

令和6年12月4日

報道機関 各位

光で脳内 cGMP シグナルを操作する新技術の開発： 局所的な cGMP 量操作で記憶力の増強を実現

■ ポイント

- ・青色光に反応する光感受性 cGMP 産生酵素を活用し、光によって脳内の環状グアノシンーリン酸(cGMP)(*1) の量を操作する技術を確立しました。
- ・本技術を用いて、マウスの海馬歯状回(*2)という脳の部位で cGMP 量を増加させたところ、神経伝達と神経可塑性が増強されました。
- ・海馬歯状回で cGMP を増やしたマウスでは社会的行動が増加し、記憶学習が増強しました。
- ・これらの研究成果により、統合失調症やアルツハイマー病、加齢に伴う認知機能障害への治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系の高雄啓三教授は、カナダ・マウントサイナイ病院（トロント）ルネンフェルド・タネンバウム生物医学研究所の岡本賢一研究員（富山大学 リエゾンプロフェッサー）と共に、青色光を照射すると脳内で効率的に cGMP を生成する光感受性 cGMP 産生酵素を開発しました。マウスの脳の海馬歯状回と呼ばれる部位にその酵素を発現させ、光刺激を行ったところ、神経伝達が増強し、神経可塑性が促進しました。個体の行動レベルでは、光刺激を受けたマウスは社会的行動が増加し、記憶学習が増強することも確認されました。今回の研究成果は統合失調症やアルツハイマー病、加齢に伴う認知機能障害への治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

■ 研究の背景

環状グアノシンーリン酸（cGMP）は、グアニル酸シクラーゼ（GC）(*3)によってグアノシン三リン酸（GTP）(*4)から生成され、生体内のさまざまな現象に関与する細胞内信号伝達物質です。統合失調症やアルツハイマー病、そして加齢などでこの cGMP が低下することが知られており、各種疾患に対する創薬ターゲットとしても注目を集めています。脳内で cGMP の量を増やすには cGMP の分解阻害薬を用いるなどの手法がありましたが、脳のどこでどのようなタイミングで cGMP が存在することが重要なのかなどは分かっていませんでした。そのため、脳内で時間と空間を限定して cGMP の量を調節する技術の開発が求められていました。

■研究の内容・成果

富山大学学術研究部医学系の高雄啓三教授は、カナダ・トロント大学医学部、マウントサイナイ病院（トロント）ルネンフェルド・タネンバウム生物医学研究所、TANZ神経変性疾患研究センターとの共同研究により、青色光を照射するとcGMPを生成する光感受性cGMP産生酵素 BlgC (Blue Light activation of BLUF(*5) coupled to Granule Cyclase) を脳内でより効率的に働くようにしました（図1）。この酵素の遺伝子配列をアデノ随伴ウイルスベクター(*6)に組み込み、マウスの海馬歯状回という脳の領域に感染させることで、その部位の神経細胞だけに BlgC を発現させ、さらにその部位に光ファイバーを通じて青色光を照射することで局所的に、時間と空間を限定して cGMP を増やすことに成功しました（図2）。

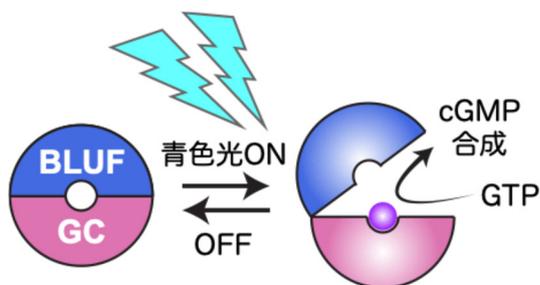


図1 光感受性 cGMP 産生酵素 BlgC

青色光を照射すると cGMP を産生する BlgC。微生物の光センサータンパク質部位である BLUF が酵素活性部位 GC に結合することで、通常時は活性を持たない構造となっていますが（図1左側）、青色光が照射されると構造が変化して酵素活性が回復し、GTP から cGMP を生成することが可能となります（図1右側）。光照射をやめると活性が無くなり、光によって可逆的に活性を調整することができます。



図2 光操作によって脳内の cGMP を増加させることに成功

アデノ随伴ウイルスにより、光感受性 cGMP 生成酵素をマウスの海馬歯状回に発現させ、光ファイバーを介して LED による青色光を照射すると脳内の cGMP を増やすことができました（グラフは BlgC を発現させたマウスから得られた細胞溶解液に対して光照射を行った結果）。

この手法により、マウスの海馬歯状回で cGMP を増やしたマウスの脳を解析したところ、神経伝達が促進され、また長期増強 (LTP: Long-term potentiation)(*7)という現象がより強く起こるようになっており、記憶や学習の基盤となると考えられる神経可塑性も促進されていることが分かりました (図3)。さらに個体レベルで行動を解析したところ、cGMP を増やしたマウスではコントロール群に比べて社会性行動が増加しており、空間記憶学習の課題では成績が向上していました (図4)。

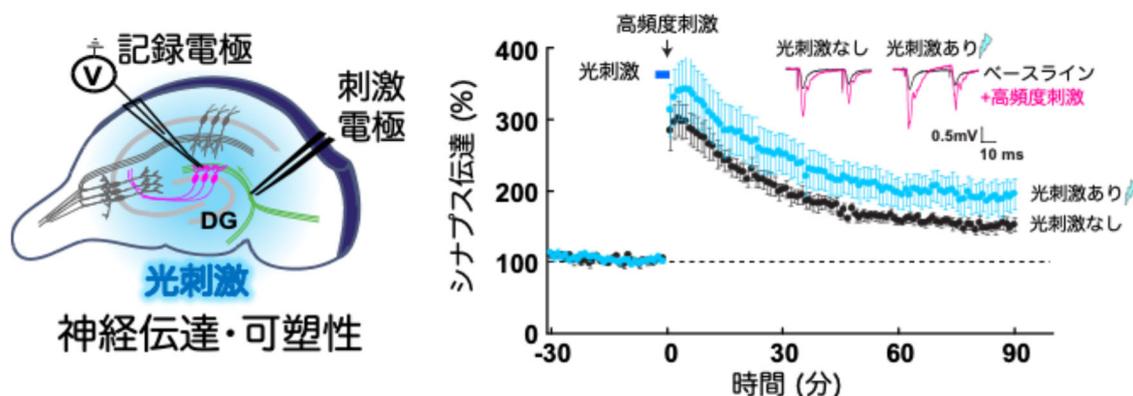


図3 光操作による長期増強の促進

光操作により、海馬歯状回に cGMP を増加させると、長期増強とよばれる現象がより強く起こるようになり、神経可塑性が促進されていました。

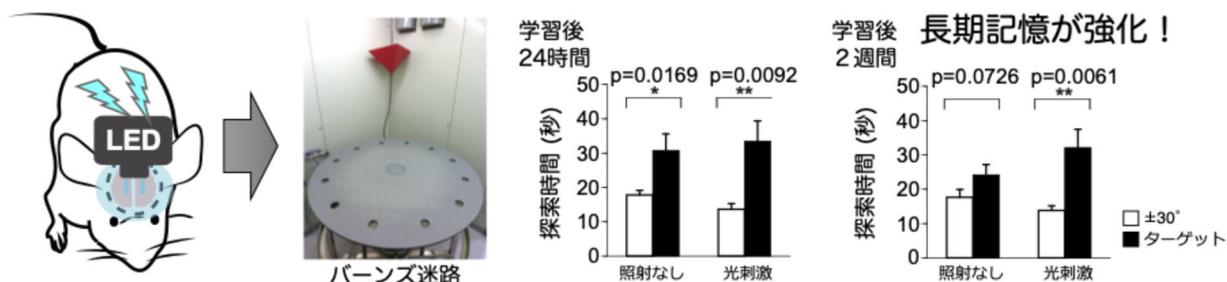


図4 光操作による記憶力の向上

光操作により、マウス脳内の海馬歯状回に cGMP の量を増加させると、空間記憶を評価するバーンズ迷路(*8)で、学習後 24 時間のテストでは成績に有意な差はみられませんでした。学習後 2 週間のテストでは光刺激により成績が向上し、長期記憶が強化されました。

■今後の展開

統合失調症やアルツハイマー病のように認知機能障害を伴う病気、加齢によって cGMP が減少していることが知られており、様々な方法で cGMP を増やす試みがなされています。

今回の成果により、脳内のどの部分での cGMP が各種疾患の症状に関わるかの特定ができるようになると期待できます。

また、この技術を用いることで、体内のどこでも実験的に光照射によって cGMP を増やすことが可能となり、体内で cGMP が減少する様々な疾患への治療法開発にも貢献することが期待できます。

今後、光感受性 cGMP 産生酵素を用いたさらなる研究により、脳内の cGMP の役割の詳細が明らかになれば、統合失調症やアルツハイマー病、加齢による認知機能障害の発症の仕組みが解き明かされ、症状を改善する治療法の確立に重要な手がかりが提供されると期待されます。

【用語解説】

※1 環状グアノシンーリン酸 (Cyclic guanosine monophosphate: cGMP)

細胞内の情報伝達に使われる分子のひとつ。グアノシン三リン酸 (GTP) からグアニル酸シクラーゼ (GC) によって生成されます。

※2 海馬歯状回

脳の「海馬」と呼ばれる領域の一部で、記憶や学習において重要な役割を果たすといわれている部位です。アルツハイマー病や統合失調症、加齢による認知機能低下でも海馬歯状回の異常が関連していると言われていています。

※3 グアニル酸シクラーゼ (Guanylate cyclase: GC)

グアノシン三リン酸 (GTP) という物質から環状グアノシンーリン酸 (cGMP) を生成する酵素のことです。

※4 グアノシン三リン酸 (GTP)

生物体内に存在するヌクレオチドで、細胞内でタンパク質の合成やシグナル伝達のもとななるエネルギー物質と言われています。グアニル酸シクラーゼの作用によってこの物質から環状グアノシンーリン酸 (cGMP) が生成されます。

※5 BLUF (Blue-Light sensing Using Flavins)

青色光により構造を変化させるタンパク質部位のひとつで、光に感受性を持つ細菌やミドリムシなどで発見され、さまざまな分子の光スイッチとして働いています。

※6 アデノ随伴ウイルスベクター

目的の遺伝子を細胞に届けるのに使われるツールのひとつ。元になっているアデノ随伴ウイルスはもともと病原性を持たないウイルスで安全性が高いとされており、遺伝子治療へ

の応用が期待されています。

※7 長期増強

2つの神経細胞間のシナプス伝達効率が長期に渡り持続的に向上する現象。記憶の神経基盤のひとつとされています。

※8 パーンズ迷路

マウスが暗くて閉じた場所を好み、明るく開けた場所を避ける性質を利用した、空間記憶能力を評価するための迷路課題です。

【論文詳細】

論文名：

Optogenetic elevation of postsynaptic cGMP in the hippocampal dentate gyrus enhances LTP and modifies mouse behaviors

(海馬歯状回の後シナプスにおける光遺伝学による cGMP 上昇は、長期増強の促進とマウスの行動様式の変化をもたらす)

著者：

Jelena Borovac, Jayant Rai, Megan Valencia, Hang Li, John Georgiou, Graham L Collingridge, Keizo Takao* and Kenichi Okamoto* (* corresponding authors)

(Jelena Borovac、Jayant Rai、Megan Valencia、Hang Li、John Georgiou、Graham L Collingridge、高雄啓三*、岡本賢一*) (* 責任著者)

掲載誌：

Frontiers in Molecular Neuroscience

DOI : 10.3389/fnmol.2024.1479360

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 行動生理学講座 教授 高雄啓三

TEL : 076-434-7171 (直通) Email : takao@cts.u-toyama.ac.jp