

構造を基にしたグルタミン酸受容体 **GluK1, GluK2** 選択的化合物の設計

*Structure-Based Isoform-Selective Drug Design for Glutamate Receptors **GluK1 and GluK2***

海野昌喜^{1,2,3}、篠原正将²、高山昴一郎²、田中秀治²、酒井隆一⁴、佐々木誠⁵、
齋藤正男²

¹ 茨大・フロンティア, ² 東北大・多元研, ³ 理研・播磨, ⁴ 北大院・水産, ⁵ 東北大院・生命科学

イオンチャネル型グルタミン酸受容体(iGluR)は、興奮性の速い神経伝達を行うシナプスの膜上の膜蛋白質である。神経伝達物質であるグルタミン酸を結合すると自身で形成するイオンチャネルを開口し、Na⁺などの陽イオンを透過する。この蛋白質は、神経細胞ネットワークの形成や、シナプスの可塑性にも関与しており、記憶や学習といった高次機能に重要な役割を果たしている。

iGluRには計18種類のアイソフォームが存在し、化学物質との親和性の違いなどにより3つのグループ(NMDA型、AMPA型、カイニン酸型)に分類される。個々のアイソフォームの機能の研究方法の一つとして、それぞれを選択的に制御する化合物の利用がある。我々は、海綿より発見された天然物ダイシハーベイン(DH)、ネオダイシハーベイン(NDH)が、一番研究の遅れているカイニン酸型サブタイプのうち、二つのアイソフォーム(GluK1, GluK2)に高い親和性を示す強力なアゴニスト(活性物質)であることを見出した。それらを出発物質として、アイソフォーム選択的に制御する化合物の開発を目指してきた。

本研究では、GluK1, GluK2のリガンド結合ドメイン(細胞外ドメイン)を遺伝子工学的に発現し、実際に合成されたDHやその構造類縁体5種類とGluK1の結合様式と、NDHとGluK2の結合様式をX線結晶構造解析により原子レベルで明らかにした。また、それらの化合物の結合様式・蛋白構造と親和性との関係を明らかにした。DHの9位のOH基を削除した場合、9位OH基とグルタミン酸骨格のγカルボキシル基との間の水素結合が無くなり、化合物のコンフォメーションは、DHやNDHとは大きく異なっていた。8位の置換基を削除してもコンフォメーションが変わらず、親和性が低下しないことと併せて考えると、9位の置換基を削除したことによるコンフォメーションの変化により、GluK2リガンド結合クレフトの形状と合わなくなり、親和性が低下するのだと考えられる。

本シンポジウムでは今まで得られた結果を総合して、化合物構造の親和性に与える影響と共に、iGluR活性化・不活性化の機構について考察したい。