

光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用
2017年度採択研究代表者

2021年度 年次報告書

小澤 岳昌

東京大学 大学院理学系研究科
教授

定量的光操作と計測技術を基軸とする生体深部の細胞応答ダイナミクスの解析

§ 1. 研究成果の概要

定量的光操作手法として、前年度までに開発した生理機能光操作ツールのうち、光応答型 Akt アイソフォーム、光応答型 ERK について、負のフィードバックを考慮しつつ活性パターンの数理モデルによるシミュレーションを実施した(小澤 G・久保田 G)。金属ナノ粒子の生体応用に関連し、小澤 G では金属ナノクラスターの配位子を変更することで細胞内取り込み経路、集積される細胞内小器官を制御可能であることを示した。

マウス個体への応用として、榎本 G では改変型 AAV2-retro ベクターを開発し、マウス脳の左右をつなぐ交連繊維や腹側被蓋野(VTA)と側坐核をつなぐ回路などの長距離投射について、高効率に逆行性トレーシングできることを示した。久保田 G では肝臓における糖代謝・脂質合成の時間制御機構が破綻している食餌性肥満マウスを用いた系を立ち上げ、実験データの取得を行った。今吉 G では 遺伝子発現の光操作システムの改良し、低分子化合物や青色光を用いて、これまでよりも信頼性高く、哺乳類細胞の遺伝子発現を人工的に操作できるツールを樹立した。このツールを使うことで、神経幹細胞や神経前駆細胞において、様々な遺伝子発現動態を人工的に再構成し、その機能的意義の検証が可能になった。これらの光遺伝学操作を用いた定量的遺伝子発現の人工的操作を行った神経幹細胞について、bulk RNAseq, single cell RNAseq, および ATAC seq を実施し、神経幹細胞の表現型の背景にある分子メカニズムの解析を行なった。

生物個体内での生理応答可視化・定量技術として、小澤 G・島田 G にて蛍光ラマンハイブリッド顕微鏡・内視鏡の構築を進めた。今年度はこれまでに構築した内視鏡プロトタイプ of 制御プロトコルの改良による装置時間分解能の向上をおこなった。また構築した装置を用いて摘出したマウスの肝臓の生理応答分子の定量評価を行い、給餌及び運動条件の違いによる肝臓中のグリコーゲン量変化が検出可能であることを確認した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 小澤グループ

- ① 研究代表者: 小澤 岳昌 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・様々な細胞現象を操作する新規光遺伝学モジュールの作成

(2) 榎本グループ

- ① 主たる共同研究者: 榎本 和生 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・新規光遺伝学ツールの個体解析応用

(3) 久保田グループ

- ① 主たる共同研究者: 久保田 浩行 (九州大学 生体防御医学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・光刺激と応答を繋ぐ数理モデルの作成

(4) 今吉グループ

- ① 主たる共同研究者: 今吉 格 (京都大学 大学院生命科学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・遺伝子発現の光制御システムの開発と神経幹細胞の制御機構の解析

(5) 島田グループ

- ① 研究代表者: 島田 林太郎 (青山学院大学 理工学部 助教)
- ② 研究項目
 - ・生理応答可視化・定量技術の開発

【代表的な原著論文情報】

- 1) Functional rejuvenation of aged neural stem cells by Plagl2 and anti-Dyrk1a activity. T. Kaise, M. Fukui, R. Sueda, W. Piao, M. Yamada, T. Kobayashi, I. Imayoshi and R. Kageyama, *Genes Dev.*, **36**, 23-37 (2021).