

研究報告書

「G タンパク質共役型受容体の活性化に影響を及ぼす代謝物の同定」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成25年10月～平成29年3月

研究者: 井上 飛鳥

1. 研究のねらい

疾患を反映する代謝産物を同定することと並んで、その代謝産物の標的分子を同定することは、疾患の機序解明や創薬開発において極めて重要である。しかし、多数の候補タンパク質の中でどの標的分子に代謝産物が作用するかを明らかにすることは困難を極める。本研究では、私は独自に開発した G タンパク質共役型受容体(GPCR)の活性化検出手法(TGF α 切断アッセイ)を利用し、疾患関連代謝物・生理活性物質の GPCR 標的を探索する。TGF α 切断アッセイは既存の GPCR アッセイと比べて広範囲の受容体の活性を同一のアッセイ条件で検出可能であるとともに、安価に多数の検体を評価できる。また、TGF α 切断アッセイを改良し、GPCR シグナル解析やリガンド作動性イオンチャネルへ適用することで、GPCR の活性化検出に加えて幅広い解析技術への応用を試みる。特に、代謝産物がどのような GPCR シグナルを誘導するかを詳細に理解することは、代謝産物の生理活性の分子機構の解明につながる。これを可能とする GPCR 解析ツールの開発にも取り組む。GPCR シグナルの異常、すなわち代謝産物が正常に機能しない状況は多くの疾患に関わるが、その寄与を理解するには遺伝子変異(先天性遺伝子疾患や腫瘍組織の遺伝子変異)からの情報が極めて有用である。この点において、GPCR や GPCR シグナル因子の変異解析を通じて、疾患発症や病態進行の分子機構を理解する。GPCR は創薬開発の最も重要かつ成功確率の高い標的群であることから、本研究で明らかにする疾患関連代謝物・生理活性物質の受容体を標的とした創薬基盤の確立が期待される。

2. 研究成果

(1)概要

TGF α 切断アッセイの改良を図り、多検体の GPCR 応答を高精度かつ低コストに測定する手法を確立した。この手法を用いて、生理活性化合物を始めとする代謝物が GPCR を活性化するかを指標にヒト GPCR ライブラリーのスクリーニングを行い、複数の GPCR 標的を同定した。同定した GPCR の一部に関しては、共同研究により遺伝子欠損マウスを用いた解析を行い、個体レベルで実際に標的受容体を介して生理作用を有していることを明らかにした。特に脂質の酸化代謝物に関しては、これを認識する GPCR を複数同定しており、今後の研究の展開で酸化脂質の重要性が明らかとなることが期待される。また、GPCR の細胞内シグナル伝達を解析する手法を構築し、GPCR に作用する代謝物がどのような機序で細胞応答を制御するかを明らかにした。さらに、疾患患者において見出された GPCR 遺伝子や GPCR 関連遺伝子の変異による機能変化を解析し、GPCR シグナルの異常による疾患発症の一端を明らかにした。これらの GPCR 解析基盤技術は代謝物の GPCR シグナル制御とその破綻による疾患の発症機構、さらには GPCR 作用薬の薬効機序を理解する上で有用なツールとなる。

(2) 詳細

研究テーマ A 「GPCR スクリーニング実施」

標的が未知の生理活性物質(主に共同研究先から提供)及び化合物ライブラリー(市販品を購入)を用いて、所有する GPCR ライブラリー(後述)に対する応答性を TGF α 切断アッセイにより評価した。その結果、抗炎症性酸化脂質により活性化される受容体として FFA1/GPR40、リゾリン脂質に応答する受容体として GPR55、生理活性脂質オレアミドに応答する複数の受容体、生理活性脂質リゾホスファチジルスレオニンにより活性化される受容体、酸化リン脂質を認識するマウス受容体(後述)を見出した。酸化脂質およびリゾリン脂質の個体レベルにおける機能は共同研究先(医薬基盤研・國澤純プロジェクトリーダー、理研・上口裕之チームリーダー・平林義雄チームリーダー)が受容体ノックアウトマウス等を用いて解析を進め、この受容体を介して生理機能を発揮することを確認した(Nagatake et al. submitted, Guy et al. Science 2015)。

薬剤はヒトが摂取した後、排泄物を介して薬剤やその代謝物が環境中に拡散することが懸念されているが、その実態や影響は明らかになっていない。下水中に含まれる GPCR 作用薬の残存活性を京大・井原賢博士との共同研究により評価し、19 種類の GPCR 中、8 種類に対するアンタゴニスト活性と 1 種類に対するアゴニスト活性を検出した(Ihara, Inoue, et al. Environ Sci Technol 2015)。特に AT1 受容体アンタゴニスト活性が顕著であった。

本さがけ研究の開始前に生理活性脂質リゾホスファチジルセリン(LysoPS)に応答する 2 種類のオーファン GPCR(P2Y10, GPR174)を同定したが、これら受容体のさらなる機能解析には高親和性・サブタイプ選択的な薬理学的ツールの開発が必要である。東大・大和田智彦教授との共同研究により LysoPS 骨格をもとに合成展開し、LysoPS 受容体アゴニストを創生した。LysoPS の部分骨格の合成展開のパターンにより複数のシリーズのリガンドを合成し、サブタイプ選択的あるいはパンアゴニストを開発した(Uwamizu, Inoue, et al. J Biochem 2015; Ikubo, Inoue et al. J Med Chem 2015; Jung, Inoue et al. J Med Chem 2016; 特許出願 2)。

網羅的な GPCR スクリーニングを行うには、GPCR 発現プラスミドライブラリーの拡充とその活性検出方法の検証が必要である。本さがけ研究期間中に 132 種類のヒト GPCR 発現プラスミドを作製し、開始前に保有していた 173 種類と合わせて、合計 305 種類の発現プラスミドに拡張した。このうち、代謝物・創薬の主要な標的であるクラス A の GPCR は 282 種類中 263 種類(9 割超)の発現プラスミドを有する。マウス GPCR 発現プラスミドの拡充も行い、オーファン GPCR や脂質 GPCR を中心に 42 種類の GPCR 発現プラスミドライブラリーを加えた。保有するマウス GPCR 発現プラスミドが機能的な受容体をコードしているか、またその活性を検出可能であるかどうか検証し、163 種類の GPCR のうち 151 種類(93%)の GPCR について活性を TGF α 切断アッセイにより検出できることを確かめた。

研究テーマ B 「TGF α 切断アッセイの改良」

本研究費で購入した機器(高速プレートリーダー、プレートスタッカー、液体ディスペンサー、96/384 ウェル 96 分注機)を用いて、TGF α 切断アッセイをハイスループット化した。また、実

験のアッセイ条件を検討し、プレート枚数が増えてもアッセイの精度を保って実験結果が出る条件を確立した。例えば、アルカリホスファターゼ反応の温度管理を工夫することで、エッジ効果を大幅に低減することができ、またテスト化合物をあらかじめ分注しておくことで化合物の添加に伴う時間差や温度変化を少なくすることができた。これらの工夫により、1日に96ウェルプレート50枚程度の実験をルーチンに行う実験環境を整備した。ランニングコストを抑えた実験フォーマットにも対応しており、例えば1バッチ96ウェルプレート10枚の実験を3,000円程度のコストで遂行することが可能である（一斉分注機を用いる場合、同8,000円程度）。

AP-TGF α コンストラクトに含まれる胎盤アルカリホスファターゼ(ALPL)を別の酵素に置換可能か試したところ、ルシフェラーゼや高活性アルカリホスファターゼを融合させたコンストラクトでもAP-TGF α コンストラクトと同程度のエクドメイン切断と培養上清への放出が生じた。今後、ALPLや吸光反応と相性の悪い実験系が出てきた場合、他の酵素を選択することが可能である。

Flp-Inシステム(Invitrogen社製)を用いてTGF α 切断アッセイに使用可能な安定発現細胞を作製する手法を確立した。AP-TGF α -IRES-GPCRコンストラクトをドナープラスミドに組み込みFlp-In細胞に導入することで、目的のコンストラクトを発現するポリクローナルな安定発現細胞を樹立することができた。キメラG α サブユニットの共発現が必要なGPCRにおいては、AP-TGF α -IRES-GPCR-2A-G α のコンストラクトを用いた。受容体活性化によるTGF α 切断応答は一過性発現細胞と同程度であったが、安定発現細胞は均質の細胞を大量に調製可能であり、数万検体の化合物スクリーニングなどに有用である。

各種Gタンパク質を欠損させたHEK293細胞(G α _i/11二重欠損、G α _{12/13}二重欠損、G α _q/11/12/13四重欠損)をCRISPR-Cas9システムを用いて作製し、これらの細胞を用いたTGF α 切断アッセイを行うことで、特定のGタンパク質シグナルを解析することに有用であることを実証した。特に、キメラG α サブユニットを1種類ずつ四重欠損に導入することで、Gタンパク質の共役やバイアスドリガンドを簡便かつ定量的に評価する手法を確立した(特許出願1)。

研究テーマC「TRPチャンネルへの応用」

TRPチャンネルの活性化をTGF α 切断アッセイにより検出可能であることを実証した。TRPV1, TRPA1, TRPM8の発現プラスミドを導入したHEK293細胞に対し、各々のアゴニストを添加してGPCRと同様のTGF α 切断アッセイを行ったところ、顕著なTGF α 切断応答が誘導された。TGF α 切断アッセイを用いるとアンタゴニスト活性も精度よく評価できた。なお、本研究で樹立したGタンパク質四重欠損細胞は内在のGPCRを介したTGF α 切断応答は完全に消失する一方、TRPチャンネルの応答性は変化しないため、化合物のバックグラウンド応答を低下させたTRPチャンネルの活性評価が可能であった。その例として、TRPV1のリゾホスファチジン酸に対する応答性を良好に検出することができた。

20種類のTRPチャンネル遺伝子のクローニングを行い、受容体発現プラスミドライブラリーに追加した。TRPチャンネルに対する生理活性物質のスクリーニングを行ったところ、2種類の生理活性物質がTRPチャンネルを活性化することを見出した。

TACE/ADAM17欠損HEK293細胞を樹立し、TGF α 切断応答を解析したところ、GPCRによる

TGF α 切断応答は TACE のみが担う一方、TRP チャネルによる TGF α 切断応答は TACE と ADAM10 が担うことを見出した。エクストドメイン切断は種々の生命現象に関わることが知られているが、その活性制御は未解明な点が多い。GPCR と TRP チャネルが異なる機構で ADAM 膜型プロテアーゼを制御することから、今後それぞれのシグナルの差異に着目した解析によりエクストドメイン切断の理解が進むものと期待される。また、TACE 欠損細胞は GPCR シグナルによる TGF α 切断応答は引き起こさないため、GPCR による TRP チャネルのトランス活性化を解析するよいツールとなりうる。

研究テーマ D「酸化リン脂質受容体 MRGX4 のリガンド同定」、研究テーマ E「酸化リン脂質受容体 MRGX4 の機能解析」

本研究者は、本さがけ研究開始以前にオーファン受容体 MRGX4 が酸化リン脂質により活性化されることを見出した。純品の酸化体の MRGX4 活性画分の精製実験から、MRGX4 はリン脂質の脂肪酸の二重結合の位置が高度に酸化された化合物を認識することを見出していたが、このような代謝物が産生されるかは明らかでなかった。培養細胞に MRGX4 を発現させると細胞増殖が低下し、この作用は酸化リン脂質処理で亢進し、抗酸化物質の処理で減弱した。ゼブラフィッシュ初期胚に MRGX4 mRNA をインジェクトしたところ、胚が過剰分裂して形態形成が異常になることがわかった。この MRGX4 発現ゼブラフィッシュ胚を抗酸化剤トコフェロールで処理したところ、過剰な細胞分裂異常が抑制された。従って、培養細胞とゼブラフィッシュにおいて、MRGX4 を活性化する代謝物が酸化反応依存的に産生されることが強く示唆された。また、MRGX4 は酸化 LDL に応答することを見出した。酸化リン脂質は動脈硬化時の疾患関連代謝物として知られるが、その作用標的として MRGX4 の関与が想定された(Ishiguro, Inoue et al., submitted)。

アミノ酸配列上、明確なヒト MRGX4 のマウスオルソログが存在しなかったため、マウスの MRG ファミリーメンバーを網羅的にクローニングし、酸化リン脂質の応答性をスクリーニングしたところ、Mrgb5 と Mrgg が酸化リン脂質(特に酸化カルジオリピン)に対して応答性を示すことを見出した。マウスオルソログの同定によりノックアウトマウスの解析が可能となった。

追加研究テーマ「GPCR と疾患」

リゾホスファチジン酸(LPA)は毛包内で産生される脂質メディエーターであり、その代謝物の欠失は毛髪形成異常を引き起こす。産生酵素 PA-PLA1 α /LIPH や受容体 LPA6/LPAR6 の遺伝子欠損患者は先天性乏毛症と呼ばれる疾患を生じる。新潟大・下村裕准教授との共同研究で日本人の先天性乏毛症患者から新たな変異を見出し、培養細胞を用いた実験によりこれが機能的に欠失していることを検証した(Hayashi, Inoue et al. J Dermatol Sci 2015)。乏毛症患者の LPAR6 の遺伝子変異として報告のある点変異のうち、一部は機能減弱型であることを見出しており、これらの患者は高親和性 LPA6 アゴニストが治療薬となる可能性がある。

LPA6 の結晶構造を東京大・濡木理教授との共同研究で解明した(Taniguchi, Inoue et al. in submission)。LPA6 はそのリガンドが脂質であるとともに G12/13 と選択的に共役する受容体

であるため、その活性を検出することは困難であった。TGF α 切断アッセイを活用することで、LPA6 結晶化コンストラクトの最適化および点変異コンストラクトによるリガンド結合の検証が可能となった。LPA6 アゴニストは上記の乏毛症患者(主に産生酵素 PA-PLA1 α /LIPH 欠損患者)の疾患治療薬となる可能性があり、LPA6 の結晶構造を利用した今後の LPA6 アゴニストの創生が期待される。

近年の臨床検体の大規模ゲノムシーケンスにより、がんに関わる遺伝子変異が次々と見出されてきている。共同研究先(米国・NIH(現UCSD)・Gutkind教授)はGNA13-RHOA経路の遺伝子変異がリンパ腫で高頻度に検出されることを見出した。本研究者はG13シグナルを高感度に検出できるTGF α 切断アッセイを用いて、G α 3変異体の機能解析を行い、リンパ腫で見出された多くの変異は機能減弱型となることを示した。共同研究先はマウス担がん実験を行い、G α 3変異体の機能低下が腫瘍形成を促進することを検証した(O'Hayre, Inoue, et al. Oncogene 2016)。

追加研究テーマ「GPCRと下流シグナルの統合理解」

GPCRは複数のGタンパク質と共役し、それぞれ固有の細胞応答を引き起こすが、すべてのGタンパク質に対してどの程度の共役活性を示すかどうかの定量的な理解は欠けている。本研究者はGPCRの共役するGタンパク質を網羅的かつ簡便に評価する手法を確立した(出願特許1)。この手法はバイアスドリガンドの評価にも有用であることを実証した。代謝物の中にはバイアスシグナルを誘導することで特異的な細胞応答を引き起こすものがあると想定され、このような活性を評価する際に有用である。さらに、148種類のヒトGPCRに対してGタンパク質の定量的な共役データを取得した。共役データと既存の組織発現データを組み合わせることで、GPCRの個体内の機能やGPCR作用薬の薬効・副作用の推定が可能となると期待される。

カルシトニン受容体アゴニスト(ヒトCT、サーモンCT)の薬理効果に関してオーストラリア・モナッシュ大学・Patrick Sexton教授と共同研究を行い、これらアゴニストがリガンド/受容体/Gsの複合体を介して異なったGsの活性化構造を誘導することを明らかにした。バイアスリガンドがGタンパク質エフェクターに対して異なる構造変化を誘導するという新しい概念を提唱した(Furness et al. Cell 2016)。

追加研究テーマ「GPCR解析ツール開発と普及」

CRISPR-Cas9システムを用いて各種Gタンパク質を欠損させたHEK293細胞や β アレステン欠損HEK293細胞を樹立し、GPCRエフェクター欠損細胞パネルを構築した。HEK293細胞はトランスフェクションによるタンパク質発現が容易であり、これまでの解析手法では混沌としているGPCRシグナルに明確な答えを与えることができる。Gタンパク質欠損細胞を利用することで、例えば、副甲状腺機能低下症の機能獲得型GNA11遺伝子変異(Roszkó et al. JCI Insight 2017)、低分子Gq阻害剤の特異性を示すこと(Schrage et al. Nat Commun 2015)、GqシグナルバイアスのデザイナーGPCRの開発(Hu et al. J Biol Chem 2016)に貢献した。

近年開発された高輝度ルシフェラーゼの断片補酵素法 NanoBit を利用して、G タンパク質シグナルの上流を検出する手法を開発した。既存の FRET や BRET と比べて容易な実験手法であるとともに高精度である。これらのツールを利用することで、GPCR に作用する代謝物・薬物がどのような細胞内シグナルを介して細胞応答に影響するかを解明することができる。

TGF α 切断アッセイを始めとする本研究者が開発した GPCR ツールを多数の研究者に供与し、GPCR 解析手法の普及に努めた。本研究期間中、TGF α 切断アッセイの技術指導 23 件（国内 15 件、国外 8 件）、GPCR アッセイプラスミド供与 47 件（国内 27 件、国外 20 件）、GPCR エフェクター欠損細胞供与 54 件（国内 9 件、国外 45 件）に達した。

以上、代謝物・生理活性物質の標的 GPCR を同定することで、その作用機構の理解が加速した。また、GPCR シグナルに着目した研究から、代謝物がどのようなシグナルを制御して細胞応答を担うか、その破綻がどのような疾患に結びつくかについての知見が得られた。これらの研究成果は、疾患の機構の一端を解明するとともに、GPCR を標的とした創薬開発を加速することが期待される。

3. 今後の展開

生理活性物質の標的として見出した GPCR が実際に着目する生理機能を担う受容体であるかどうかは受容体選択的アゴニスト・アンタゴニストや遺伝子欠損マウス等を用いた解析により検証する必要がある。また、オーファン GPCR のリガンドとして同定した化合物は、これが生体内で産生されて受容体に作用する量が存在するか不明の場合が多い。この場合は質量分析計などを用いた定量系を構築し、臨床検体や疾患モデル動物の濃度を測定することでどの疾患に関与するかヒントが得られる。いずれの場合も、GPCR の下流シグナルを丹念に解析することで、個体での機能の手がかりが得られる。見出した GPCR 標的の疾患における寄与を明らかにすることができれば、GPCR は創薬標的として極めて有望なタンパク質群であることから、新たな疾患治療薬の開発につながる。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

研究目的である GPCR のリガンド同定は十分な成果を上げた。これらの受容体を介して生理活性を担うことを検証した。研究実施に関しては、第2年度から補佐員を雇用することができ、培養細胞の実験を順調に進めることができた。研究費は計画通り執行した。一部、研究が想定以上に進んだため研究費の増額があり、これによる研究加速も期待通りであった。本研究を通じて、国内・国外への GPCR 研究ツールの普及に努め、ツールの標準化に貢献した。また、企業に対しても GPCR 研究ツールの導入を支援した。これらの成果は GPCR を標的とした創薬研究の加速に貢献する。中長期的には、本研究成果が新規 GPCR 標的薬の開発につながり、疾患の治療に寄与する。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での

評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った）。

（研究総括）

G タンパク質共役型受容体(GPCR)は創薬において最も重要な標的タンパク質群の一つであり、その活性化に関与する生体内化合物の同定や阻害剤の発見は極めて重要である。しかしながら、汎用的な活性化の検出は困難がともなう場合が多い。本さがけ研究では、GPCR のユニークな活性化検出手法である TGF α 切断アッセイを利用して、抗炎症性酸化脂質により活性化される受容体やリゾリン脂質に応答する受容体、生理活性脂質リゾホスファチジルスレオニンにより活性化される受容体、酸化リン脂質を認識する受容体などを見出した。また、TGF α 切断アッセイの改良もおこない、アッセイをハイスループット化し、より迅速・簡便・低コスト化した。TGF α 切断アッセイに使用可能な安定発現細胞を作製する手法も確立した。

さらに、TRP チャネルの活性化についても、TGF α 切断アッセイにより検出可能であることを実証した。その他にも、酸化リン脂質受容体 MRGX4 のリガンド同定・機能解析、GPCR 遺伝子と疾患との関連、GPCR と下流シグナルの統合理解、GPCR 解析ツール開発と普及などについても、大きな成果が得られた。

これらの優れた研究成果が認められ、本さがけ研究領域内での共同研究や国際的に著名な研究グループとの共同研究にも発展し、本分野の先駆的研究者の一人として注目されるようになった（平成 28 年度 10 月に准教授に昇任）。よって、さがけ研究が研究者としての大きな飛躍につながった。また、開発した GPCR 研究ツールをアカデミアのみならず企業へもその導入を支援するなど、科学技術及び社会・経済への波及効果が大きいことが期待される。

さらに、活性型 GPCR を創成する手法を開発したことにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の平成 28 年度 革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」の PRIME にも、研究課題名「リガンドが不要な革新的 GPCR ツールを用いた脂質関連オーファン受容体の機能解明」が採択され、平成 28 年度 10 月から研究が開始された。今後も、TGF α 切断アッセイのさらなる改良をコア技術として、新たな研究分野を開拓していくことが期待される。

5. 主な研究成果リスト

（1）論文（原著論文）発表

1. Masaru Ihara, Asuka Inoue, Seiya Hanamoto, Han Zhang, Junken Aoki and Hiroaki Tanaka. Detection of physiological activities of G protein-coupled receptor-acting pharmaceuticals in wastewater. Environmental Science & Technology. 2015, 49(3), 1903-11.
2. Ryota Hayashi, Asuka Inoue, Yasushi Suga, Junken Aoki, Yutaka Shimomura. Expression and functional studies of unique compound heterozygous mutations in the LPAR6 gene identified in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. Journal of Dermatological Science. 2015, 78(3), 197-205.
3. Adam T. Guy, Yasuko Nagatsuka, Noriko Ooashi, Mariko Inoue, Asuka Nakata, Peter Greimel, Asuka Inoue, Takuji Nabetani, Akiho Murayama, Kunihiro Ohta, Yukishige Ito, Junken Aoki, Yoshio Hirabayashi, Hiroyuki Kamiguchi. Glycerophospholipid regulation of

modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. Science. 2015, 349(6251): 974-7.

4. Morgan O' Hayre, Asuka Inoue, Irina Kufareva, Constantinos Mikelis, Fukun Guo, Zhiyong Wang, Silvia Avino, Kira Finkel, Giovanni DiPasquale, Alfredo Molinolo, Junken Aoki, Yi Zheng, J. Silvio Gutkind. Inactivating mutations in GNA13 and RHOA in Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a tumor suppressor function for the Gα13/RhoA axis in B cells. Oncogene. 2016, 35(29):3771-80.

5. Elisa Alvarez-Curto, Asuka Inoue, Laura Jenkins, Sheikh Zahir Raihan, Rudi Prihandoko, Andrew B. Tobin and Graeme Milligan. Targeted Elimination of G proteins and Arrestins Defines their Specific Contributions to both Intensity and Duration of G protein-Coupled Receptor Signalling. Journal of Biological Chemistry. 2016, 291(53):27147-27159.

(2)特許出願

研究期間累積件数:2 件

1.

発 明 者: 青木淳賢、井上飛鳥

発明の名称: Gタンパク質共役型受容体のシグナル伝達の検出方法

出 願 人: 国立大学法人東北大学

出 願 日: 2014/2/25

出 願 番 号: PCT/JP2014/000992

2.

発 明 者: 大和田智彦、尾谷優子、佐山美紗、ジョンセジン、青木淳賢、井上飛鳥

発明の名称: 多環式リゾホスファチジルセリン誘導体

出 願 人: 国立大学法人東京大学、国立大学法人東北大学

出 願 日: 2015/3/24

出 願 番 号: 特願 2015-61535

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

国際学会発表 口頭発表

International Conference on Pharmacology and Drug Development (ICoPaDD) (2014),
Singapore

6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2015) (2015)

Keystone Symposia Conference B3: G Protein-Coupled Receptors: Structure, Signaling and
Drug Discovery (2016)

プレスリリース

神経回路構築を制御する脂質を発見(2015 年 8 月 28 日)

https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20150824_02web.pdf