

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

2021 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注目されているが、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) と非視覚光受容に重要な役割を果たす OPN4 の機能的連関を探り、哺乳類における新規光応答メカニズムに分子レベルで明らかにし、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り、個体レベルでその重要性が示された。さらに該当年度では CRY1 および CRY2 が OPN4 のカルシウム応答も制御することを明らかにした。これは、CRY が G タンパク質アルファサブユニットと相互作用するという実験結果と一致する。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よりはるかに弱い光でも長期間にわたって体温の低下を誘導することが判明している。我々は改変型 OPN4 がさらに強い生理応答を誘導することを発見していたが、改変型 OPN4 の性状解析は進んでいなかった。そこで、Gq シグナリング、カルシウム応答の観点から野生型 OPN4 との比較解析を行った。改変型 CRY4 は野生型より大きなカルシウム応答を起こすことが判明した。改変型 OPN4 は高感度に強い生理応答を引き起こすことが可能なため、頭蓋装着型の青色 LED による非侵襲刺激の系を確立し、先行研究に比べて有意に弱い光でも刺激が可能であることを示した。これらの結果は、現在論文投稿中である。