

23PO-am226

ヒト・ヒスタミン H_1 受容体の薬物親和性制御機構： Na^+ 及び K^+ による二重制御
○小原 衣未里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の薬物親和性は、 Na^+ によって制御されていることが知られている。既に我々は、 Na^+ は、Gq 蛋白質共役型ヒト・ヒスタミン H_1 受容体 (H_1R) の細胞膜第 2 貫通領域に存在する Asp73 残基 (D73) に細胞外から作用することによって、 H_1R の薬物親和性をアロステリックに制御していることを報告した (Hishinuma *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **128**, 46-54, 2017)。本研究では、細胞内の主要なカチオンである K^+ に着目し、 Na^+ と K^+ による H_1R 機能の二重制御機構について解析した。

【方法・結果】野生型 H_1R (WT) 及び Asp73 残基をアスパラギンに変異させた H_1R (D73N) を強制発現させた Chinese hamster ovary (CHO) 細胞 (無傷細胞) 及びその細胞膜標本を用い、 H_1R に対する放射性リガンド [3H]メピラミンを用いた受容体結合実験を行うことによって、 Na^+ 及び K^+ による H_1R の薬物親和性変化を測定した。

【結果・考察】細胞膜標本において、WT に対する [3H]メピラミンの結合親和性は 150 mM KCl によって低下したが、この低下は D73 変異及び無傷細胞において消失した。従って、 K^+ は、細胞膜内側から Asp73 残基に作用することによって、 H_1R の薬物親和性を制御していると考えられた。また、 H_1R に対するヒスタミンの結合親和性は 150 mM KCl によって低下し、この低下は 150 mM NaCl の共存によってさらに増強された。従って、 H_1R のヒスタミン親和性は、細胞外 Na^+ と細胞内 K^+ の存在によって二重に制御され、ヒスタミン感受性が低く保たれていることが示唆される。