

## 授賞対象分野「生命科学」分野

授賞業績

# 遺伝子操作可能な光感受性膜タンパク質を用いた神経回路の機能を解明する技術の開発

ゲロ・ミーゼンベック博士

1965年7月15日生まれ(57歳)  
オックスフォード大学  
神経回路・行動学研究所  
ウェインフリート生理学教授

カール・ダイセロス博士

1971年11月18日生まれ(51歳)  
スタンフォード大学医学部  
バイオエンジニアリング学科・精神医学学科、ハワード・ヒューズ医学研究所  
教授

### 電気刺激や薬剤投与による従来の方法

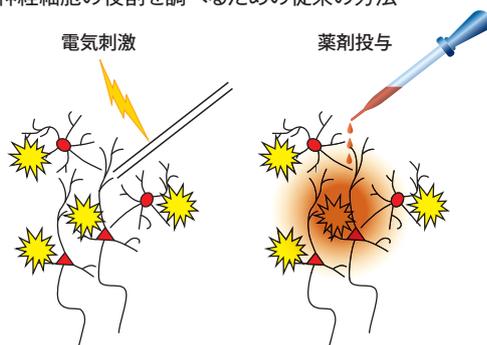
脳は膨大な数の神経細胞によって構成されており、これらの神経細胞は複雑な回路を形成して、情報のやり取りをしています。私たちが手足を動かしたり物事を考えたりできるのは、その機能を担う特定の神経回路が活性化し、情報が正しく伝達されているからです。

行動や思考などの機能を生み出している神経回路を調べるには、古くから電気刺激や薬剤投与による方法が用いられてきました。

電気刺激を用いる方法では、細い電極を脳の特定の部位に挿入して電気を流すことで、その部位の神経細胞を強制的に活性化あるいは不活性化させ、行動がどう変化するかを調べます。しかし、この方法では目的の神経細胞だけでなく、周辺の細胞の活動も変化してしまうため、特定の神経細胞が担う役割を的確に知ることは困難です。

薬剤投与による方法では、特定の神経細胞を活性化あるいは不活性化する働きをもつ薬剤を脳内に局所投与し、行動の変化を観察することで、その神経細胞の役割を調べます。しかし、神経活動はミリ秒という速さで刻一刻と変化するため、薬剤が目的の神経細胞に作用するのに時間がかかるこの方法では、調べられることに限界がありました。

図1：神経細胞の役割を調べるための従来の方法



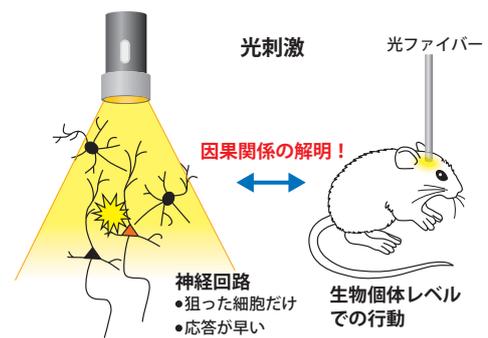
電気刺激(左)や薬剤投与(右)によって神経細胞の活動を変化させる従来の方法だと、狙った神経細胞以外の細胞の活動も変化(黄色の爆発マーク)してしまう。

### 光で神経活動を自在にコントロールする新技術

従来の方法の欠点をすべて克服したのが、今回の授賞対象となった光を用いる方法です。2002年、ミーゼンベック博士は、遺伝子操作によって光に反応するタンパク質を特定の神経細胞に発現させ、それに光を当てることでその神経細胞の活動を制御する新たな技術を開発しました。そして、2005年にダイセロス博士は、緑藻類のクラミドモナスがもつ「チャンネルロドプシン」という光感受性タンパク質を用いて、この技術をより使いやすく、高精度な制御ができるものへと発展させ、幅広い研究への応用を可能にしました。

この技術では、生きた動物の脳に、光ファイバーなどを使って光を当てることで狙った神経細胞の活動だけを制御でき、しかもマイクロ秒～ミリ秒という高い時間精度で神経活動のオン・オフを自在にコントロールすることができます。たとえばマウスの扁桃体という脳部位の特定の神経細胞にチャンネルロドプシンを発現させてから、それに光ファイバーを使って光を照射します。ネズミは広い場所は不安なので普通は壁に沿って歩くのですが、光照射時には不安が一時的に低くなり壁から離れた場所を平気で歩くようになります。このように、神経細胞の活動とそれによ

図2：授賞対象の方法



光に反応するタンパク質を特定の神経細胞に発現させておく、光を照射したタイミングで狙った神経細胞の活動を制御できる。

て生み出される行動との直接の因果関係が、目で見てわかるようになったのです。

光を用いたこの技術は、神経科学研究に大きな革新をもたらし、現在も発展を続けています。

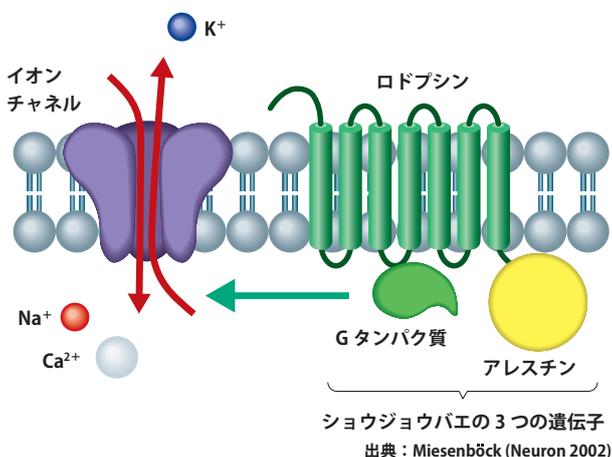
### この技術はいかに開発されたかー概念と原理ー

最初にこの技術の概念と原理を考案し、その有用性を実証したのがミーゼンバック博士です。2002年、ミーゼンバック博士は、ショウジョウバエの眼の細胞に存在する「ロドプシン」という光感受性タンパク質を含む3つの遺伝子を、ラットの海馬の神経細胞に発現させ、光照射によってこの神経細胞の活性を自在に制御できることを実証しました。これはロドプシンが光を受感することで、細胞膜に存在するイオンチャンネル(細胞の内外へイオンを透過させるタンパク質)が開き、イオンの流出入によって活動電位が生じて、神経細胞が活性化するという仕組みです。

最初は生体外での実験でしたが、2005年には同様の原理を生きたショウジョウバエに適用し、光照射によって特定の神経細胞の活動を制御して、飛んだり羽ばたいたりという逃避行動を引き起こすことに成功しました。さらに、2008年には、この原理を用いてショウジョウバエの雄の求愛行動を制御する神経回路網を解明することにも成功しました。

これらの成果は、光の照射によって神経活動と行動との関係を生きた動物で直接調べられる方法として、大きなインパクトをもたらしました。

図3：ミーゼンバック博士が考案した原理の一つ



光を照射すると、ロドプシンの構造が変化し、Gタンパク質の活性化が引き起こされ、イオンの通り道であるイオンチャンネルが間接的(緑矢印)に開く。イオンチャンネルが開くと、Na<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>が細胞の内外を移動(赤矢印)することで膜電位が変化すると、活動電位という大きな電位変化が誘発されることによって情報が伝達される。

### 藻の遺伝子がこの技術の可能性を拓く突破口に

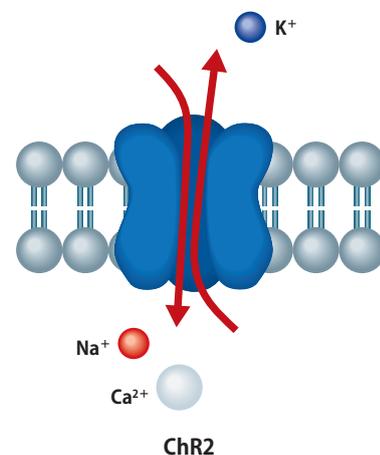
ダイセロス博士は、緑藻類の走光性にかかわる微生物学型ロドプシンとして報告されていた「チャンネルロドプシン2(ChR2)」というタンパク質に着目し、これを用いて光による神経活動の操作技術を開発させました。

ChR2は、光に反応する「ロドプシン」とイオンを透過する「イオンチャンネル」の両方の機能を兼ね備えたタンパク質で、光を当ててからチャンネルが開くまでの時間が非常に短いという性質があります。つまり、ChR2を用いることで、1個の遺伝子を導入するだけでいいという簡便さと、神経活動の高精度な制御を実現できる利点があります。

2005年、ダイセロス博士は、体外で培養したラットの海馬の神経細胞にChR2を発現させ、光照射によってミリ秒単位で神経細胞の活動を制御できることを実証しました。その後、生きたマウスにこの技術を適用し、脳波の一種であるガンマ波を生み出す神経細胞集団を特定したり、社会性行動や学習を制御する神経活動の仕組みを解明したりすることに成功しました。

現在は、機能の異なるさまざまなチャンネルロドプシンが開発されており、この技術は基礎研究から神経疾患の治療法の開発まで、幅広く利用されています。藻の遺伝子がこの技術の可能性を拓く突破口となり、神経科学研究に大きな革命をもたらしたのです。

図4：チャンネルロドプシンを用いた技術



光を照射すると、チャンネルロドプシン(ChR2)の構造が変化し、ChR2そのものに存在するイオンチャンネルが開く。イオンチャンネルが開くと、Na<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>が細胞の内外を移動(赤矢印)することで膜電位が変化すると、活動電位が誘発されることによって情報が伝達される。