



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年11月25日  
大阪公立大学

ついに実証成功！

## 動物の光受容タンパク質が生体の行動を コントロールする「光スイッチ」となることを発見

<ポイント>

- ◇2種類の光受容タンパク質によって線虫の行動を光でコントロールできることを発見
- ◇長年にわたる光遺伝学研究チームの最新成果 ★4ページ参照：関連する既報のプレスリリース

<概要>

生物や細胞の活動を光でコントロールできないだろうか…？

近年、この実現に近い研究方法として、「光遺伝学<sup>\*1</sup>」と呼ばれる生命科学研究が目覚ましい発展を遂げ、注目を集めています。

大阪公立大学大学院 理学研究科の小柳 光正教授、寺北 明久教授、生活科学研究科の中台 枝里子教授らの研究グループは、2種類の光受容タンパク質によって、それぞれ線虫の行動を光でコントロールできることを明らかにしました。

本研究では、嫌いな化学物質あるいは物理的な刺激を受けると忌避行動を引き起こす線虫の感覚細胞に、ハマダラカという蚊の一種から取り出した光受容タンパク質遺伝子を導入すると、光刺激に対して忌避行動が確認できました。この忌避応答は、チャンネルロドプシン<sup>\*2</sup>に比べて感度が7,000倍以上であることが分かり、さらに、さまざまな組織で光スイッチとして使えることも明らかになりました。

また、線虫の運動ニューロンに、ヤツメウナギの脳の一部である松果体から取り出した UV 受容タンパク質を発現させたところ、UV 光を照射すると動きが止まり、緑色光を照射すると再び動きだすことが確認できました。この行動は、UV 光照射と緑色光照射によって何度でも繰り返され、光の色で線虫の行動のオン・オフを切り替えられることが示されました。

この2種類の光受容タンパク質は、ヒトゲノム中に約800の遺伝子が存在する受容体の代わりに、光スイッチとして働くことができます。それら受容体がさまざまな生命活動に関与していることから、本研究結果により、今後、広範囲にわたり生命科学研究が進むと考えられます。

本研究結果は、2022年11月23日「Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)」にオンライン掲載されました。

細胞内のシグナル伝達を自在に操作することは、生命科学研究における重要課題の一つでした。今回、私たちがこれまでに動物の光感覚の基礎研究によって見出した特別な光受容タンパク質を用いることで、光を使った細胞内シグナル伝達の高性能な操作に成功しました。この生物多様性の産物が、生命科学研究のブレークスルーになることを期待しています。



小柳教授



寺北教授

## <研究の背景>

神経活動や細胞活動には、刺激（入力）と応答（出力）があります。神経科学・脳科学分野にブレークスルーをもたらしたチャンネルロドプシンは、光で神経細胞の応答（出口）をコントロールできることが分かっています。しかし、刺激（入力）の面での光コントロールについての研究はあまり進められていませんでした。

動物の光受容タンパク質（ロドプシン）は、においや味物質、ホルモン、神経伝達物質などさまざまな刺激に対する受容体（**Gタンパク質共役型受容体：GPCR<sup>※3</sup>**）の仲間であることから、うまく使えば、**GPCRロドプシン<sup>※4</sup>**として、さまざまな GPCR およびその先の細胞内シグナル伝達や生理応答を光で操作することができます（図1）。

しかし、私たちの眼で機能している光受容体は、眼などのごく一部にしか存在しない特別な形の（発色団<sup>※5</sup>）が必要で、かつ一度光を受けると壊れてしまうため、継続的には使えない（退色型）という性質があります。そのため光スイッチとして機能するには不向きなことから、チャンネルロドプシンのようなブレークスルーには至っていませんでした。

本研究グループはこれまでの研究で、光を受けても壊れず、もう一度光を受けると元に戻るという性質（**双安定型／光再生型**）をもつ GPCR ロドプシンを多数発見しました。さらにその中には、体中のどこにでも存在する形の発色団で光を受容できるものや、光でスイッチのオン・オフを切り替えられるものがありました。そこで今回、それら双安定型の GPCR ロドプシンが、GPCR が関わる生理応答の光スイッチとして高性能に機能できるか否かを調べました。

## <研究の内容>

本研究では、それぞれ光スイッチとして有用な性質を持つ MosOpn3 と LamPP という 2 種類の**双安定型 GPCR ロドプシン<sup>※6</sup>**について、線虫を用いて GPCR が関わる生理応答の光コントロールを試みました。線虫は、体長約 1mm の生物学の実験でよく用いられる動物で、GPCR が関わる生理応答についても知られています。また、体内に発色団が存在しないため、発色団を外から加える必要があり、この点も必要な発色団の形を調べる上で最適でした。

MosOpn3 は、ハマダラカから取り出した双安定型 GPCR ロドプシンで、眼などにしか存在しない特別な形の発色団だけでなく、体中に存在する他の発色団でも光受容タンパク質として機能できます。本研究グループは、線虫の感覚細胞の一種に MosOpn3 遺伝子を発現させました。この感覚細胞は、嫌いな化学物質や物理的刺激を受けると忌避行動を引き起こすセンサーで、MosOpn3 を発現させた線虫は、光刺激に対しても忌避行動を示しました（図2）。さらに、この忌避行動は、生体内のどこにでも存在する形の発色団の添加によっても起きたことから、MosOpn3 は、現在広く使用されているチャンネルロドプシンと同様に、さまざまな組織で光スイッチとして使えることが示されました。

さらに、この忌避応答において、MosOpn3 はチャンネルロドプシンに比べて **7,000 倍以上も高感度に働く**ことがわかり、生体内で高感度な光スイッチとして使えることが示されました。

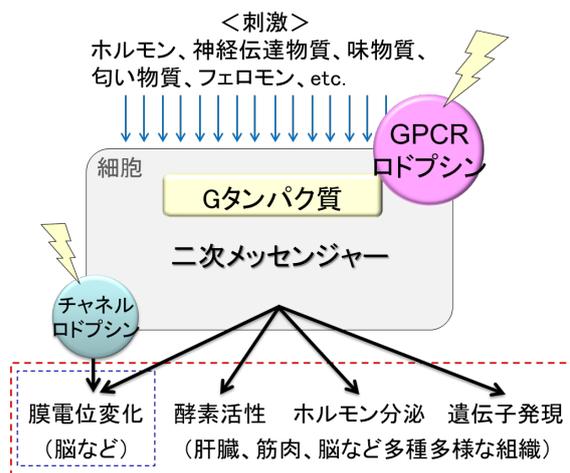


図1. 動物のGPCRロドプシンによる細胞内シグナル伝達の光操作

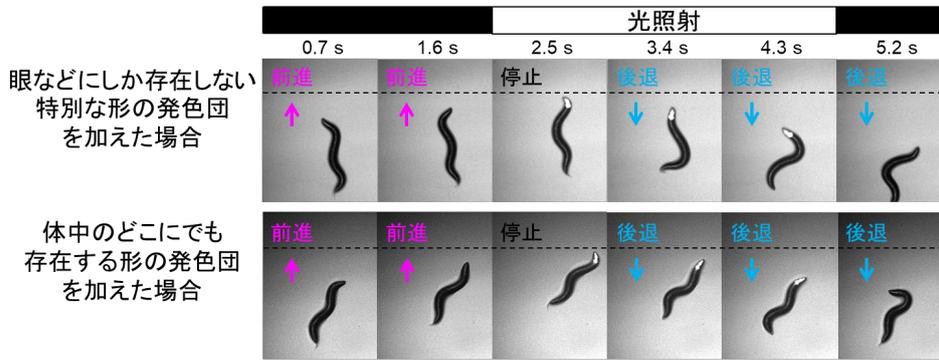


図2. MosOpn3導入線虫の光忌避応答

LamPP は、ヤツメウナギの脳の一部である松果体から取り出した双安定型 GPCR ロドプシンで、UV 光を効率的に吸収して活性状態になる UV 受容タンパク質です。この活性状態は緑色の光に感度があるため、緑色の光を当てると完全に元の不活性状態に戻ります。すなわち、LamPP は、UV で活性状態、緑色で不活性状態と、光の色で状態を切り替えることができます。本研究グループは、線虫の運動ニューロンに LamPP を発現させました。LamPP を発現させた線虫では、UV 光を照射すると動きが止まり（丸くなり）、緑色光を照射すると再び動きだしました（図 3）。この行動は、UV 光照射と緑色光照射によって何度でも繰り返され、LamPP によって光の色で線虫の行動のオン・オフを切り替えられることが示されました。

さらに、GPCR を介して引き起こされる細胞内シグナル伝達には複数種類あり、MosOpn3 と LamPP は主にそのうち一つを駆動しますが、今回の研究で、MosOpn3 と LamPP をそれぞれ改良し、他のシグナル伝達系を駆動できる改変型 MosOpn3 および LamPP の作製にも成功しました。

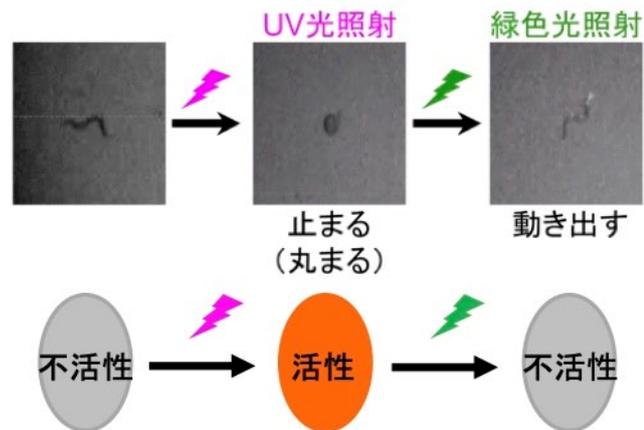


図3. LamPP導入線虫の光依存的な応答（上）と LamPPの光反応（下）

#### <期待される効果・今後の展開>

今回、GPCR から始まる細胞内のシグナル伝達および生理応答を光で高性能に操作できる光遺伝学ツールの作製とその生体内での実証に成功しました。GPCR は、ヒトゲノム中に約 800 遺伝子存在する大きな受容体ファミリーで、感覚系、神経系、内分泌系、生殖系、免疫系などさまざまな生命活動に関与する重要な分子であり、薬のターゲットとして創薬分野においても注目されています。今回報告した動物の双安定型 GPCR ロドプシンに基づく高性能な光遺伝学ツールは、これら広範な生命科学研究におけるブレークスルーになると期待されます。

#### <資金情報>

下記の科研費と戦略的基礎研究事業（JST）から資金援助を得て実施されました。

18H02482, 機能未知光受容タンパク質に着目した脊椎動物の脳内光受容とその多様性の解明

20K21433, ロドプシンを用いた GPCR 関連生理機能の新しい探索ストラテジー

21H00435, 眼の進化におけるシンギュラリティ現象の解析

15H05777, 非視覚の光受容におけるオプシンの分子特性と機能の関係

20K21434, ロドプシン類を利用した細胞間、組織間情報の光制御

PRESTO JPMJPR13A2, 光の色を使った細胞内情報伝達因子の時空間的に精密な制御

CREST JPMJCR1753, 細胞内二次メッセンジャーの光操作開発と応用

## <用語解説>

- ※1 光遺伝学：光で作動する分子を遺伝学的に生物に導入し、光刺激によって生命活動をコントロールする技術
- ※2 チャンネルロドプシン：単細胞藻類であるクラミドモナスから見つかったチャンネル型の光受容タンパク質で、光受容によってチャンネルが開く。動物の光受容タンパク質と異なり、生体内のどこにでもある形の発色団を結合して機能する。
- ※3 G タンパク質共役型光受容体 (GPCR)：さまざまな刺激の受容体タンパク質で、三量体 G タンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。
- ※4 GPCR ロドプシン：視覚に代表される動物の光感覚における光受容タンパク質。オプシンと呼ばれるタンパク質が発色団を結合することで光受容タンパク質として機能する。
- ※5 発色団：光をキャッチするためには、小分子を結合する必要がある。小分子を結合すると、ロドプシンが「色づく」ので発色団と呼ばれる。ビタミン A の仲間（レチナール）が発色団となる。動物の光受容タンパク質（GPCR ロドプシン）は、11 シス型という特別な形のレチナールを結合することにより光受容能を持つ。
- ※6 双安定型 GPCR ロドプシン：光を吸収して生じる活性状態（光産物）が安定で、活性状態が光を受容すると、元の不活性状態に戻る性質をもつ。この性質は、従来型の GPCR ロドプシンツールは持たず、1 度光を吸収すると、再度光を吸収することはできない。

## <関連する既報のプレスリリース>

- ・2018年10月16日：[色覚の起源にせまる！ もっともシンプルな色検出システムを解明](#)
- ・2013年3月12日：[脳などのさまざまな器官に存在している新しい光受容タンパク質の分子特性の解明に成功](#)

## <掲載誌情報>

【発表雑誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)

【論文名】 High-performance optical control of GPCR signaling by bistable animal opsins MosOpn3 and LamPP in a molecular property-dependent manner

【著者】 Mitsumasa Koyanagi, Baoguo Shen, Takashi Nagata, Lanfang Sun, Seiji Wada, Satomi Kamimura, Eriko Kage-Nakadai, and Akihisa Terakita

【掲載 URL】 <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2204341119>

### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院

理学研究科

教授：寺北 明久（てらきた あきひさ）

小柳 光正（こやなぎ みつまさ）

TEL：06-6605-3144

E-mail：[terakita@omu.ac.jp](mailto:terakita@omu.ac.jp)

[koyanagi@omu.ac.jp](mailto:koyanagi@omu.ac.jp)

### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：國田（くにだ）

TEL：06-6605-3411

E-mail：[koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)