

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
 1. 開発:ファイバーレス光遺伝学開発
 2. 検証:機能確認・ウイルスベクター・遺伝子改変動物作成
 3. 適用: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:既存分子の原理・動作機構の理解、新規分子の探索・改変
 2. 検証: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:理論解析による分子・操作条件の最適化

§2. 研究実施の概要

従来の光遺伝学は、生体透過性の低い可視光を用いていたため、脳深部への適用には光ファイバー刺入が必須であり、侵襲と行動制限が避けられなかった。これを解決するために、ランタニド粒子(LP)を用いて、生体透過性の高い近赤外光から可視光を発光させるアップコンバージョン(UPC)発光を利用する。本研究では、近赤外光を体外から照射し、脳深部において可視光を発生させ、その光で特定神経活動操作を行う。そのために、生物物理学と理論科学の協力を得て、既存分子の効率的な改変と新分子の探索を行い、UPC 発光に最適化した分子を作出する。これらの分子を特定神経に発現させ、近赤外光を体外から照射することにより、光ファイバーの接続なしに特定神経活動を操作する低侵襲、自由行動下のファイバーレス光遺伝学を達成する。開発したファイバーレス光遺伝学を視床下部神経細胞に適用し、高次脳機能を支える本能機能として、睡眠時に記憶を消去する神経に着目して生理的意義の解明を目指す。

山中グループは、LP を脳浅部位(深さ約 1.4 mm)、脳深部(深さ 2.0 mm)に注入することでファイバーレス光遺伝学をそれぞれの脳部位に適用し、近赤外光照射の条件設定を行った。照射範囲、照射強度、照射頻度などを最適化させた。また、須藤グループや石北グループらが機能改変した新しい分子を適用し、ファイバーレス光遺伝学の技術確立に向けた取り組みを行った。ファイバーレス光遺伝学を用いて視床下部のメラニン凝集ホルモン産生神経(MCH 神経)活動を操作し、記憶消去のメカニズムとその生理的意義についての研究を行った。

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。新しい分子の単離・同定ならびに機能・構造解析やそれらを基盤とした分子創成は、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*, 121, 2027)、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.*, 7, 44427)、二価イオンを輸送するロドプシンの発見(2017, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 4376)、細胞外から細胞内にプロトン輸送するロドプシンの発見(2018, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 20, 3172)に成功した。また、各種ロドプシン間の安定性の比較から安定化機構の一端を明らかにした(*Chem. Phys. Lett.*, 682, 6)。このように、ファイバーレス光遺伝学を支えるロドプシンの機能と性質を次々と解明することに成功していることから、分子開発と検証は順調に進んでいると考えられる。

石北グループでは、渡邊宙志らが中心となり、ACR2 の蛋白質分子モデリングを行った。ACR2 蛋白質と構造相同性が高いと言われるチャネルロドプシンのように内部にチャネル空間を持つと考えられており、ホモロジーモデリング、分子動力学的手法を駆使して実施した。また、その有効性を実証するため、モデル蛋白質による研究をその前段階として行った(Watanabe, Yamashita, Ishikita. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (2017) 2916; Watanabe, Yamashita, Ishikita. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (2017) E10029)。