

代謝型グルタミン酸受容体 1 のケモジェネティック制御及び人工リガンドの in vivo 動態解析

(名大院工¹・量子科学技術研究開発機構²) ○近藤 匠¹・堂浦 智裕¹・山崎 友照²・藤永 雅之²・張 明榮²・清中 茂樹¹

Chemogenetic regulation of metabotropic glutamate receptor 1 and in vivo dynamics of the designer ligand (¹*Graduate School of Engineering, Nagoya University*, ²*National Institutes for Quantum Science and Technology*) ○Takumi Kondo¹, Tomohiro Doura¹, Tomoteru Yamasaki², Masayuki Fujinaga², Ming-Rong Zhang², Shigeki Kiyonaka¹

Metabolic glutamate receptor 1 (mGlu1) is a class C GPCR that is highly expressed in the cerebellum, thalamus and olfactory bulb, and is known to be involved in memory and learning. Since the physiological functions of mGlu1 differ among the expressing cell type, it is highly desired to control mGlu1 in a cell type-selective manner. By combining MPET derivatized from FITM, an allosteric inhibitor of mGlu1, and mGlu1 mutant (T748W) which is introduced a tryptophan (W) near the FITM binding site of mGlu1, we established the basis for a cell type-selective mGlu1 regulation method. For its in vivo applications, we analyzed the pharmacokinetics of MPET by positron emission tomography (PET). As a result, we found that MPET has characteristics suitable for in vivo applications, including penetrating the blood-brain barrier (BBB). Based on these findings, we conducted behavioral experiments using mice, and demonstrated that the developed method allows to control mGlu1 in a cell type-selective manner in vivo.

Keywords : mGlu1; Chemogenetics; pharmacokinetics

代謝型グルタミン酸受容体 1 (mGlu1)は class C GPCR の一種で、小脳や視床、嗅球に多く発現し、記憶や学習に関与することが知られている。しかし、mGlu1 の生理機能は発現細胞種ごとに異なっているため、細胞種選択的な制御法が求められている。我々は mGlu1 のアロステリック阻害剤である FITM を誘導体化した MPET と、mGlu1 の FITM 結合位置付近にトリプトファン(W)を変異導入した T748W 変異体を組み合わせることで細胞種選択的な mGlu1 制御系の基盤を構築した。その in vivo 適用に向けて、MPET の in vivo での薬物動態を PET(陽電子断層撮影法)により解析した。その結果 MPET には中枢移行性があることなど、in vivo に適した性質を持つことが分かった。これらの知見に基づいて、マウスを用いた行動実験を行い、開発した手法で mGlu1 を細胞種選択的に制御可能であることを明らかにした。

