

細胞外ループ工学による GPCR 化学遺伝学(2): ECL3 に着目したアデノシン受容体の活性制御

(名大院工) ○松岡 佑真・杓野 拓光・堂浦 智裕・清中 茂樹

Extracellular loop (ECL) engineering for GPCR-chemogenetics (2): ECL engineering focusing on ECL3 allows regulation of adenosine receptor activity

(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Yuma Matsuoka, Takumitsu Shakuno, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

G protein-coupled receptors (GPCRs) regulate a wide range of physiological processes. Although GPCRs are regarded as desirable drug targets, their functions in specific cell types remain unclear. We have focused on developing a chemogenetic method termed extracellular engineering, which allows regulation of GPCRs in target cells. In this presentation, we report regulation of adenosine A_{2A} receptor ($A_{2A}R$), a class A GPCR, using extracellular loop 3 (ECL3) engineering. Mutagenesis at the ECL3 region altered the binding affinity of derivatives of ZM241385, a $A_{2A}R$ selective inverse agonist without affecting that of adenosine. This is because adenosine, the endogenous ligand of $A_{2A}R$ binds into the seven transmembrane (7TM) domain. Thus ECL3 engineering is an effective method to chemogenetically modulate GPCRs. *Keywords: GPCR, Adenosine receptor, Chemogenetics, Extracellular loop (ECL) engineering*

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、シグナル伝達により広範な生理的プロセスに関与し、創薬標的として注目されるが、細胞種選択的な GPCR の機能は未だ明らかにされていない。そこで我々は特定細胞の GPCR の活性制御を可能とする「細胞外ループ工学」と名付けた化学遺伝学的手法の開発を進めている。本発表では細胞外ループ3(ECL3)を用いた化学遺伝学的手法により、class A GPCR の一つであるアデノシン A_{2A} 受容体($A_{2A}R$)の活性制御について報告する。 $A_{2A}R$ の内在性リガンドである Adenosine は7回膜貫通(7TM)ドメイン内部に結合する為、ECL3 に変異導入することで Adenosine との結合親和性を維持しつつ、 $A_{2A}R$ 選択的阻害剤(ZM241385)の誘導体との結合親和性を変化させることができた。以上の結果より、細胞外ループ3工学は GPCR の活性制御に有効な手法であると考えられる。

