ヒスタミン H₁ 受容体の構造

島村 達郎

1. ヒスタミン H₁ 受容体とは

花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹などに代表されるアレルギー疾患は、国民の3割以上が罹患していると言われる。アレルギー疾患における鼻詰まりや痒みなどの症状は、体内に侵入したアレルゲンの刺激により肥満細胞から放出されたヒスタミンが、ヒスタミン H₁ 受容体に結合して活性化することが契機となって生じる。ヒスタミン H₁ 受容体は G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一種で、ムスカリン受容体やセロトニン受容体などとともにアミン受容体サブファミリーに分類される。ヒスタミン H₁ 受容体は全身に分布するが、中枢で発現しているものは、神経伝達物質として働いているヒスタミンを受容し、睡眠・覚醒サイクルの制御などに関係している。一方、上記のようなアレルギー疾患に関係するヒスタミン H₁ 受容体は、平滑筋など末梢で発現しているものである。アレルギー疾患の薬として処方される抗ヒスタミン薬は、ヒスタミン H₁ 受容体に作用し、鼻詰まりや痒みなどのアレルギー症状を抑制する。

2. 抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬は、インバースアゴニストとして作用し、ヒスタミン H₁ 受容体を不活性化する。抗ヒスタミン薬は古くから使用され、また、世界で最も使用されている薬の一つであるが、眠気、便秘、口渇などの副作用が多い。このような副作用は、主に二つの原因で生じる。第一の原因は、脂溶性が高い抗ヒスタミン薬が血液脳関門を通過し、中枢で働くヒスタミン H₁ 受容体の働きを抑制するためである。第二の原因は、抗ヒスタミン薬の受容体選択性が低く、他のアミン受容体にも結合して不活性化するためである。抗ヒスタミン薬は第一世代抗ヒスタミン薬と、第二世代抗ヒスタミン薬に分類される (図1)。第二世代抗ヒスタミン薬は、カルボキシル基など親水性の官能基が導入され

第一世代抗ヒスタミン薬

第二世代抗ヒスタミン薬

図1 抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬はアミン基を持ち、第二世代抗ヒスタミン薬はさらにカルボキシル基を持つものが多い。

た結果、中枢移行性が低下し、また、受容体選択性も改善され、副作用は軽減している。しかしながら第二世代抗ヒスタミン薬でも副作用は存在し、劇症肝炎などの重篤な副作用が報告されたものもある。このようなことから、さらに副作用が少なく効果の高い抗ヒスタミン薬の開発が期待されている。

3. GPCR の構造解析

近年、創薬ターゲットタンパク質の立体構造情報を基にした Structure-Based Drug Design と呼ばれる効率的な創薬手法が利用されるようになってきている。そのため創薬ターゲットの30%以上を占める GPCR の構造解析研究が世界中の研究者により行われた。しかし GPCR は不安定であることなどから構造解析は難しく、ロドプシン以外の GPCR の詳細な立体構造は、2007 年に発表された β_2 アドレナリン受容体(1) のものが最初の例である。構造解析の成功の秘訣は、①アンタゴニストを結合させて構造を不活性化状態に固定したこと、②構造上の柔軟性が高い細胞内第3ループ(5番目と6番目の膜貫通ヘリックスを繋ぐループ)を構造

キーワード: GPCR, アレルギー, 抗ヒスタミン薬

京都大学大学院 医学研究科 分子生体統御学講座 分子細胞情報学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町)

E-mail: t.shimamura@mfour.med.kyoto-u.ac.jp 原稿受領日: 2014 年 3 月 14 日, 依頼原稿

Title: X-ray structure of histamine H₁ receptor Author: Tatsuro Shimamura

が固い T4 リゾチームに置換したこと、③キュービックフェーズ法と呼ばれる脂質二重膜内で結晶化する方法を用いたことが挙げられる。この方法は、他の GPCR の構造解析にも応用され、現在では 20 種以上の GPCR の構造が発表されている。

4. ヒスタミン H₁ 受容体の構造

効率のよい抗ヒスタミン薬の開発に役立てるため、ヒスタミン H₁ 受容体の構造が発表されている (図 2)。(2)。構造解析は、 β_2 アドレナリン受容体の構造解析と同様な手法で行われており、第一世代抗ヒスタミン薬であるドキセピン (図 1) を結合させた不活性化状態の構造となっている。

ヒスタミン H₁ 受容体は、GPCR に共通の特徴である 7 本の膜貫通ヘリックスを持ち、N 末端を細胞外、C 末端を細胞内に有している。ヒスタミン H₁ 受容体の構造を他の GPCR の不活性化状態の構造と比較すると、7 本の膜貫通ヘリックスの配置はよく似ている。一方で、各膜貫通ヘリックスを繋いでいるループ領域の構造は大きく異なり、他のアミン受容体と比較しても類似性は低い (2)。

ドキセピンは、細胞膜の半分よりやや細胞外側に結合している (図 2)。ドキセピンは分子内のアミン基の正電荷で D107 と相互作用している。ドキセピンの 3 個のリングは、F432 や W428 など、主に芳香族アミノ酸に囲まれている。発表された構造では、ドキセピン結合部位の細胞外側にリン酸イオンが結合し、K191 や H450 と相互作用している (図 2)。

5. 各世代抗ヒスタミン薬の受容体選択性の違いの原因

ヒスタミン H₁ 受容体のアミノ酸配列を他のアミン受容体と比較すると、ドキセピン結合部位に存在する殆どのアミノ酸残基がアミン受容体で高度に保存され、一方で、リン酸イオンと相互作用しているアミノ酸残基はヒスタミン H₁ 受容体に固有のものであった (2) (図 2)。また、第二世代抗ヒスタミン薬とヒスタミン H₁ 受容体のドッキングモデルでは、第二世代抗ヒスタミン薬のカルボキシル基が、リン酸イオン結合部位に結合している (2)。これらのことから、第一世代抗ヒスタミン薬と第二世代抗ヒスタミン薬が異なる受容体選択性を示す原因は以下のように考えられる。第一世代抗ヒスタミン薬は分子が小さく、アミン受容体で構造が保存されている領域にのみ結合するため、低い受容体選択性を示す。第二世代抗ヒスタミン薬は、カルボキシル基が導入されたことで分子が大きくなり、

図 2 ヒスタミン H₁ 受容体の構造
細胞膜の横から見た図。上が細胞外側になる。

ドキセピン結合部位に加えリン酸結合部位にもカルボキシル基で結合するので、受容体選択性が向上している。以上のことから、次世代の抗ヒスタミン薬としては、親水性基がさらに導入され、リン酸イオン結合部位から細胞外領域により特異的に結合するような化合物が候補になると考えられる。

6. おわりに

ヒスタミン H₁ 受容体の構造情報は、新規低分子リガンドの *in silico* スクリーニングにも利用され、10 万個のライブラリーから短期間に 26 個まで絞り込むのに役立っている (3)。また、情報伝達に関与している GPCR の構造情報は、複雑な生命現象を解明するためにも必須である。GPCR の構造解析の手法としては、本稿で紹介したもの以外にも、多数の変異を導入する方法 (4) や、抗体を結合させる方法 (5) など存在する。GPCR が相互作用するタンパク質との複合体構造なども含め、今後も GPCR の構造解析研究がさらに進展し、創薬や情報伝達機構の解明に役立つことが期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cherezov V, et al. Science. 2007;318:1258-1265.
- 2) Shimamura T, et al. Nature. 2011;475:65-70.
- 3) de Graaf C, et al. J Med Chem. 2011;54:8195-8206.
- 4) Warne A, et al. Nature. 2008;454:486-491.
- 5) Hino T, et al. Nature. 2012;482:237-240.