

## ロドプシンの立体構造決定に関する論文が引用回数 2,000 回を突破

- 供用10周年を迎えた SPring-8 の強力な X 線で解いた構造解析の象徴的な成果に -

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）が、米国科学雑誌『Science』（2000年8月4日号）に発表したウシ・ロドプシンのタンパク質結晶構造解析の論文<sup>\*1</sup>の引用回数が、2,000回を突破しました。この引用回数は、理研の研究者が関わった研究論文としては、ヒトゲノム解読完了<sup>\*2</sup>に次ぐものであり、コレスポンディングオーサー（論文責任著者）<sup>\*3</sup>の論文としては、理研がこれまで発表してきた中で最も多い引用回数となります。引用回数とは、その論文が他の論文から参照された回数を意味します。したがって、引用回数の多い論文は、多くの研究者が参照し、注目する研究内容を発表している論文ということになります。引用回数 2,000回を突破した研究は、理研放射光科学総合研究センター（石川哲也センター長）宮野構造生物物理研究室の宮野雅司主任研究員と米国ワシントン大学パルチェフスキー教授のグループによる共同研究成果です（2000年8月3日プレス発表：G-タンパク質共役受容体ロドプシンの立体構造を決定）。

ロドプシンは、ヒトを含む哺乳動物で約 1,000 種ものメンバーが見つかった最も大きなタンパク質ファミリー「G タンパク質共役受容体 (GPCR) <sup>\*4</sup>」に属する代表的な膜タンパク質です。GPCR は、細胞が受け取る極めて多様な外部刺激を細胞内に伝達する重要な働きを担うため、生物的に重要なばかりでなく、痛み、発熱のような一般的な症状はもちろん、エイズなどの重篤な感染症、脳神経系疾患などの治療薬開発のターゲットにもなっています。そのため、アカデミックな研究対象だけにとどまらず、世界中の製薬会社でも応用開発研究を展開しています。ウシ・ロドプシンの結晶構造は、これら多くの GPCR のモデル構築の鋳型として実際に研究開発に役立っています。この結晶構造は、SPring-8 の強力な X 線を用いて、2000年に決定され、米国科学雑誌『Science』誌上で発表しました。2007年にこの研究論文の引用回数が 2,000 を超えたことは、同年に供用開始から 10 年を経た SPring-8 での象徴的成果となりました。

さらに、2007年には、次の GPCR として実際の医薬ターゲットであるヒト由来  $\beta_2$  アドレナリン受容体 ( $h\beta_2AR$ ) の結晶構造が、米国スタンフォード大学のブライアン・コビルカ (Brian Kobilka) 教授たちの研究グループによって決定されました。他にも、ヒト由来の膜タンパク質の結晶構造では、理研宮野構造生物物理研究室と米国ハーバード大学の共同研究グループと、スウェーデンのカロリンスカ研究所のグループがそれぞれ独立に、喘息などに関わるロイコトリエン  $C_4$  合成酵素 (LTC<sub>4</sub>S) を解析し、『Nature』誌の同じ号 (2007年8月2日号) へ発表しました。また、世界的には、製薬大手メルクが 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) について報告しています。このように、2007年は、医薬ターゲットとして重要視されながら手が届かなかったヒト由来の膜タンパク質を、組み換え体にすることで大量生産し、X線結晶構造解析に成功した最初の年となりました。

これを機に、第一線で活躍する研究者が SPring-8 に集い、GPCR を中心とした膜タンパク質構造解析の成果をもとに、2008 年 2 月 26 日（火）、「SPring-8 GPCR シンポジウムー膜タンパク質構造解析のフロンティア」を放射光科学総合研究センターにて開催し、大型放射光施設を使って今後 10 年の研究をいかに展開していくべきかを展望します。シンポジウムでは、海外からの招待講演者として、スタンフォード大学ブライアン・コビルカ教授が「ヒト由来  $\beta_2$  アドレナリン受容体の構造と動態」について講演します。他にも、日本国内の大学・公的研究機関・製薬企業の研究者が最新の研究について講演を行います。シンポジウムの詳細は、理化学研究所播磨研究所のホームページ (<http://www.harima.riken.go.jp/jpn/news/archive/30.html>) および別紙 1 をご参照ください。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

放射光科学総合研究センター 宮野構造生物物理研究室

主任研究員 宮野 雅司 (みやの まさし)

Tel : 0791-58-2815 / Fax : 0791-58-2816

播磨研究推進部 黒柳 拓男 (くろやなぎ たくお)

Tel : 0791-58-0900 / Fax : 0791-58-0800

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : [koho@riken.jp](mailto:koho@riken.jp)

## <補足説明>

### ※1 ウシ・ロドプシンのタンパク質構造解析の論文と X 線結晶構造解析分野について

Title: Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor Source: SCIENCE Volume: 289 Issue: 5480 Pages: 739-745, AUG 4 2000 Author(s): Krzysztof Palczewski, Takashi Kumasaka, Tetsuya Hori, Craig A. Behnke, Hiroyuki Motoshima, Brian A. Fox, Isolde Le Trong, David C. Teller, Tetsuji Okada, Ronald E. Stenkamp, Masaki Yamamoto, Masashi Miyano

米国ロックフェラー大学のロデリック・マキノンは、2003 年に“イオンチャネルの構造および機構の研究”に対してノーベル化学賞を受賞した。受賞のきっかけとなったのは、1998 年に『*Science*』誌へ発表した論文で、X 線結晶構造解析の手法を使い、カリウムチャネルの三次元構造を決定し、カリウムイオンより小さいナトリウムイオンが、なぜカリウムイオンチャンネルを通過できないのか、というイオンチャンネルの選択性について説明した。この受賞が示すように、X 線結晶構造解析

は、構造から機能を推測するために非常に有効な方法である。ウシ・ロドプシンの論文は、GPCR という非常に大切なタンパク質の構造を世界で初めて決定したことに加え、生物が光を感知し、電気信号に変わる瞬間の仕組みを説明したという点においても非常に意義深い。

## ※2 ヒトゲノム解読完了

米、英、日、仏、独、中国の6ヶ国が参加した国際ヒトゲノムプロジェクトにより、ヒトゲノムの全配列が決定された。国際チームは、2003年4月にヒトゲノム解読完了を宣言し、その成果は『*Nature*』（2004年10月21日号）に発表された。

## ※3 コレスポンディングオーサー(論文責任著者)

その論文に関する質問や資料の請求先として、その論文の内容に責任を持つ人のこと。一般的には、研究を主導した組織の研究者が担当するため、貢献度を知る目安になる。

## ※4 G タンパク質共役受容体(GPCR)

細胞膜受容体は、細胞膜状に存在し、細胞の外から内へ情報を伝達する役割を果たしている。GPCR は1,000種類以上存在するといわれ、7回膜貫通型という特徴的な形をしている。現在市販されている薬の半数以上はGPCRに作用するといわれていることから明らかなように、GPCRは様々な疾患に関与しているため創薬ターゲットとして非常に重要である。国際ヒトゲノムプロジェクトによって解読されたヒトの全遺伝子配列を調べた結果、GPCRをコードしていると予想される未知の遺伝子が多数見つかった。これらは体内での反応相手が不明なため、「オーファン(孤児)受容体」と呼ばれ、創薬ターゲットとして世界中で熾烈な研究競争が展開している。

## <参考>

### 世界のトップ1%以内の論文被引用実績

トムソンサイエンティフィック社が2007年4月9日に発表した統計分析データより。表題の()内の数字は、同社のデータベースに収載されている研究機関のうち、1996～2006年の11年間の論文引用回数が世界上位1%以内に抽出された機関数。表1より、理化学研究所が発表した論文は、平均で13.67回引用されたことになる。日本でトップレベルとされる研究機関の引用回数の平均が10回～15回程度ということ を考慮すると、2,000回という数字がいかに大きいかがわかる。

表 1: 総合 General (3,483 機関)

順位	世界順位	機関名	被引用数	論文数	平均被引用数
1	13	東京大学	849,355	68,434	12.41
2	30	京都大学	590,674	49,593	11.91
3	34	大阪大学	532,235	43,353	12.28
4	70	東北大学	366,693	40,078	9.15
5	99	名古屋大学	280,933	27,326	10.28
6	110	(独) 科学技術振興機構	258,718	16,888	15.32
7	119	九州大学	251,535	28,205	8.92
8	140	北海道大学	222,058	27,002	8.22
9	159	(独) 理化学研究所	209,600	15,334	13.67
10	163	東京工業大学	203,096	24,016	8.46
11	190	(独) 産業技術総合研究所	182,015	22,947	7.93
12	217	筑波大学	160,333	17,226	9.31
13	276	広島大学	127,114	15,905	7.99
14	287	自然科学研究機構	122,085	9,651	12.65
15	293	慶應義塾大学	117,055	12,118	9.66
16	295	千葉大学	116,853	11,861	9.85
17	338	神戸大学	100,642	10,605	9.49
18	349	岡山大学	97,698	12,753	7.66
19	369	熊本大学	92,515	7,804	11.85
20	370	東京医科歯科大学	92,207	7,372	12.51

今回のデータは、トムソンサイエンティフィック社の ISI Web of Knowledge [v.4.1] - Web of Science を使用。

トムソンサイエンティフィック社関連ページ