

21O-am09S

G 蛋白質共役型受容体の細胞膜第 2 貫通領域 Asp^{2.50}残基を介した Biased agonism

○塚本 速人¹, 畑原 広和¹, 弓削田 真弘¹, 上岡 珠紀¹, 菱沼 滋¹, 庄司 優¹ (¹明治薬大・薬効)

【背景・目的】G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) において、G 蛋白質とアレスチンとの共役を選別して活性化する Biased agonism という概念が提唱されている。本研究では、GPCR の Biased agonism 発現機構に関する研究の一環として、GPCR の細胞膜第 2 貫通領域に高度に保存されている Asp^{2.50} 残基の役割を解析した。

【方法】野生型ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 及びその Asp^{2.50} (Asp73) 残基をアスパラギンに変異させた H₁R (D73N) を強制発現させた Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を用い、H₁R と G 蛋白質との共役 ([³H]inositol phosphates 産生) 及び H₁R とアレスチンとの共役 (H₁R の細胞内輸送) における Asp73 残基の役割を解析した。

【結果・考察】H₁R 刺激に伴う [³H]inositol phosphates 産生は、D73N 変異によって消失した。一方、H₁R 刺激に伴う H₁R の細胞内輸送は、D73N 変異によって影響を受けなかった。従って、D73N 変異 H₁R は、G 蛋白質とは共役できず、選択的に H₁R の細胞内輸送を活性化するバイアス型受容体であることが明らかとなった。Asp^{2.50} 残基は、Na⁺が結合するアロステリック部位として機能することによって、オルソステリック・リガンドの結合親和性を制御しているアミノ酸残基でもあることから (Hishinuma *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **128**, 46-54, 2017)、Asp^{2.50} 残基は、GPCR のリガンド親和性と Biased agonism に極めて重要な役割を果たしていると考えられる。