

山中 章弘

名古屋大学環境医学研究所
教授

ファイバーレス光遺伝学による高次脳機能を支える本能機能の解明

§ 1. 研究実施体制

(1)「山中」グループ

- ① 研究代表者:山中 章弘 (名古屋大学環境医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ ファイバーレス光遺伝学開発
 - 1. 開発:①ファイバーレス光遺伝学開発、
 - 2. 検証:⑥機能確認・ウイルスベクター・遺伝子改変動物作成
 - 3. 適用:⑧視床下部神経活動操作による、睡眠覚醒と記憶制御のメカニズム解明

(2)「須藤」グループ

- ① 主たる共同研究者:須藤 雄気 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)、教授)
- ② 研究項目
 - ・ ファイバーレス光遺伝学を支える分子開発と検証
 - 1. 開発:②既存分子の原理・動作機構の理解、④新規分子の探索・改変
 - 2. 検証:⑤線虫・培養細胞による機能確認

(3)「石北」グループ

- ① 主たる共同研究者:石北 央 (東京大学先端科学技術研究センター、教授)
- ② 研究項目
 - ・ ファイバーレス光遺伝学を支える分子機構の解明
 - 1. 開発:②既存分子の原理・動作機構の理解、④新規分子の探索・改変

§ 2. 研究実施の概要

山中グループでは、ファイバーレス光遺伝学開発のすべてを統括し、開発、検証、適用を行った。ファイバーレス光遺伝学は、生体透過性の高い近赤外光を用い、光ファイバーを刺入せずに体外から照射した近赤外光をアップコンバージョン反応により可視光に変換し、神経活動操作を行うものである。そのために、ランタニド粒子(LP)を用いたアップコンバージョン反応を利用する。今年度は、ランタニド粒子の脳内局所注入方法の検討、チャンネルロドプシン2変異体であるC1V1を発現するアデノ随伴ウイルスベクター作成・精製・濃縮、および、視床下部神経活動操作による、睡眠覚醒と記憶制御のメカニズム解明を行った。視床下部に存在するオレキシン神経細胞へ入力するセロトニン神経活動を光遺伝学にて操作し、オレキシン神経活動を制御するメカニズムについて詳細に検討を行った(Sci. Rep 2016)。

須藤グループでは、ファイバーレス光遺伝学を支える分子開発と検証を目的に研究を行った。弱い光強度で高い活性を発揮できる分子を創成することは、ファイバーレス化を実現する上で重要である。今年度は、神経抑制型分子であるACR2における大腸菌における発現系を確立し、網羅的変異実験から野生型よりも10倍程度高い活性を有する変異体(R84E)を取得することに成功した(2017, Sci. Rep., 7, 414879)。また、同じく神経抑制型分子であるアニオンポンプの動作原理の解析からイオン輸送経路の推定に成功するとともに(2017, J. Phys. Chem. B, in press)、これまでのロドプシンの常識を覆す高安定性ロドプシンの発見(2017, Sci. Rep., in press)や二価イオンを輸送するロドプシンの発見(2017, J. Am. Chem. Soc., accepted)に成功した。このように、ファイバーレス光遺伝学を支える分子開発と検証は順調に進んでいる。



上図：近赤外光を体外から照射して、ランタニド粒子によるアップコンバージョン光を脳深部において発生させる。
下図：ファイバーレス光遺伝学のイメージ