

生命機能メカニズム解明のための光操作技術
2018 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書

平野 有沙

筑波大学医学医療系・国際統合睡眠医科学研究機構
助教・主任研究員

哺乳類の非オプシン型青色光受容体 CRY の機能の再検証とその光遺伝学的応用

§ 1. 研究成果の概要

細菌からヒトに至るまで、生物は外界の光環境に適応するために様々な種類の光受容タンパク質を介した光応答システムを構築してきた。特に近年では、光によって生命現象を操作する光遺伝学ツールとしてこの内在性の光応答システムの応用が着目されているが、革新的な光操作技術の開発には分子レベルでの光反応機序の解明が不可欠である。本研究課題では、哺乳類の非オプシン型光感受性因子である Cryptochrome (CRY) に焦点を絞り、哺乳類における新規光応答メカニズムに分子レベルで迫る。さらに、光による分子的ダイナミクスを利用して新たな光遺伝学ツールへ発展させることを長期的な目標とする。これまでに OPN4 が CRY の発現依存的に活性を上昇させることが明らかとなった。当該年度においては、OPN4 と CRY を用いた光遺伝学ツールの開発を中心に行った。ツールとしての評価系として、最近発見された QRFP 神経による体温の低下(冬眠様状態の誘導)を指標とした。当初の期待とは異なり、OPN4 は単体でも極めて感度が高く、目的の神経を活性化させることが明らかとなった。OPN4 はこれまで光遺伝学において一般的に使用されていた光強度の 1/1000 程度の光 ($10 \mu\text{W}/\text{mm}^2$) でも長期間にわたって体温の低下を誘導した。光照射により、極めて狭い領域の神経のみが活性化されたことから、高い時間・空間分解能の実験に極めて有能であると考えられる。さらに感度を高めるため、OPN4 の C 末端を欠損させた変異体を作成したところ、タンパク質の発現が増加し、体温も著しく低下した。さらに、LED チップを頭蓋骨に貼り付けることでも体温の低下を誘導することが可能であった。完全な非侵襲刺激により、神経の活性化が可能だけでなく、無線による神経活動の操作が可能であろうと期待できる。

【代表的な原著論文情報】

1) Takahashi. et al., A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. Nature, 583, 109–114, 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2163-6.