

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

2020 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、光応答型 ERK、および PIP3 産生を光誘導するシステム PPAP2 について、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。

定量的光操作技術のマウス個体への応用では、改変型アデノ随伴ウイルス(AAV) ベクターについて、マウス嗅覚ニューロンの新規可視化法を開発した(Togashi et al. 2020)。順行性トレーニングに使用可能である AAV1 の改変を平行して進めており、成果は現在投稿準備中である。また、前年度までに開発した光応答型インスリン受容体タンパク質について、マウス肝臓で青色光に応答しインスリンシグナルを活性化可能であることが確認された。また、光応答型インスリン受容体、光操作型ドーパミン受容体のノックインマウスを作製中である。インスリンの時間動態をマウスで再現するため、任意のインスリン刺激によって健常マウスと肥満マウスの血中インスリン濃度を操作する系を構築しデータの取得を開始した。

神経幹細胞の光操作実験では、遺伝子発現の光操作ツールの開発を継続した。Tet システムだけでなく、他の遺伝子発現制御系の光制御化に成功した。また、青色光だけでなく、生体深部透過性の高い近赤外光を用いた、遺伝子発現の光制御システムの構築に成功した。現在、これらの開発したツールを、神経幹細胞の光操作と、休眠・細胞増殖・分化制御機構の研究に拡張し、次世代シーケンサー解析と組み合わせて研究を行なっている。

生物個体内での生理応答可視化・定量技術として、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ている。内視鏡プロトタイプ装置改良と測定データの解析方法を検討し、さらなる精度・検出下限の向上を図った。

§ 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

【代表的な原著論文情報】

1) Togashi K., Tsuji M., Takeuchi S., Nakahama R., Koizumi H. and *Emoto K. Adeno associated virus-mediated single cell labeling of mitral cells in the mouse olfactory bulb: Insights into the developmental dynamics of dendrite remodeling. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14: 572256 (2020).

2) Yamada M., Nagasaki C.S., Suzuki Y., Hirano Y. and *Imayoshi I. Optimization of light-inducible Gal4/UAS gene expression system in mammalian cells. *iScience*, 23: 101506 (2020). DOI: 10.1016/j.isci.2020.101506

3) Nishiguchi T., Yoshimura H., Kasai R. S., Fujiwara T. K. and *Ozawa T. Synergetic roles of Formyl Peptide Receptor 1 oligomerization in ligand-induced signal transduction. *ACS Chemical Biology*, 15: 2577-2587 (2020). DOI:10.1021/acscchembio.0c00631