

## 論文審査の結果の要旨

氏名 谷口 怜哉

本論文は、脂質分子であるリゾホスファチジン酸(LPA)を受容する G タンパク質共役型受容体(GPCR)である LPA<sub>6</sub>を対象としての構造機能解析研究について論じたものであり、5章より構成されている。第1章では”General introduction”として GPCR の構造解析研究のこれまでの経緯と脂質受容体の構造についての知見、LPA を介してのシグナル伝達についての背景を論じ、脂質受容体の構造解析研究の必要性と LPA シグナルの理解における LPA<sub>6</sub> の立体構造の重要性を示している。第2章では LPA<sub>6</sub> の構造決定について、標的の選択から、結晶化コンストラクトの検討、分解能の向上、データ測定と解析に至るまでの流れを詳細に記述している。構造決定までの試行錯誤の経緯が記述されており、論文提出者が研究プロジェクトを主体的に推進してきたと判断できる。第3章では決定された LPA<sub>6</sub> の結晶構造のユニークな特徴とそこから得られた示唆について論じられている。リガンド非結合状態の構造情報が得られなかったものの、構造的特徴と配列保存性、リガンドの化学的性質といった傍証を積み重ねていくことで、論文提出者は妥当なリガンド結合様式を推定している。第4章では、推定されたリガンド結合様式を検証するため、共同研究のもと行った機能解析の結果とその解釈について議論している。ドッキングシミュレーション、細胞を用いた網羅的な変異体解析、精製タンパク質を用いたリガンド結合実験、という異なるアプローチを用いた多角的な解析により、脂質膜中からのリガンドアクセス機構、LPA 分子認識機構、受容体活性化機構のモデルを構築するに至っている。第5章では、LPA<sub>6</sub> についての知見を他の GPCR と比較し、それらの構造、機能について得られる示唆について議論している。LPA<sub>6</sub> が、同じ LPA 受容体である LPA<sub>1</sub> とは全く異なる構造を持っていること、核酸受容体である P2Y ファミリーとはリガンドが異なるにも関わらず構造類似性を有していること、そして全く異なる脂質受容体との間でも共通して脂質膜中からのリガンドアクセス経路を有していること、を議論し、脂質受容体、GPCR の構造多様性を明らかにしている。また、脂質性リガンドの側方からのアクセス、という本研究特有の知見がどこまで新規性・重要性を持つか、についても重点的に考察しており、本論文が持つ GPCR 構造研究における意義がより明確なものとなっている。

本論文は、LPA<sub>6</sub> という脂質受容体の構造機能解析を通して、脂質性リガンドが受容体側面からアクセスする可能性を構造と実験の両面からサポートできたこと、並びにリガンドの一部が脂質膜に対して半分露出した状態で認識されるという、全く想定されてこなかったリガンド認識機構を提示できたこと、の2点で高い新規性を持つ。GPCR によるリガンド認識機構に関して、これまでの理解とは異なる新たなコンセプトをもたらしており、薬剤認識様式の理解に終始した多くの GPCR 構造解析研究とは一線を画すものである。本論文で論じられた可能性を踏まえることで、脂質受容体によるリガンド認識、シグナル伝達の研究・理解が大きく進展するだろうと予想される。ひとつの GPCR の構造情報にとどまらない、より普遍的かつ有用な示唆を GPCR 構造解析研究、脂質シグナリング研究、創薬研究といった幅広いフィールドに提示できた点が、本研究が持つ大きな意義と言える。

なお、本論文第2, 3, 4章の内容は、井上飛鳥准教授、佐山美紗氏、上水明治氏、山下恵太郎博士、平田邦生博士、吉田将人博士、田中良樹博士、加藤英明博士、中田(名倉)淑子博士、尾谷優子博士、西澤知宏博士、土井隆行博士、大和田智彦教授、石谷隆一郎准教授、青木淳賢教授、濡木理教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験を計画し、実験結果の分析と解釈、考察をおこなったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。