

# 脳を簡単操作サルで記憶消去に成功

脳機能を解明するため、神経細胞に人工受容体を導入して、人工受容体（スイッチ）にだけ作用する作動薬を入れることで、一部の神経細胞を活性化させたり、不活性化させる化学遺伝学という手法が10年前に開発され様々な研究に使われている。しかし、現在の作動薬は脳への移行効率が悪く、大量に投与する必要があり時間がかかるほか、一部が変化して脳の別の神経細胞に作用してしまうという問題があった。

QST放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部の南本敬史グループリーダー、京都大学霊長類研究所、ノースカロライナ大学、マウントサイナイ医科大学、慶應義塾大学医学部からの共同研究グループは、既存薬よりも性能と安全性を大幅に高めた人工受容体作動薬候補DCZを開発した。既存作動薬の約100分の1の量で標的の神経細胞のスイッチを安全かつ素早く切り替えられるようになった。実際、記憶を担当するサルの前頭前野の神経細胞にスイッチを導入し、DCZを投与することで記憶を繰り返しオフにすることに世界で初めて成功した。新たな脳神経疾患治療につながるほか、脳機能や精神・神経疾患の基礎研究に大きく貢献することが期待される。Nature Neuroscienceオンライン版に掲載された。

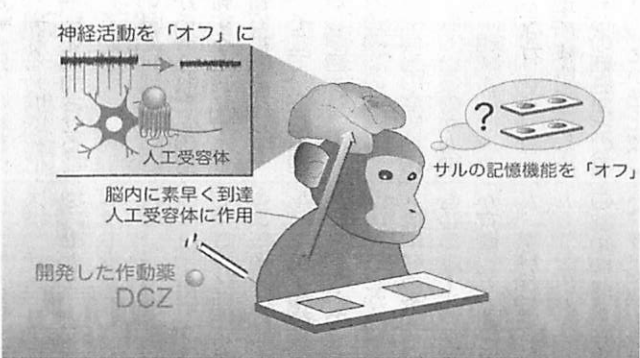
## スイッチにだけ作用 薬剤候補DCZ開発

### QSTなど共同

記憶や意思決定など、様々な高次脳機能は、多くの神経細胞が協調して働くことで実現されている。神経細胞の活動が不調になると、精神・神経疾患等で認められる様々な症状を生じる。脳機能の仕組みを理解したり、症状を改善する方法を探るためには、特定の神経細胞の活動を変えてどのような機能が変化するかを明らかにすることが非常に重要だ。

化学遺伝学では、標的の神経細胞集団にスイッチの役割をする人工受容体を発現させ、人工受容体のみ作用してスイッチをオン・オフする薬（作動薬）を全身に投与することで標的の神経細胞の活動を一定時間だけ変化させる。大がかりな装置を必要としないなど、その簡便さから世界中の多くの研究者に利用され、基礎研究だけでなく、疾患の理解や治療開発などへの応用も期待されている。しかし、現在用いられている代表的な作動薬である酸化クロロザピン（CNO）は、脳内への到達率が悪いため作用まで時間がかかるだけでなく、到達率の悪さを補うために大量に投与されたCNOの一部が体内で別の代謝物に変換されて、脳内に元から備わる様々な受容体に働くことで有害な作用をもたらすことが近年報告されていた。

研究グループは新しい作動薬DCZを開発し、その有効性と安全性を動物実験により確



人工受容体作動薬候補DCZを使った脳の操作

認した。南本グループリーダーは「CNOに着目して、近い化合物の中から候補薬物としてDCZを見いだしました」という。

まず、線条体の右側にだけ人工受容体を発現するサルを用いて、DCZを放射線で標識して静脈から投与しPET測定を行ったところ、人工受容体を発現する部位から特に高い信号がみられ、DCZが集積することがわかった。CNOの放射性薬剤では、脳内での信号はほとんどなく、脳にわずかにしか到達しないことが確認できた。マウスでも同様の結果が確認できた。また、DCZ投与後のサルやマウスの脳内にはCNOで見られたような代謝物は検出されなかった。

これらのことからDCZは脳へ速やかに到

## 精神・神経疾患 即効性高く副作用少ない治療法期待

達して高い濃度が持続する一方、代謝物は脳には移行しないため高い有効性と安全性を有すると考えられる。

次に、人工受容体を発現する神経細胞の活動がDCZによって変化するかを確認するため、興奮性の人工受容体と神経活動に伴い蛍光を発するタンパク質（蛍光カルシウムプローブ）をマウス大脳皮質の神経細胞に発現させた。神経活動を反映する蛍光強度の変化を二光子顕微鏡で測定しながらDCZを微量投与したところ、蛍光強度は投与後すぐに増加を始め10分後には最大となった。この活動は2時間以上持続し4時間後には元に戻っていた。この活動の増加はCNOを100倍量投与した場合に比べ十分に早く、強いことが確認できた。また、人工受容体を持たない神経細胞の活動にはDCZは影響しないことも確認した。サルでも同様の結果が確認でき、DCZは人工受容体を通じて狙った神経細胞の活動を速やかにヒンポイントで変化させることが示された。

さらに、作業記憶を担当することが知られている脳部位である前頭前野の神経細胞に、抑制型（オフ型）の人工受容体を導入し、その様子をPET測定で画像化した。作業記憶を評価するためのテストでは、サルが見ている前で左右の穴のどちらかにエサを入れて蓋をし、待ち時間の間カーテンを引いて目隠しをした後、サルにエサが入っている穴を当てさせる。DCZがない条件では、サルはエサが入っている穴をおおむね正しく選び、その正答率は待ち時間10秒でも約80%だった。これに対し、DCZを投与すると待ち時間10秒での正答率が約50%、つまり当てずっぽうで答えるレベルにまで低下し記憶が保てなくなった。また、DCZ投与の翌日には正答率はもとのレベルに戻っており、DCZの効果は24時間以内に消失することが確認できた。

マウスやサルでの有効性が確認できたことから、今後、脳機能や精神・神経疾患の基礎研究に大きく貢献することが期待される。南本グループリーダーは「てんかんの場合は、ここが悪いというあたりをつけれられるが、鬱病はどこに異常な神経細胞活動があるかわからない。また患者によっても違う。例えば、鬱病の原因部位を探索するため、サルで特定の神経細胞を薬調させて、どのような症状が出てくるか調べるといった応用が考えられる。さらに精神・神経疾患の画期的な遺伝子治療法を進める際にも、即効性が高く副作用リスクの少ないDCZは有力な候補薬物になる」と話す。