

脳内移行性を有する代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu1) 選択的なアロステリック作用薬の創製と、それを利用した mGlu1 の *in vivo* 化学遺伝学的制御

(名大院工¹・名大工²・QST³・慶應大医⁴・名大量子イノベ研⁵) ○堂浦 智裕¹・近藤 匠¹・森川 桂伍²・山崎 友照³・藤永 雅之³・張 明榮³・掛川 渉⁴・清中 茂樹^{1,5}

Development of brain-permeable metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1)-selective allosteric ligands and their application to *in vivo* chemogenetic control of mGlu1 (¹Graduate School of Engineering, Nagoya University, ²School of Engineering, Nagoya University, ³National Institutes for Quantum Science and Technology, ⁴Keio University School of Medicine, ⁵Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Nagoya University) ○Tomohiro Doura,¹ Takumi Kondo,¹ Keigo Morikawa,² Tomoteru Yamasaki,³ Masayuki Fujinaga,³ Ming-Rong Zhang,³ Wataru Kakegawa,⁴ Shigeki Kiyonaka^{1,5}

Metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1) is a G protein-coupled receptor (GPCR) that is expressing in the central nervous system (CNS) such as cerebellum, thalamus, and olfactory bulb. mGlu1 is known to be involved in higher brain functions such as memory and learning. Since the physiological functions of mGlu1 vary depending on the cell type, it is necessary to regulate mGlu1 in a cell type-specific manner in order to understand the roles of mGlu1 in higher brain functions. To create this technology, we developed a chemogenetic method to control mGlu1 based on structural information of the CNS-penetrant allosteric inhibitor FITM-bound mGlu1. We found that MPET, a derivative of FITM, inhibits wild-type mGlu1 but not a mGlu1 mutant, and that MPET crosses the blood-brain barrier by positron emission tomography (PET) imaging. Furthermore, we investigated the physiological functions of mGlu1 related with motor learning in cerebellar Purkinje cells by behavioral experiments on mGlu1 gene knock-in mice after MPET administration. Here we report the detailed results.

Keywords : mGlu1; GPCR; CNS penetration; blood brain barrier; chemogenetics

代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGlu1) は小脳・視床・嗅球などの中枢神経系に発現する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一つであり、記憶や学習などの高次脳機能に関与することが知られている。mGlu1 の生理機能は細胞種によって異なるため、高次脳機能における mGlu1 の役割を理解するためには細胞種特異的に mGlu1 を制御する技術が必要となる。そのような技術を創造するため、私達は mGlu1 選択的な脳内移行性のアロステリック阻害剤である FITM と mGlu1 との複合体の構造に基づいた mGlu1 の化学遺伝学的制御法を開発した。FITM の誘導体の一つである MPET が野生型 mGlu1 を阻害する一方で変異型 mGlu1 を阻害しないことを発見し、陽電子断層撮影法 (PET) より MPET が脳内移行性であることを明らかにした。さらに、MPET を mGlu1 遺伝子ノックインマウスに投与した時の行動実験を通して小脳のプルキンエ細胞に発現する mGlu1 の運動学習に関わる生理機能について調査した。本発表ではこれらの研究成果について報告する。

