

In vivo 制御を指向した代謝型グルタミン酸受容体 mGlu1 変異体 選択的なサイレントリガンドの開発

(名大院工) ○堂浦 智裕・柏 俊太朗・長谷川 寛太・松葉 佑弥・清中 茂樹

Development of Mutant Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 (mGlu1) Selective Silent Ligands for In Vivo Regulation of mGlu1 (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Tomohiro Doura, Shuntaro Kashiwa, Kanta Hasegawa, Yuya Matsuba, Shigeki Kiyonaka

Metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) is a GPCR that is highly expressed in the cerebellum, thalamus, and olfactory bulb. Although it is considered that mGlu1 in cerebellar Purkinje cells is involved in motor coordination and motor learning, the physiological function is controversial. Cell-type specific regulation of mGlu1 is essential for the functional analysis of mGlu1 expressed in cerebellar Purkinje cells.

FITM, a mGlu1-selective negative allosteric modulator (NAM) binds to the seven-transmembrane domain (7TMD) of mGlu1. Based on the structure of FITM-7TMD of the mGlu1 complex, we performed derivatization of FITM and mutagenesis at the extracellular loop 2 (ECL2) near the FITM binding site. Functional assessment and ligand binding assay identified a FITM derivative which acts as a NAM and a silent ligand for wild-type and a mutant mGlu1, respectively. We also designed a second-generation ligand that has a more potent inhibitory effect on wild-type mGlu1 than the first-generation ligand.

Keywords : Chemogenetics; Chemical Biology; Pharmacology; Receptor; Ligand

代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGlu1) は小脳・視床・嗅球に多く発現している GPCR である。小脳プルキンエ細胞に発現している mGlu1 は運動協調性や運動学習に関与すると考えられているが、その生理学的機能に関する議論が続いている。小脳プルキンエ細胞に発現している mGlu1 の機能を解明するためには細胞種特異的な mGlu1 活性制御法の開発が必要である。

mGlu1 選択的なネガティブアロステリックモジュレーター (NAM) である FITM は mGlu1 の 7 回膜貫通ドメイン (7TMD) に結合することが知られている。FITM と mGlu1 の 7TMD との複合体構造を基に、FITM の誘導体化と FITM 結合部位近傍の細胞外ループ 2 (ECL2) への変異導入を実施した。受容体機能評価とリガンド結合実験より、野生型 mGlu1 には NAM となり、変異型 mGlu1 にはサイレントリガンドとなる FITM 誘導体を見出した。この第 1 世代のリガンドを基に、より強く野生型 mGlu1 を阻害するが変異型 mGlu1 を阻害しない第 2 世代のリガンドを開発したことを報告する。

