

23PO-am225S

ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体に対するピラスチンの熱力学的結合特性

○秋元 颯門¹, 菱沼 滋¹, 庄司 優¹ (¹明治薬大・薬効)

【目的】ピラスチンは、分子内にカルボキシ基を有する新規第二世代抗ヒスタミン薬である。Docking 解析の結果から、分子内にカルボキシ基を有する抗ヒスタミン薬の H₁R への結合には、H₁R に特有のアミノ酸残基である細胞外第 2 ループ Lys179 残基あるいは細胞膜第 5 貫通領域 Lys191 残基との静電的結合が関与する可能性が推定されている (Shimamura *et al.*, *Nature*, **475**, 65-70, 2011)。本研究では、H₁R に対するピラスチンの結合特性を明らかにする目的で、ピラスチンの熱力学的結合駆動力における Lys179 残基及び Lys191 残基の役割を解析した。

【方法】野生型 H₁R (WT) 及び、Lys179 残基と Lys191 残基の両方をアラニンに変異させた H₁R (K179AK191A) を強制発現させた Chinese hamster ovary (CHO) 細胞から細胞膜標本を作製した後、受容体結合実験によって H₁R に対するピラスチンの結合親和性 (解離定数: K_d 値) 及び熱力学的結合駆動力を算出した。

【結果・考察】標準温度 (25°C) において、ピラスチンの結合親和性は K179AK191A 変異によって低下した。この結合親和性の低下には、エントロピー駆動力 (疎水性相互作用) の低下が関与し、エンタルピー駆動力 (静電的相互作用) はむしろ増大することが明らかとなった。従って、Docking 解析の結果とは異なり、H₁R の Lys179 残基及び Lys191 残基は、ピラスチンの疎水性駆動力に対して促進的に、静電的駆動力に対して抑制的に関与することによって、ピラスチンの結合親和性を制御していると考えられる。