

## トピックス

## “Phono-genetics”創成に結びつくかもしれない基礎研究

奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座 古山 昭

Opto-genetics (光遺伝学) という言葉をご存じでしょうか。これはチャネルロドプシン (ChR2) を特定の神経細胞に発現させ、光によって神経活動をコントロールする研究技術を指し、2006年にスタンフォード大学のダイサーロス (Karl Deisseroth) によって創成されました。

ChR2は、緑藻類の一種であるクラミドモナスの眼点に分布し、可視光に応答してイオンを透過させ、膜電位を制御することにより、この生物の走光性を制御している膜タンパク質です (Nagel *et al.*, 2002; Nagel *et al.*, 2003)。ChR2は7回膜貫通型の構造を有しながらイオンチャネルを形成し、400-500 nmの青色光に応答して脱分極を引き起こします。単一分子で光感受性と興奮起の機能を有しているChR2の発見により、Opto-geneticsが可能となりました。

Opto-geneticsでは標的とする神経細胞にChR2を発現させます。そのうえで青色の光を照射すれば、従来のように電極を刺入して電気刺激を行わなくても、自由に細胞興奮を制御することが可能です。Opto-geneticsは複雑な神経回路網を調べる上で極めて有用な技術で、脳神経の複雑な絡み合いがこの技術を用いて解明されつつあります。関連論文数も2008年以来指数関数的な増加を見せており、この技術を用いた研究からノーベル賞受賞者が出ることが確実視されているところです。

一方、この技術の臨床への応用も期待されます。例えば、パーキンソン病治療で用いられている脳深部電極刺激療法deep brain stimulation: DBS (脳深部電極刺激療法DBSは、一次手術で脳内に電極を埋め込み、二次手術で胸部に刺激装置を埋め込むといった施術方法) に取って代わることができ、より正確な細胞刺激が可能となるでしょう。もちろん、遺伝子治療には、現在厳しい制限が設けられており、まだまだ解決しなければならない問題が山積しています。

骨組織に覆われた中枢神経系内の細胞を光刺激するためには、骨に穴を開け中枢神経系に光ファイバーを通すなどの処置が必要なことも臨床応用には不都合かもしれません。体内への刺激装置の埋め込みは患者にとって大きな負担となります。体外から非侵襲的に刺激を与えることができれば患者の負担を軽減できるため、光以外の刺激に反応するチャネル蛋白質の発見が重要です。

この用途には、電磁波か、音波に反応するチャネルが望ましいと考えます。超音波に反応するチャネルが見つければ有望な候補となるでしょう。超音波は多くの生物がコミュニケーションツールとして用いています。例えば、昆虫の蛾は、捕食者であるコウモリが発する超音波を受容して逃避行動を起こす能力を持っています。その超音波検知器は哺乳類の聴覚器とは異なり、僅か1~3対の感覚ニューロンによって構成される、極めて単純な構造です。ChR2がクラミドモナスの走光性を制御していたように、単一の蛋白質が超音波感受性と興奮起機能を併せ持ち、蛾の逃避行動を制御している可能性も十分に考えられるでしょう。

私は今年から、機械刺激に反応する受容体チャネルの性質を網羅的に調べる研究をスタートさせました。熱刺激や化学刺激の受容体については、受容体の種類と適刺激の関係が詳細に調べられているのですが、機械刺激受容体についてはその性質を詳細に調べる適切な実験法が見つかっておらず、研究進展が遅れているようです。この問題を解決するために、新たな機械刺激受容体の機能評価系を開発中です。数年以内に、「つねられたときの痛み」の受容に関わる新たな蛋白質を発見し、その詳細な分子特性を解明することを目指しています。将来的には高周波の機械刺激、つまり超音波に反応するチャネル蛋白質を発見し、Opto-geneticsならぬphono-geneticsの創成に結びつけられないかと、夢想しているところです。