

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
2016 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

須藤 雄気

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
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. 研究成果の概要

従来の光遺伝学は、生体透過性を含めた光受容分子ロドプシンの応答性の問題から、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い。本研究では、アップコンバージョン発光と新規・改変ロドプシンを組み合わせ、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。この手法を、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の一つである睡眠における神経活動の解明を目指す。

須藤グループは、新規ロドプシンの探索・改変・利用を行い、新規プロトンポンプの発見 (Sci. Rep. 2020, 10, 20857)、膜電位測定用分子の同定 (JPCB 2020, 124, 7361、特願 2020-70136)、スチレンコポリマー (SMA) を用いた解析法の確立 (Biophys. J. 2020, 119, 1760) で成果を得た。また、合理的 ACR 変異体 (GLaS と命名) の創出と神経抑制 (JPCL 2020, 11, 6214: 石北・山中グループとの共同研究)、光アポトーシス誘導法の確立 (特願 2020-196718) を行った。

石北グループは、量子化学的手法 (QM/MM)、静電相互作用計算、分子動力学的手法、分子モデリング手法等の理論化学的手法を駆使し、吸収波長、プロトン・イオン輸送機構に重要な部位の特定を行うとともに (BBA 2021, 296, 100459)、イオン透過に重要な光中間状態の評価を行った (JBC 2021, 296, 100459)。

山中グループは、視床下部神経活動操作による、睡眠覚醒と記憶制御の解析を行い、視交叉上核の GABA 作動性神経は GABA を介して神経を抑制することを明らかにした (Sci. Adv. 2020, 6, eabd0384, Sci. Rep. 2020, 10, 13639)。

§ 2. 研究実施体制

(1) 須藤グループ

- ① 研究代表者: 須藤 雄気 (岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 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

(2) 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. 吸収波長制御機構解明と長波長化
 - 2. プロトン移動 (光中間体の寿命を制御)・イオン透過機構の解明

(3) 山中グループ

① 元研究代表者: 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の開発

・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

【代表的な原著論文情報】

- (1) Kojima K, Miyoshi N, Shibukawa A, Chowdhury S, Tsujimura M, Noji T, Ishikita H, Yamanaka A, *Sudo Y. Green-sensitive, long-lived, step-functional anion channelrhodopsin-2 variant as a high-potential neural silencing tool. **J. Phys. Chem. Lett.** 2020, 11, 6214–6218.
- (2) Ueta T, Kojima K, Hino T, Shibata M, Nagano S, *Sudo Y. Applicability of Styrene–Maleic Acid Copolymer for Two Microbial Rhodopsins, RxR and HsSRI. **Biophys. J.** 2020, 119, 1760–1770.
- (3) Kojima K, Yoshizawa S, Hasegawa M, Nakama M, Kurihara M, Kikukawa T, *Sudo Y. Lokiarchaeota archaeon Schizorhodopsin-2 (LaSzR2) is an inward proton pump displaying a characteristic feature of acid-induced spectral blue-shift. **Sci. Rep.** 2020, 10, 20857.
- (4) Tsujimura M, Noji T, Saito K, Kojima K, Sudo Y, *Ishikita H. Mechanism of absorption wavelength shifts in anion channelrhodopsin-1 mutants. **Biochim. Biophys. Acta (Bioenergetics)** 2021, 1862, 148349.
- (5) *Ono D, Mukai Y, Hung CJ, Chowdhury S, Sugiyama T, *Yamanaka A. The mammalian circadian pacemaker regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Sci Adv*, 2020; 6(45): eabd0384.