

細胞外ループの構造情報に基づくドーパミン受容体のケモジェネティク制御

(名大院工) ○原 隆史・柏 俊太郎・堂浦 智裕・清中 茂樹

Chemogenetic regulation of dopamine receptors using structural information of the extracellular loops (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Ryuji Hara, Shuntaro Kashiwa, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

Abnormalities in dopaminergic neurons are implicated in psychiatric disorders such as Parkinson's disease and schizophrenia. Thus, dopamine receptors are regarded as important drug targets, and their physiological functions are desirable to elucidate. Dopamine receptor antagonists are useful for elucidating the physiological functions of dopamine receptors. However, because of broad expression of dopamine receptors *in vivo*, it is hard to control dopamine receptors in a cell-type specific manner. To solve this problem, we worked to develop a chemogenetic method that can regulate dopamine D1 receptor (D1R), a class A GPCR, in a cell type-specific manner. The extracellular loops (ECLs) of D1R have little impact on binding of D1R to its endogenous ligand, dopamine, but are involved in binding to dopamine receptor antagonists. We introduced mutations in the ECLs of D1R and found a mutant with significantly higher 50% inhibitory concentration (IC_{50}) of dopamine receptor antagonists through cell-based screening. This result indicates that extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) is useful for controlling D1R in a cell-type specific manner.

Keywords : Chemogenetic regulation; Dopamine receptor; Extracellular loop; eLEC

ドーパミン作動性神経細胞の異常は、パーキンソン病や統合失調症などの中枢神経疾患に関与している。そのため、ドーパミン受容体は重要な創薬標的であり、その生理機能の解明が求められる。ドーパミン拮抗薬はドーパミン受容体の生理機能の解明に有用であるが、生体内のドーパミン受容体を広く阻害するため、ドーパミン受容体を細胞種選択的に制御することは困難である。この問題を解決するため、我々は class A GPCR の一つであるドーパミン D1 受容体 (D1R) の細胞種選択的な制御を可能にする化学遺伝学的手法の開発に取り組んだ。D1R の細胞外ループ (ECL) は内在リガンドであるドーパミンとの結合への影響が小さい一方、ドーパミン拮抗薬との結合に関与している。D1R の ECL に変異を導入し、細胞応答に基づいたドーパミン拮抗薬に対するスクリーニングを実施した結果、ドーパミン拮抗薬の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) が顕著に高濃度シフトした変異体を見出した。この結果は、細胞外ループ工学に基づくケモジェネティクス (extracellular Loop-Engineered Chemogenetics: eLEC) が D1R の細胞種選択的な制御に有用であることを示唆している。

