

細胞外ループ工学による GPCR 化学遺伝学(1): ECL2 に着目したヒスタミン受容体の活性制御

(名大院工) ○柏 俊太朗・堂浦 智裕・清中 茂樹

Extra-cellular loop (ECL) engineering for GPCR-chemogenetics (1): Activity control of a histamine receptor by focusing ECL2 (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Shuntaro Kashiwa, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

G protein-coupled receptors (GPCRs) are transducers of extracellular signals, which regulate various physiological responses. The ligand binding sites of class A GPCRs are located in the seven transmembrane (7TM) domain, hence extracellular loops (ECLs: ECL1-ECL3) of these receptors would have little impact on the binding of endogenous ligands. We have recently focused on developing “ECL engineering”, a chemogenetic approach, which allows cell type-specific regulation of target GPCRs. Here, we report regulation of histamine H₁ receptor (H₁R), a class A GPCR, using ECL2 engineering. We derivatized levocetirizine, a H₁R selective antagonist, and constructed mutants, including mutations on the extracellular loop 2 (ECL2) of H₁R. The screening these derivatives and mutants identified some derivatives having higher affinity for mutants than that for wild-type H₁R. Thus, ECL2 engineering is expected to be a powerful tool for chemogenetic regulation of class A GPCRs.

Keywords : Chemogenetics; GPCR; Histamine receptor; Extracellular loop

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は細胞外シグナルの受容器であり、様々な生理的応答を制御する。Class A GPCR の内在リガンド結合部位は7回膜貫通 (7TM) ドメインに存在するため、細胞外ループ (ECL) は内在性リガンドとの結合にあまり影響しない。そのため、我々は標的 GPCR の細胞種選択的な活性制御を目指した化学遺伝学的アプローチとして細胞外ループ工学の開発に取り組んでいる。本発表では細胞外ループ 2 (ECL2) 工学を用いた class A GPCR に属するヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) の活性制御について報告する。H₁R 選択的阻害薬であるレボセチリジンの誘導化と H₁R の ECL2 領域に様々なアミノ酸を導入した変異体作製を行い、それらをスクリーニングした結果、野生型 H₁R よりも変異体により強い親和性を示す誘導体を見出した。ECL2 に着目した細胞外ループ工学は class A GPCR の有用な活性制御法の一つになると期待される。

