OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Structural and Functional Analysis of RIC8B Variants Regulating Olfactory Receptor Responses
Author(s)	白井, 利奈
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105614
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　白井　利奈　）	
論文題名	Structural and Functional Analysis of RIC8B Variants Regulating Olfactory Receptor Responses　(嗅覚受容体応答を調節するRIC8Bバリアントの構造・機能解析)

論文内容の要旨

Resistance to inhibitors of cholinesterase 8B (RIC8B) functions as a chaperone and guanine nucleotide exchange factor (GEF) for Gαs/olf. In this study, I focused on RIC8B variant 1 (v1), which is abundantly expressed at the mRNA level, and variant 4 (v4), which lacks the C-terminal Cradle Loop Helix (CLH) domain. Together with three closely related variants (v2, v3, and v10), I evaluated a total of five variants for their chaperone activity. HEK293T cells were co-expressed with olfactory receptors (ORs; OR51E1, OR51E2, OR1A1), and cAMP production in response to odorants was used as an indicator. As a result, only v4 consistently and significantly suppressed the cAMP responses. Complex structure prediction using AlphaFold3 revealed that v1 forms multiple hydrogen bonds with Gαs through its CLH domain, whereas v4, lacking CLH, failed to establish these interactions. These findings suggest that v4 may be unable to stably adopt the proper binding conformation with Gαs, resulting in reduced chaperone activity. Consequently, improperly folded Gαs may exert a dominant-negative–like effect, thereby suppressing OR responses.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（白　井　利　奈）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授　黒田俊一 副査　教授　倉橋　隆 副査　教授　池田史代 副査　教授　中川敦史	

論文審査の結果の要旨

RIC8Bは、Gsタンパク質αサブユニット(Gαs)のグアニンヌクレオチド交換因子である。本論文において申請者は、神経細胞でmRNAレベルにおいて豊富に発現するRIC8B splice variant 1 (v1)およびC末端側のcradle loop helix (CLH)領域を欠くv4を中心に、類似構造を有するv2, v3, v10とともに、嗅覚受容体 (OR) のにおい分子応答に与える影響をGlosensor cAMP assayにより詳細に検討した。その結果、v4のみがORのcAMP応答を抑制することを見出した。次に、生体分子相互作用予測AI (AlphaFold3)を用いた複合体構造解析を行い、v1がN末端側のArg75残基およびCLH領域を介してGαsと水素結合する一方、v4ではArg75残基を介した水素結合のみと予想した。さらに、Arg75残基をGluに置換したv4変異体がORのcAMP応答を抑制しないことを実験的に示し、構造予測と機能解析を整合的に結び付けた。以上より、v4はGαsと適切な水素結合を形成できないため、不適切に折りたたまれたGαsを生じさせ、それがドミナントネガティブとして作用することでOR応答を抑制する可能性を示した。本研究は、RIC8B splice variantの機能的差異とその分子機構に新たな知見を与えるものであり、当該分野にとって重要な成果と考えられる。以上の理由により、本論文は博士（理学）の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を用いて、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のないことを確認済みであることも申し添える。