

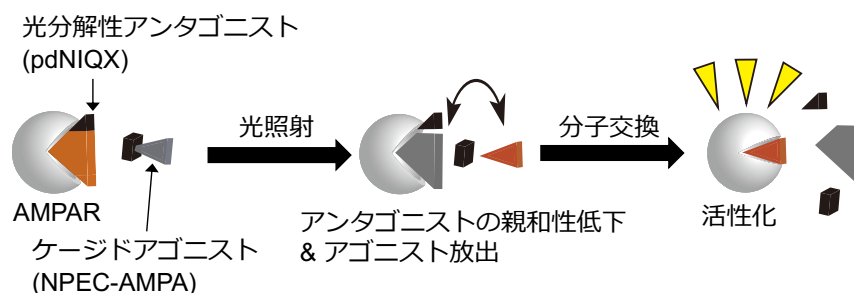
## 部位選択的な AMPA 型グルタミン酸受容体の活性制御を指向した新たな光制御システムの開発

○曾我恭平<sup>1</sup>・古田寿昭<sup>2</sup>・清中茂樹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名大院工、<sup>2</sup>東邦大理)

**New caged compounds for site-specific activation of AMPA-type glutamate receptors** (Graduate School of Engineering, Nagoya University<sup>1</sup>, Department of Biomolecular Science, Toho University<sup>2</sup>) SOGA, Kyohei<sup>1</sup>; FURUTA, Toshiaki<sup>2</sup>; KIYONAKA, Shigeki<sup>1</sup>

我々の脳内では神経細胞どうしが複雑な回路を形成することで高次脳機能を発現する。ポストシナプスに存在するグルタミン酸受容体は神経細胞間で興奮性の情報伝達を担う神経伝達物質受容体である。特に AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)は記憶・学習に関与する。AMPA の活性化は、記憶・学習の分子基盤である長期増強(LTP)に重要であることが知られており、AMPA の活性制御は神経科学の分野において必須の技術である。その 1 つとして、ケージドグルタミン酸を用いた方法が挙げられる。ケージドグルタミン酸は、グルタミン酸の受容体との結合に重要な官能基を光分解性の保護基でマスクした化合物であり、光照射部位選択的にグルタミン酸を放出できる。ケージドグルタミン酸によって、シングルスパインレベルで AMPAR を活性化できることが報告されている<sup>1</sup>。しかし、ケージド化合物の問題点として、活性種の拡散が挙げられる。中枢神経系においてスパインは数  $\mu\text{m}$  以内に複数存在しているため、ある 1 つのスパインを狙って光を照射してもそこからグルタミン酸が拡散し、隣のスパインに影響を及ぼす可能性が考えられる。

そこで本研究では、シングルスパインレベルで AMPAR を活性化することを指向して、光分解性化合物を用いた新たな光制御システムの開発を行った。AMPA のアンタゴニストをベースとし、光照射前はアンタゴニストとして機能し、光照射により親和性が低下する光分解性アンタゴニスト pdNIQX(photo-decomposable *o*-nitrobenzyl quinoxaline dione)を設計・合成した。pdNIQX と同時にケージドアゴニストである NPEC-AMPA を加えておくと光照射部位においてアンタゴニストによる阻害が解除され、AMPA と入れ替わり、選択的に AMPAR を活性化できると考えた。実際に、HEK293T 細胞に発現させた AMPAR を光照射部位選択的に活性化することに成功した。本手法により、シングルスパインレベルで AMPAR の機能解析が可能になると期待される。



1) Matsuzaki, M. et al. *Nature* **429**, 761–766 (2004).