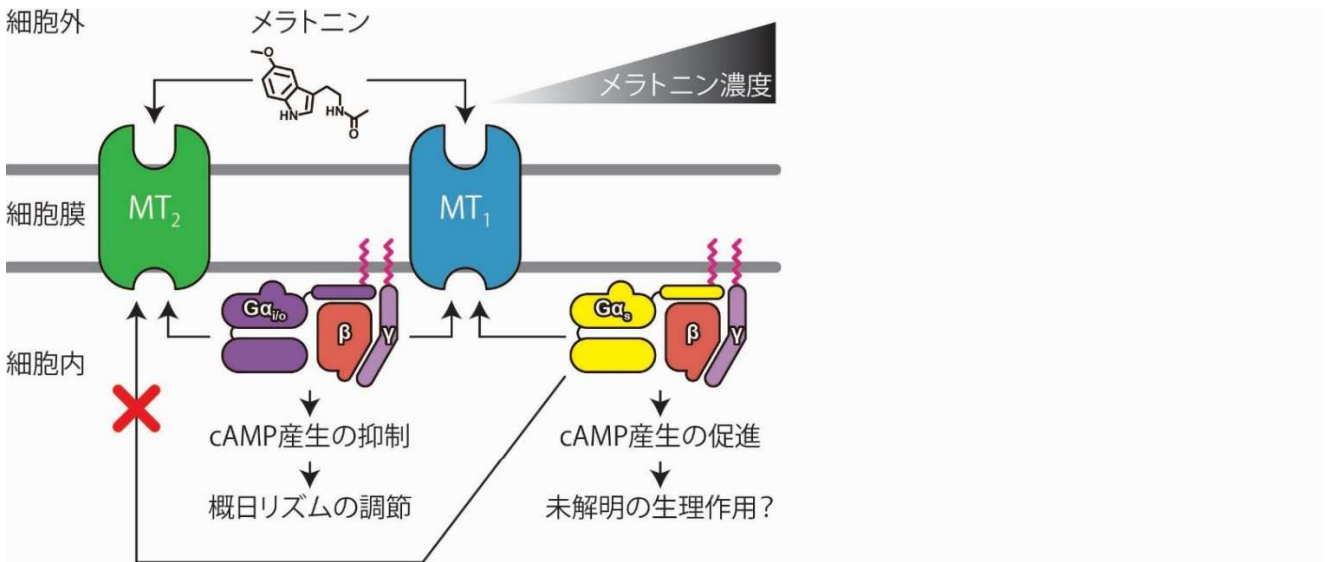


図1: G共役型GPCRであるメラトニン受容体は、MT₁サブタイプ選択的なG_sシグナルを生じる

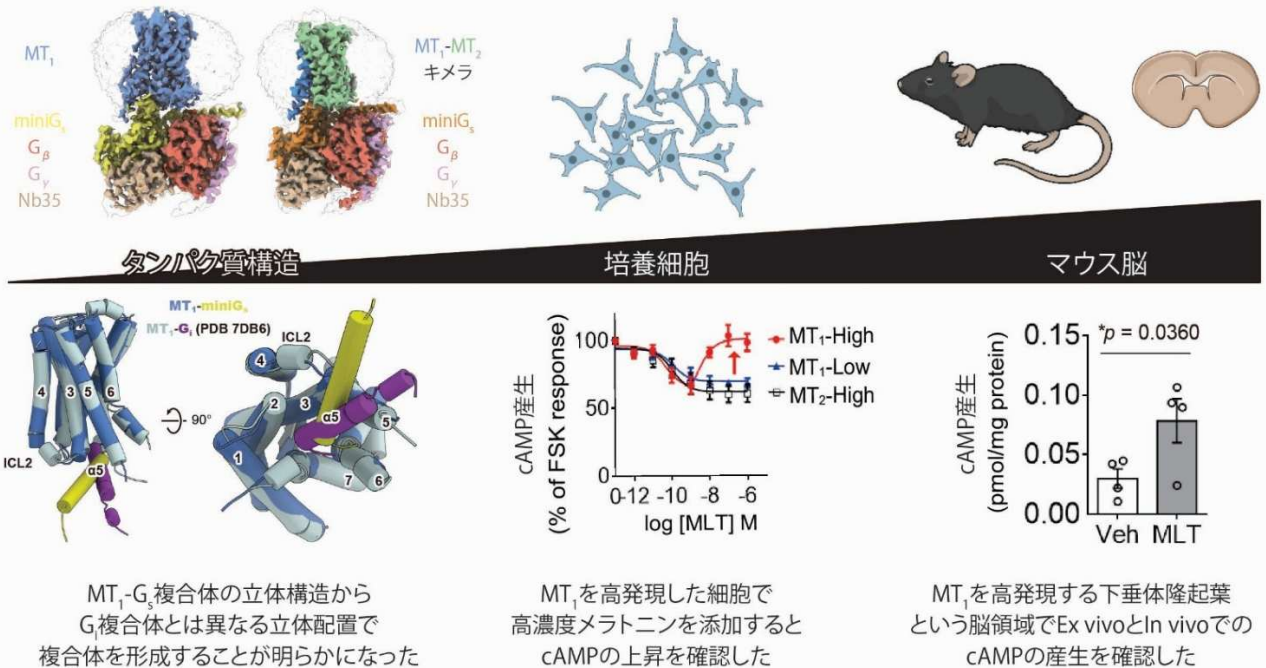


図2: MT₁サブタイプ選択的なG_sシグナルを、タンパク質レベルからマウス脳レベルまで解析した

【用語解説】

注1 メラトニン受容体

メラトニン受容体は、低分子リガンドを結合して従来からの主な創薬標的であるクラスA GPCRに分類され、メラトニンと結合することで活性化状態となり、アデニル酸シクラーゼを不活性化する抑制性G

タンパク質三量体 (G_i タンパク質三量体) を選択的に活性化します。メラトニン受容体には MT_1 と MT_2 の2つのサブタイプが存在し、主に脳の視交叉上核に発現する MT_1 が、特に睡眠の誘導で重要な役割を果たすことが知られています。

注2 クライオ電子顕微鏡

試料を急速凍結して自然に近い状態のまま観察し、分子の立体構造を高分解能で解析できる手法です。

研究助成

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (課題番号: 22K06132、25K10187、研究代表者: 大石篤郎; 21H05037、研究代表者: 濡木理; 20K15754、22K15072、24K01961、研究代表者: 草木迫司; 21J20897、研究代表者: 岡本紘幸; 19K09962、研究代表者: 池上啓介)、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST (課題番号: JPMJCR20E2、研究代表者: 濡木理)、戦略的創造研究推進事業 PRESTO (課題番号: JPMJPR22E4、研究代表者: 草木迫司)、JST 創発的研究支援事業 (FOREST) (課題番号: JPMJFR215U、研究代表者: 大石篤郎)、日本医療研究開発機構 (AMED) (課題番号: JP233fa627001、JP25am121002、JP25ama121012、研究代表者: 濡木理)、武田科学振興財団 (研究代表者: 池上啓介)、ならびに車両競技公益資金記念財団、日本糖尿病財団 (ノボノルディスクファーマ研究助成)、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、先進医薬研究振興財団、大和証券ヘルス財団、高橋産業経済研究財団、精密測定技術振興財団、ホクト生物科学振興財団、細胞科学研究財団、三菱財団および旭硝子財団 (以上、研究代表者: 大石篤郎) の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文タイトル: [Structural basis and physiological significance of non-canonical \$G_s\$ coupling to the melatonin \$MT_1\$ receptor](#)

著者: Atsuro Oishi^{†,*}, Hiroyuki H. Okamoto[†], Keisuke Ikegami[†], Ronan McHugh, Bernard Masri, Tsukasa Kusakizako, Kazuhiro Kobayashi, Akifumi Takaki, Angeliki Karamitri, Erika Cecon, Julie Dam, Miki Nagase, Irina G. Tikhonova, Osamu Nureki* & Ralf Jockers* ([†];共同筆頭著者、*;責任著者)

掲載誌: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-026-73555-6

オンライン公開日: 2026年5月21日

研究機関: Université Paris Cité / Institut Cochin / INSERM / CNRS、杏林大学医学部、東京大学大学院理学系研究科、愛知医科大学医学部、九州大学大学院農学研究院、Queen's University Belfast

«本件に関するお問合せ先»

杏林大学 広報室

E-mail: koho@ks.kyorin-u.ac.jp

電話: 0422-44-0611 (広報室直通)

九州大学 広報課

E-mail: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

電話: 092-802-2130 (広報課直通)
