

## 光により脳内のアデノシン活性を増強し睡眠を誘導する薬物の開発に成功

！

脳の側坐核（そくざかく）に存在するアデノシン  $A_{2A}$  受容体は、睡眠と意欲の調整に重要な役割を果たします。本研究では、光によりアデノシン  $A_{2A}$  受容体の感受性を高める薬物を開発し、マウスの側坐核選択的に光を照射することで睡眠を人為的にリモート誘導することに成功しました。

脳の側坐核（そくざかく）は意欲行動や睡眠調節を司る脳領域であり、そこに存在するアデノシン  $A_{2A}$  受容体 ( $A_{2A}R$ ) により機能調節されることが知られています。そのため、側坐核の  $A_{2A}R$  活性を任意に調節することができれば、睡眠や意欲行動を制御できると期待されています。しかし、 $A_{2A}R$  は心臓を始めとするさまざまな器官に存在しており、遺伝子改変を伴わずに、脳内の  $A_{2A}R$  のみを選択的に機能調節することは困難でした。

本研究では、光により薬物の活性を制御するオプトケミストリーという技術に着目し、組織中のアデノシン活性を増強する新たな光感受性薬物を開発しました。この薬物をマウスに投与して、側坐核に選択的に光を照射したところ、遺伝子改変を伴わずに、人為的に睡眠を誘導することに初めて成功しました。

従来の光感受性薬物は、紫外光による光毒性、血液脳関門透過性、光反応効率などの点で課題があり、哺乳類を始めとする生体への応用は遅れていました。今回開発した光感受性薬物は、これらの課題を解決するものであり、脳内  $A_{2A}R$  を標的とする医薬品のみならず、他の伝達物質受容体を標的とした脳機能調節薬の開発におけるオプトケミストリーの可能性を示すものです。

### 研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIIS）／医学医療系

Michael Lazarus 教授

斉藤 毅 准教授

## 研究の背景

生体内の情報物質アデノシンを受容するアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) は、中枢神経系、心血管系を始めとした身体の広範な臓器に存在し、多様な生理作用に関与します。これまでに本研究グループは、意欲行動や睡眠調節を司る脳領域である側坐核において A<sub>2A</sub>R が睡眠調節を担っていることを明らかにし (Nature Communications, 2017)、側坐核の A<sub>2A</sub>R を選択的に活性化し睡眠を調節する新たな医薬品の創出を目指して研究を進めてきました。しかし、中枢神経系に存在する A<sub>2A</sub>R のみを狙い撃ちする薬物の開発においては、血液脳関門<sup>注1)</sup> 透過性の低さや末梢系の副作用などの難しい課題を抱えていました。

このような部位特異性を解決する新しい薬理学的アプローチとして、オプトケミストリーがあります。オプトケミストリーは、光を用いて光感受性分子を活性化または不活性化することで、遺伝子改変を伴わずに、正確な空間的・時間的制御で特定の生理反応を誘導できる革新的技術です。しかし、この技術を哺乳類の脳に応用するには、脳への光照射の難しさ、光感受性分子の活性化に必要な高エネルギー紫外線照射による光毒性の危険性、血液脳関門を通過して光感受性分子を送達することの難しさといった課題があり、神経細胞や他の脳細胞を光応答させる薬物の開発は遅れていました。

## 研究内容と成果

本研究グループは、側坐核に存在するアストロサイト<sup>注2)</sup> とニューロンの活動により、アデノシン濃度が局所的に変化し、A<sub>2A</sub>R の活性化を介して睡眠を制御していることを見いだしました。これは、側坐核に発現する A<sub>2A</sub>R のアデノシン感受性を局所的に操作することで、睡眠を効率的に誘導できることを示唆しています。そこで、A<sub>2A</sub>R のアデノシン感受性を増強するポジティブアロステリックモジュレーター (PAM)<sup>注3)</sup> である A<sub>2A</sub>RPAM-1 (Neuropharmacology, 2019) を元に、新たな光応答性薬物 OptoA<sub>2A</sub>PAM-2 を開発しました。OptoA<sub>2A</sub>PAM-2 は光照射により保護基が外れ生理活性を現すケージド化合物<sup>注4)</sup> であり、良好な血液脳関門透過性を有します。これを野生型マウスに腹腔内投与した後、光ファイバーを介して側坐核に可視光 ( $\lambda > 400$  nm) を照射したところ、覚醒期におけるマウスの睡眠時間を 1.7 倍に増加させることに成功しました (参考図)。この効果は、A<sub>2A</sub>R 欠損マウスや側坐核以外の脳領域への光照射では観察されませんでした。

## 今後の展開

本研究では、可視光線で迅速に光活性化できる新たな脳透過性薬物を開発し、光照射するだけで側坐核の A<sub>2A</sub>R のアデノシン感受性を増強してマウスに睡眠を誘導する新たな手法を確立しました。この知見は、既存薬への治療抵抗性を示す不眠症をはじめ、現在の治療法では満足いく効果が得られない各種疾患に対し、より効果的で安全な薬剤の開発につながると期待されます。また、このアプローチは遺伝子改変を伴わないことから、事実上、あらゆる前臨床研究<sup>注5)</sup> およびトランスレーショナル研究<sup>注6)</sup> 標的に対して、光活性化可能な化合物を生成する大きな可能性を示すものです。一般に、脳局所に光を届けるには、侵襲的な外科的処置が必要となりますが、今後、オプトケミストリーにおいて、近赤外光活性化ナノ粒子のような革新的な光伝送方法を用いることで、ヒト脳への応用がさらに飛躍すると考えられます。

## 参考図

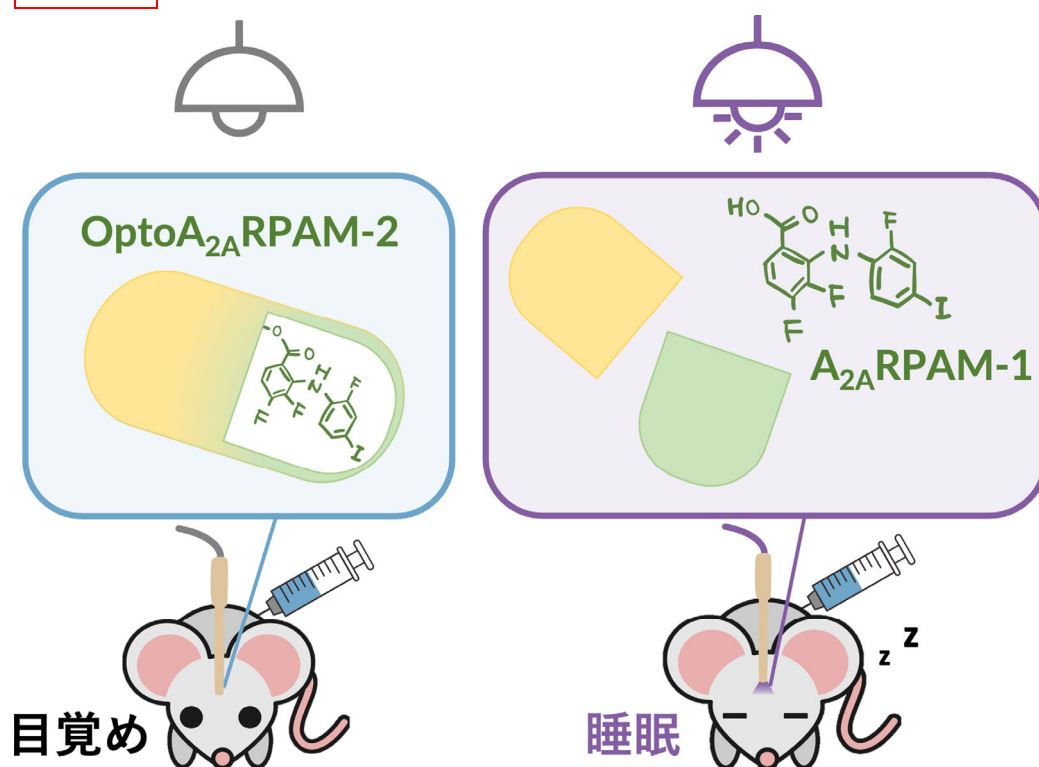


図 本研究で行なった実験の概要図

マウス側坐核 (NAc) に光ファイバーを埋め込んだ後、ケージド化合物OptoA<sub>2A</sub>RPAM-2 を腹腔内注射して脳波<sup>注7)</sup>と筋電図<sup>注8)</sup>を記録し、睡眠を測定する。光ファイバーを通してNAcに紫色光を照射すると、ケージド化合物から生成されたA<sub>2A</sub>RPAM-1の作用により睡眠状態が誘導された (右)。一方、NAcに紫色光を照射しなかった場合、マウスは覚醒したままであった (左)。

## 用語解説

### 注1) 血液脳関門

脳の血管系における細胞同士が密着結合で連結した構造。この構造的特徴により、末梢血液中の物質が非特異的に脳内に侵入したり、脳内産生物質が流出することを物理的に阻止していると考えられる。

### 注2) アストロサイト

神経細胞の足場となり、脳組織の形態を維持するグリア細胞(神経系を構成する神経細胞以外の細胞)の一種。神経細胞への栄養供給や、細胞外イオン濃度調節、生理活性物質や老廃物の除去など、神経細胞の生存と機能をサポートする役割を持つ。

### 注3) ポジティブアロステリックモジュレーター (PAM)

受容体の感度に影響を与える物質で、神経伝達物質が受容体と結合し機能する際に、細胞内に送るシグナル強度を高める作用を持つ。

### 注4) ケージド化合物 (caged compound)

光で脱保護できる保護基で生理活性分子を修飾し、一時的に活性を失った化合物。紫色光を照射することで、元の生理活性を瞬時に出現させることができる。光活性化ケージド化合物とも言う。

### 注5) 前臨床研究

実験動物を用いて、開発する薬の生体への基礎的な効果(有効性、安全性)を評価するための研究。

### 注6) トランスレーショナル研究

医薬品等の開発において、基礎研究の成果を臨床研究につなぐための橋渡しとなる研究。

#### 注7) 脳波 (electroencephalogram, EEG)

脳の電氣的活動を非侵襲的に測定した波形データで、神経生理学研究や臨床検査に用いられる。睡眠段階、発作活動、さまざまな神経疾患など、脳の機能や活動に関する洞察を得ることができる。

#### 注8) 筋電図 (electromyogram, EMG)

骨格筋が収縮する際に生じる電氣的活動を測定する検査。小さな電極を皮膚上または皮膚内に設置して測定する。筋肉の一部または全部が脱力している睡眠段階の診断に役立つ。

#### 研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、科学技術振興機構 CREST グラント (JPMJCR1655) および科研費による研究プロジェクト (JP21H02802、JP23H04148)、日本医療研究開発機構ムーンショット型研究開発事業 (AMED、JP21zf0127005) などの一環として実施されました。

#### 掲載論文

**【題名】** Optochemical control of slow-wave sleep in the nucleus accumbens of male mice by a photoactivatable allosteric modulator of adenosine  $A_{2A}$  receptors

(アデノシン  $A_{2A}$  受容体の光活性化可能なアロステリックモジュレーターによる雄マウスの側坐核における徐波睡眠の光化学的制御)

**【著者名】** K. Roy<sup>1</sup>, X. Zhou<sup>1,2</sup>, R. Otani<sup>1</sup>, P. Yuan<sup>3</sup>, S. Ioka<sup>1</sup>, K. E. Vogt<sup>1</sup>, T. Kondo<sup>1</sup>, N. H. T. Farag<sup>1</sup>, H. Ijiri<sup>1</sup>, Z. Wu<sup>4</sup>, Y. Chitose<sup>5</sup>, M. Amezawa<sup>1</sup>, D. S. Uygun<sup>6</sup>, Y. Cherasse<sup>1</sup>, H. Nagase<sup>1</sup>, Y. Li<sup>7</sup>, M. Yanagisawa<sup>1</sup>, M. Abe<sup>5</sup>, R. Basheer<sup>6</sup>, Y. Wang<sup>3</sup>, T. Saitoh<sup>1,8</sup>, and M. Lazarus<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIMS), University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan.

<sup>2</sup>Oujiang Laboratory (Zhejiang Laboratory for Regenerative Medicine, Vision and Brain Health), School of Ophthalmology & Optometry and Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China.

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Institutes of Brain Science and Collaborative Innovation Center for Brain Science, Joint International Research Laboratory of Sleep, Fudan University, Shanghai, China

<sup>4</sup>State Key Laboratory of Molecular Developmental Biology, Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China.

<sup>5</sup>Department of Chemistry, Graduate School of Advanced Science and Engineering, Hiroshima University Research Center for Photo-Drug-Delivery Systems (HiU-P-DDS), Hiroshima University, Higashi-Hiroshima, Hiroshima, Japan.

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Veterans Administration Boston Healthcare System and Harvard Medical School, West Roxbury, MA, USA.

<sup>7</sup>New Cornerstone Science Laboratory, State Key Laboratory of Membrane Biology, School of Life Sciences, Peking University, Beijing, China.

<sup>8</sup>Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan.

**【掲載誌】** *Nature Communications*

**【掲載日】** 2024年4月30日

**【DOI】** 10.1038/s41467-024-47964-4

問合わせ先

【研究に関すること】

Michael Lazarus (ミハエル ラザルス)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) / 医学医療系 教授

TEL: 029-853-3681

Email: lazarus.michael.ka@u.tsukuba.ac.jp

URL: <https://iiis-lazarus-oishi-lab.org>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

TEL: 029-853-5857

E-mail: [wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp](mailto:wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp)