

アカデミックプログラム [A 講演] | 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー：口頭A講演

2024年3月18日(月) 15:55 ~ 17:15 H935(9号館 [3階] 935)

[H935-1vn] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー

座長：堂浦 智裕、平山 祐

◆ 日本語

15:55 ~ 16:05

[H935-1vn-01]

フェロトーチス阻害効果を示す新規化学構造の開発

○河合 寛太¹、平山 祐¹、辻 美恵子¹、永澤 秀子¹ (1. 岐阜薬科大学)

◆ 日本語

16:05 ~ 16:15

[H935-1vn-02]

核内受容体ROR γ t活性とkynurenine産生機構の相関の解析○長谷部 友花¹、里中 慧伊太¹、武田 翔太¹、大野 修¹、松野 研司² (1. 工学院大学先進工学部、2. 安田女子大学薬学部)

◆ 英語

16:15 ~ 16:25

[H935-1vn-03]

ジャスモン酸主要転写因子MYC に対する低分子阻害剤の探索と植物ホルモン間クロストークの人工制御

○劉 瑞琦¹、李 奇¹、三野 光識²、出井 晶子²、吉田 稔²、上田 実^{1,3}、高岡 洋輔¹ (1. 東北大院理、2. 理研 環境資源科学研究センター、3. 東北大院生命科学)

◆ 日本語

16:25 ~ 16:35

[H935-1vn-04]

植物ホルモン ジャスモン酸イソロイシンの代謝を担うトマトCYP94酵素の同定

○森川 真以¹、齊藤 里菜²、武藤 俊哉²、齋藤 爽香²、加治 拓哉³、上田 実^{2,3} (1. 東北大学理学部、2. 東北大学大学院生命科学研究科、3. 東北大学大学院理学研究科)

◆ 日本語

16:35 ~ 16:45

[H935-1vn-05]

イネのジャスモン酸受容体サブタイプ選択的な合成リガンドの開発

○三井 麻里有¹、奥村 太知²、北島 紬³、加治 拓哉²、林 謙吾²、稲垣 秀生⁴、宮本 皓司⁴、岡田 憲典⁵、上田 実^{2,3} (1. 東北大学・理、2. 東北大院・理、3. 東北大院・生命、4. 帝京大院・理工、5. 東大院・農生科)

◆ 日本語

16:45 ~ 16:55

[H935-1vn-06]

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ック制御

○原 隆史¹、柏 俊太郎¹、堂浦 智裕¹、清中 茂樹¹ (1. 名古屋大学)

◆ 日本語

16:55 ~ 17:05

[H935-1vn-07]

Loop-Swappingによるセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する臨床薬の親和性制御

○井上 始¹、堂浦 智裕¹、清中 茂樹¹ (1. 名古屋大学)

◆ 日本語

17:05 ~ 17:15

[H935-1vn-08]

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および人工リガンドのin vivo動態解析

○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 (1. 名古屋大学、2. 量子科学技術研究開発機構)

フェロトーシス阻害効果を示す新規化学構造の開発

(岐阜薬科大学¹) ○河合 寛太¹・平山 祐¹・辻 美恵子¹・永澤 秀子¹

Development of a new chemical structure inhibiting ferroptosis (¹Gifu Pharmaceutical University) ○Kanta Kawai,¹ Tasuku Hirayama,¹ Mieko Tshuji,¹ Hideko Nagasawa¹

In 2012, Stockwell *et al.* reported Ferroptosis, an iron-dependent programmed cell death through accumulation of damaged lipids resulting from radical chain reactions between ferrous ions and lipid peroxide. It is known that Ferroptosis is associated with several diseases. Therefore, inhibiting ferroptosis is expected to be a new therapeutic target for treating these diseases. In this work, we report on a new class of inhibitors of Ferroptosis.

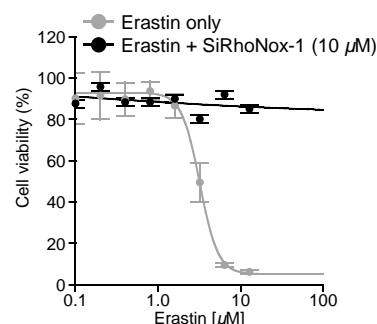
Our group has reported a series of ferrous ion-selective fluorescent probes containing tertiary amine *N*-oxide moiety. We focused on the mechanism of the *N*-oxide chemistry, where ferrous ions are oxidized to ferric ions, and presumed and evaluated if *N*-oxide chemistry would be a new therapeutic strategy based on the oxidation of ferrous ions which is a key factor for Ferroptosis. We found that SiRhoNox-1, a deep-red *N*-oxide-based fluorescent probe, rescued erastin-treated cells from ferroptosis. We also analyzed the inhibitory effect of other *N*-oxide-based probes having other subcellular distribution profiles and found that the *N*-oxide probes accumulating in the endoplasmic reticulum and lysosome effectively inhibited Ferroptosis.

Keywords: Ferroptosis; *N*-oxide; Drug Discovery; Inhibitor

2012 年、Stockwell らにより鉄依存的プログラム細胞（フェロトーシス）が報告された(*Cell*, 2012, 149, 1060)。フェロトーシスの直接的な誘引機序は二価鉄と過酸化脂質とのラジカル連鎖反応であり、酸化損傷を受けた脂質が蓄積することで細胞死が引き起こされる。フェロトーシスは神経変性疾患や急性腎不全などの多様な疾患への関与が報告されていることから、フェロトーシス阻害剤の開発はこれら疾患に対する新規創薬戦略に成りうる。本発表では新たな機序に基づくフェロトーシス阻害剤について報告する。

当研究室ではこれまでに、第 3 級アミン *N*-オキシド(*N*-オキシド)構造を有する化合物が、二価鉄選択的に反応し、蛍光を示す蛍光プローブになることを報告してきた(*Free Rad. Biol. Med.*, 2019, 133, 38)。*N*-オキシドと二価鉄の反応時、二価鉄は三価鉄へと酸化されることに着目し、二価鉄を減少させることで、フェロトーシスの阻害が可能になると考えた。いくつ

かの *N*-オキシド型蛍光プローブのフェロトーシス阻害効果を検証したところ、SiRhoNox-1 がフェロトーシス阻害活性を示し、既存のフェロトーシス阻害剤であるデフェロキサミンと比較しても高い阻害活性を示した。続いて、細胞内局在が異なる *N*-オキシド型蛍光プローブを用いて評価を行ったところ、小胞体とリソソーム局在性を示す *N*-オキシド型蛍光プローブにおいてのみ阻害活性が認められた。



核内受容体 ROR γ t 活性と kynurenine 産生機構の相関の解析

(工学院大先進工¹・安田女子大薬²) ○長谷部 友花¹・里中 慧伊太¹・武田 翔太¹・大野 修¹・松野 研司²

Analysis of the correlation between nuclear receptor ROR γ t activity and kynurenine production (¹ School of Advanced Engineering, Kogakuin University, Faculty of Pharmacy, Yasuda Woman's University.) ○Yuka Hasebe,¹ Eita Satonaka,¹ Syota Takeda,¹ Osamu Ohno,¹ Kenji Matsuno²

Kynurenine (KYN) is highly expressed in cancer cells and inhibitors of KYN production are expected to be applied as novel immunotherapeutic agents for cancer. We searched for compounds that inhibit KYN production induced by IFN- γ in human squamous cell carcinoma A431 cells from our chemical library. As a result, an agonist of the nuclear receptor ROR γ t was found to inhibit KYN production. In addition, an inverse agonist of ROR γ was found to promote KYN production.

Keywords : IDO; kynurenine; ROR γ t; inverse agonist; agonist

Kynurenine (KYN) は、一部のがん細胞で高発現している indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) などが tryptophan を異化することで産生される。KYN は免疫細胞の活性を抑制するため KYN 産生阻害剤は、がんの新規免疫療法剤としての応用が期待されている。

当研究グループでは、ヒト扁平上皮がん細胞 (A431 細胞) において、IFN- γ 誘導性 KYN 産生を阻害する化合物を化合物ライブラリーから探索し、更にヒット化合物の類縁体についても活性評価を検討した。その結果、核内受容体 ROR γ t の agonist として報告されている SR0987 に KYN 産生阻害活性があることを見出した (Fig.1 上)。作用機序を解析した結果、IDO と STAT1 の発現を阻害することが分かった。一方、ROR γ t の inverse agonist である XY018 で処理した際の KYN 産生量を評価した結果、IFN- γ 誘導性 KYN 産生を促進することが示された (Fig.1 下)。

以上の結果より、A431 細胞において ROR γ t の活性化は KYN 産生機構を負に制御する一方、ROR γ t の抑制は上記の機構を正に制御するというところを見出した。

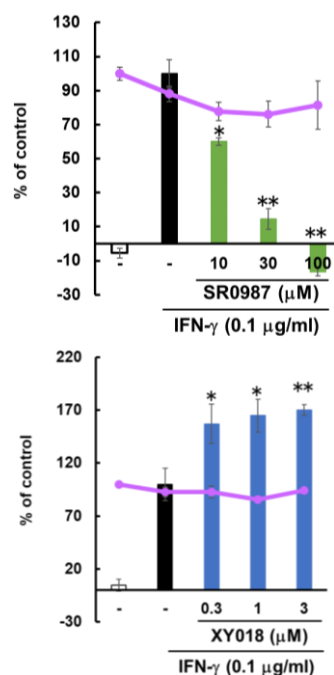


Fig.1 ROR γ t agonist および inverse agonist 処理した A431 細胞における KYN 産生量の評価結果 (棒線: KYN 産生量、折れ線: 生存細胞数、評価時間: 24 h、検定法: 対応のある t 検定、*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

Discovery of small-molecular inhibitors for the Jasmonate-related major transcription factor MYC and chemical regulation of plant hormone crosstalk

(¹Graduate School of Science, Tohoku University, ²RIKEN Center for Sustainable Resource Science, ³Graduate School of Life Sciences, Tohoku University) ○Ruiqi Liu,¹ Qi Li,¹ Koshiki Mino,² Akiko Idei,² Minoru Yoshida,² Minoru Ueda,^{1,3} Yousuke Takaoka¹

Keywords: Plant hormone; Protein-protein interaction; High-throughput screening; Transcription factor

Plant hormone-related transcription factors (TFs) are key regulators for plant life cycles including growth, differentiation, or defense. Since these TFs play pivotal roles, they are often genetically redundant to be robust against unexpected mutations. Furthermore, many TFs are involved in plant hormone crosstalk regulatory system, making analysis difficult. Therefore, selective chemical tools for plant TFs are expected to be effective in analyzing plant hormone signaling, although the molecular design of chemical tools has been challenging so far.

Jasmonoyl-L-isoleucine (JA-Ile) is an essential phytohormone in defense responses against insects or pathogens.¹ More than 25 TFs in the JA signaling are coded in the genome of the model plant *Arabidopsis thaliana* with a high genetic redundancy, although the details remain unclear.² We herein focus on a master regulator TFs MYCs in JA signaling, which regulates anti-insect responses as well as growth inhibition. MYCs are repressed by interactions with JAZ repressors and activated by transcriptional mediator MED25.³ Based on these protein-protein interactions (PPIs), we established a high-throughput screening (HTS) system to identify MYC inhibitors, and successfully

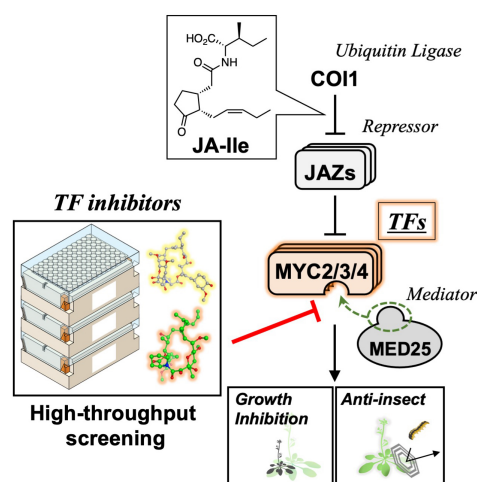


Figure 1. JA signaling pathway and the screening of MYC inhibitors.

obtained 18 hit compounds for MYC3 from existing drug library (Figure 1). Subsequently, we conducted more refined assays *in vitro* as well as *in vivo*, and finally identified three efficient MYC3 inhibitor candidates. These inhibitors also showed similar inhibitory effects for MYC2/4, redundant homologues for MYC3, but not for other TFs such as EIN3, another master regulators for defense against pathogen infection in JA signaling. By using *in silico* docking study, we aimed to optimize the structure of one candidate. Our new endeavor should provide various useful tools for understanding plant signaling pathways in the future.

1) Wasternack, C. and Hause, B., *Ann. Bot.* **111**, 1021 (2013). 2) Chini, A., *et al. Curr. Opin. Plant Biol.* **33**, 147–156 (2016). 3) Takaoka, Y., *et al. J. Biol. Chem.* **298**, 101504 (2022).

植物ホルモン ジャスモン酸イソロイシンの代謝を担う トマト CYP94 酵素の同定

(¹東北大理、²東北大院生命、³東北大院理)

○森川真以¹、齊藤里菜²、武藤俊哉²、齋藤爽香²、加治拓哉³、上田 実^{2,3}

Identification of the tomato CYP94 enzyme responsible for the catabolism of the plant hormone jasmonoyl-isoleucine. (¹Faculty of Science, Tohoku University, ²Graduate School of Life Science, Tohoku University, ³Graduate School of Science, Tohoku University)

○Mai Morikawa¹, Rina Saito², Toshiya Muto², Sayaka Saito², Takuya Kaji³, Minoru Ueda^{2,3}

The plant hormone (3*R*,7*S*)-jasmonoyl isoleucine (JA-Ile) is biosynthesized in response to attacks of enemies and induces defense responses. Since JA-Ile also causes growth inhibition, JA-Ile is oxidatively inactivated to 12-OH-JA-Ile and then to 12-COOH-JA-Ile by CYP94 enzymes.¹⁾⁻³⁾ However, the CYP94 enzymes have not been well characterized in plants other than *Arabidopsis thaliana*. We attempted to identify the CYP94 enzyme responsible for the oxidative catabolism of JA-Ile in tomato. We analyzed wound-induced genes expression and identified six candidate genes involved in JA-Ile catabolism. Next, we examined the activities of these CYP94 enzymes using the yeast heterologous expression system. As a result, we revealed that CYP94B18/B19 catabolize JA-Ile to 12-OH-JA-Ile and then to 12-COOH-JA-Ile.

Keywords : Tomato (*Solanum lycopersicum*), jasmonate, JA-Ile, catabolism, CYP94

植物ホルモン (3*R*,7*S*) -ジャスモン酸イソロイシン (JA-Ile) は、外敵からの攻撃に際して生合成され、防御応答を誘導する。JA-Ile は、生体内において CYP94 酵素によって 12-OH-JA-Ile 次いで 12-COOH-JA-Ile へと酸化的に不活性化される。¹⁾⁻³⁾ しかし、シロイヌナズナ以外の植物では、この酸化反応を触媒する CYP94 酵素の研究は余り進んでいない。我々はトマトにおいて JA-Ile の酸化的代謝を担う CYP94 酵素の同定を試みた。トマト葉に傷害を与えることで発現誘導された 6 つの CYP94 ファミリー遺伝子を、JA-Ile 代謝に関わる候補遺伝子とした。これらの遺伝子の酵母異種発現系を構築し、*in vitro* での JA-Ile 酸化活性を評価した。その結果、CYP94B18/B19 が二段階の酸化反応を触媒し、JA-Ile を 12-OH-JA-Ile、さらには 12-COOH-JA-Ile へと酸化することを明らかにした。

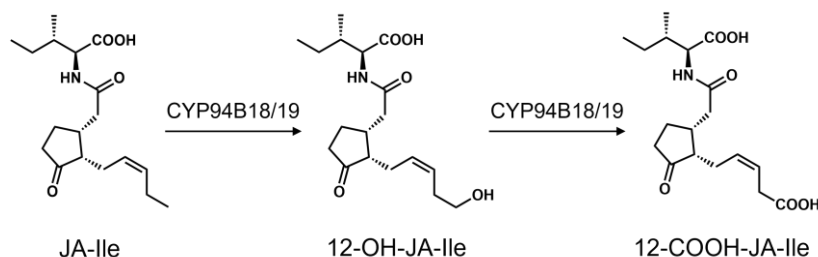


Figure 1. トマトにおける JA-Ile の代謝経路

1) Koo, A. J. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, 108, 9298. 2) Heitz, T. *et al. J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 6296. 3) Koo, A. J. *et al. J. Biol. Chem.* **2014**, 289, 29728.

イネのジャスモン酸受容体サブタイプ選択的な合成リガンドの開発

(東北大理¹・東北大院理²・東北大院生命³・帝京大院理工⁴・東大院農生科⁵)
 ○三井 麻里有¹・奥村 太知²・北島 紬³・加治 拓哉²・林 謙吾²・稲垣 秀生⁴・
 宮本 皓司⁴・岡田 憲典⁵・上田 実^{2,3}

Development of rice jasmonate receptor subtype-selective synthetic ligands

(¹Faculty of Science, Tohoku University, ²Graduate School of Science, Tohoku University, ³Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, ⁴Graduate School of Science and Engineering, Teikyo University, ⁵Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The Univ. of Tokyo) ○Maria Mitsui,¹ Taichi Okumura,² Tsumugi Kitajima,³ Takuya Kaji,² Kengo Hayashi,² Hideo Inagaki,⁴ Koji Miyamoto,⁴ Kazunori Okada,⁵ Minoru Ueda^{2,3}

The plant hormone jasmonoyl-L-isoleucine is perceived by COI-JAZ co-receptors and induces diverse biological responses. In the model monocot rice (*Oryza sativa*; *Os*), there are three *Os*COIs (*Os*COI1a/1b/2) and 15 *Os*JAZs, and their combination gives 45 *Os*COI-*Os*JAZ co-receptor subtypes. Three *Os*COIs regulate different responses¹⁾, so we expected subtype-selective synthetic ligands would be effective chemical tools. To develop such ligands, we have focused on the natural product coronatine (COR), a JA-Ile mimic. We have investigated the binding affinity of stereoisomers of COR to *Os*COI-*Os*JAZ subtypes²⁾, and found that several stereoisomers selectively bind to *Os*COI2. Based on these structures, we synthesized analogs and successfully obtained a chemical tool with improved affinity to *Os*COI2-*Os*JAZ.

Keywords : plant hormone; jasmonate; coronatine; stereoisomer; rice

植物ホルモン ジャスモン酸イソロイシン (JA-Ile) は、COI-JAZ 共受容体に結合し多様な生物応答を誘導する。単子葉モデル植物イネ (*Oryza sativa*; *Os*) には、3 種の *Os*COI (*Os*COI1a/1b/2) と 15 種の *Os*JAZ から構成される 45 種の *Os*COI-*Os*JAZ 共受容体サブタイプが存在する。3 種の *Os*COI はそれぞれ異なる生物応答を制御することから¹⁾、我々は特定の *Os*COI サブタイプに選択的に結合する合成リガンドが有効な化学ツールになると期待した。

リガンドの開発にあたり、JA-Ile のミミック天然物であるコロナチン (COR) に着目した。当研究室所有の COR 立体異性体ライブラリー²⁾を用いて、45 種の *Os*COI-*Os*JAZ 共受容体に対する親和性を網羅的に評価した結果、*Os*COI2 高選択的に結合する立体異性体を得た。さらに、その構造情報をもとに類縁体合成を展開し、*Os*COI2-*Os*JAZ との親和性が向上した化学ツールを得ることに成功した。

1) Miyamoto, K., Ueda, M., *et al.*, *Plant Cell Physiol.*, **2023**, 64, 405-421.

2) Ueda, M. *et al.*, *Commun. Biol.*, **2023**, 6, 320.

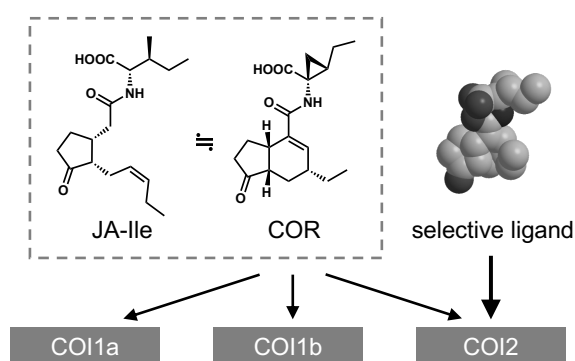


図: *Os*COI2 選択的リガンドの概念図

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

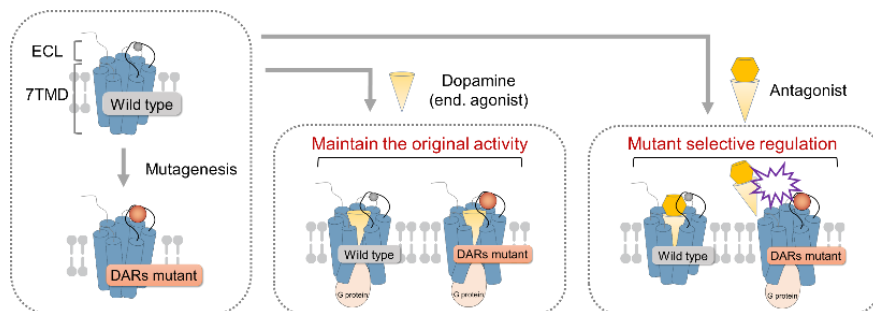
Chemogenetic regulation of dopamine receptors using structural information of the extracellular loops (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Ryuji Hara, Shuntaro Kashiwa, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

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。



Loop-Swapping によるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する臨床薬の親和性制御

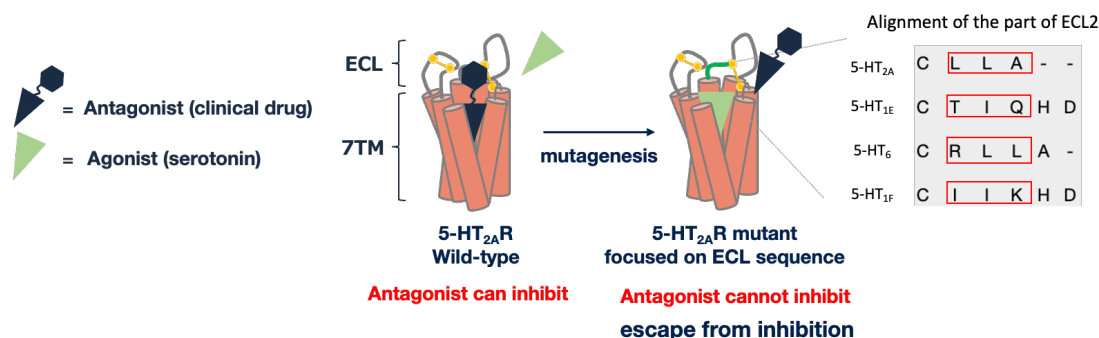
(名大院工) ○井上 始・堂浦 智裕・清中 茂樹

Affinity Control of Clinical Drugs for Serotonin 5-HT_{2A} Receptor by the Loop-Swapping approach
(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Hajime Inoue, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

G protein-coupled receptors (GPCRs) are responsible for a variety of important physiological functions, and approximately one third of approved drugs target GPCRs. However, it is difficult to elucidate the functions of GPCRs expressed in specific cells using these drugs, because most GPCRs are widely expressed *in vivo*. To solve this problem, we have proposed extracellular-Loop Engineered Chemogenetics (eLEC). The eLEC is a chemogenetic method to control the affinity between GPCRs and synthetic ligands by introducing mutations in the extracellular loops (ECLs) away from the 7-transmembrane domain where endogenous ligand binds. Here, we applied eLEC to serotonin 5-HT_{2A} receptor (5-HT_{2A}R), which is a target of many psychiatric drugs. We focused on the subtype-selectivity of clinical drugs targeting 5-HT_{2A}R, and prepared 5-HT_{2A}R mutants in which part of the ECLs of 5-HT_{2A}R is replaced that of other serotonin receptor subtypes. By introducing these mutations, we succeeded in shifting the IC₅₀ values of these drugs to approximately 200-fold higher concentration.

Keywords: Chemogenetics, GPCR, Serotonin 5-HT_{2A} receptor, Clinical drug

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は多岐にわたる重要な生理機能を担っており、承認薬の約 1/3 がこの種類の受容体を標的とする。しかし、GPCR の多くは生体内に広範に発現しているため、薬物を用いて特定細胞に発現している特定の GPCR の機能を解明することは困難である。この課題を解決するため、我々は extracellular-Loop Engineered Chemogenetics (eLEC) を提唱している。eLEC は、GPCR の活性化に重要だと考えられる 7 回膜貫通領域から離れた細胞外ループ (ECL) に変異を導入して GPCR と合成リガンドとの親和性を制御する化学遺伝学的手法である。今回我々は、統合失調症やうつ病をはじめとする多くの精神疾患の治療薬の標的となっているセロトニン 5-HT_{2A} 受容体 (5-HT_{2A}R) に eLEC を適用した。5-HT_{2A}R に対する臨床薬のサブタイプ選択性に着目し、5-HT_{2A}R の ECL の一部を他のセロトニン受容体サブタイプのもので入れ替えた変異体を作製した。この変異導入により 5-HT_{2A}R に対する臨床薬の 50% 阻害濃度を約 200 倍高濃度シフトさせることに成功した。



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

Metabotropic 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。

