

「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」
平成 29 年度採択研究代表者

H29 年度
実績報告書

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

(2) 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

(2) 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 特定准教授)
- 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

§2. 研究実施の概要

H29 年度は生理機能光操作ツールとしてインスリン受容体の機能や遺伝子発現を光で操作する分子ツールを開発した。インスリン受容体操作ツールを光刺激することで、インスリン刺激を与えたときと同様のシグナルが細胞内に伝達されることを培養細胞レベルで確認した。また遺伝子発現光操作ツールは、光と薬剤投与の両面から遺伝子発現を調節できるユニークなツールである。本ツールを用いた遺伝子発現操作についての研究は現在論文投稿中である。

これらの光操作ツールを培養細胞だけでは無く動物個体内で機能させるため、光操作ツールを動物個体内に導入する手法の開発を行っている。改良型アデノ随伴ウィルスベクターを用いて、これら光操作ツールの遺伝子の導入法を立ち上げている。現在上記インスリン受容体光操作ツールと遺伝子発現光操作ツールをアデノ随伴ウィルスベクターに取り込ませ、マウス個体内に導入する系を作成中である。また、より遺伝子導入効率の高いアデノ随伴ウィルスベクターの開発も進めている。

現在開発している光操作ツールはすべて青色光照射により駆動する。一方青色光は動物個体などの生体深部には届きにくいいため、より生体透過性の高い近赤外光を照射し青色光駆動型光操作ツールを機能させる手法が必要となる。そこで本研究ではフォトンアップコンバージョン現象を示すランタニドナノ粒子を利用する。ランタニドナノ粒子は近赤外光を吸収して青色光を放出する。このランタニドナノ粒子を生体内深部に導入し近赤外光を照射することで、生体深部において青色光駆動型光操作ツールを制御できると期待できる。H29 年度にはランタニドナノ粒子の脳内留置法について検討を開始した。今後毒性および安定性を評価し、マウス脳内における光操作ツールの作動を検討する。

これら生体深部において光操作ツールを駆動させる手法に加えて、生体深部での生理機能を測定・解析する手法を構築する必要がある。そのため本研究では蛍光ラマンハイブリッド顕微鏡・内視鏡の構築を進めている。生体内での測定を試行するため、血液による光吸収が最も少ない 1064 nm 近赤外光を励起光として用い、蛍光とラマン散乱を同時に検出できる顕微鏡・内視鏡システムの構築を進めている。またマウス肝臓でのインスリンシグナルを定量解析する系を、既存のロットの系を基に立ち上げ、また PA-INSR 機能による血糖値低下に対応できるグルコースクランプによるグルコースクランプの系を立ち上げた。以上のような装置群の構築により、生体深部シグナル定量解析法の開発を進めている。

代表的な原著論文

Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers., O. Takenouchi, H. Yoshimura, T. Ozawa. *Sci. Rep.* 8, 677 (2018).