

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 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

2. 個人研究者名

平野（坪田） 有沙（筑波大学医学医療系 助教）

3. 事後評価結果

本研究課題では、非オプシン型光感受性タンパク質 CRY が哺乳類における概日時計の光同調機構にどのように関与しているかを明らかにし、光同調機構の光受容タンパク質と同定されている OPN4 と組み合わせることで新奇な光遺伝学ツールを開発することを目的とした。CRY の機能解析の結果、CRY の役割は OPN4 と共役する G タンパク質の活性を制御することにより、CRY が光同調機構に必須であることを示すことができた。一方、種々のドメイン欠損型 CRY を用いた実験から、CRY 自身の光受容機能や転写活性機能は光同調機構に必須ではないことも明らかにした。ハエなどの無脊椎動物の CRY は概日時計の光同調機構の光受容タンパク質であり、哺乳類の CRY とは機能が大きく異なる。哺乳類での CRY の機能を明らかにした本研究は、進化的にも非常に興味のある研究に発展している。

一方、CRY と OPN4 の光遺伝学ツールとしての開発では、所属研究室で発見された体温低下に関与する QRFP 産生ニューロンの機能解析に適用した。その結果、通常的光遺伝学ツールとして利用されているチャネルロドプシンを用いた場合よりも 1/1000 以下の光強度で OPN4 が十分に活性化され、さらに体温低下という生理現象も引き起こすことを発見した。CRY の効果がそれほど大きくなかったため、まずは光遺伝学ツールとしての OPN4 の最適化を試み、OPN4 の不活性化に関与する C 末端領域を欠損させることで、極めて高感度に冬眠状態を誘導できることを示した。さらに、野生の冬眠動物で観察される種々の生理現象を OPN4 の光励起により惹起できることを示した。これらの生理現象は薬理遺伝学を用いた先行研究ではできなかったことから、光遺伝学の有用性を十分に発揮できる系を構築することに成功したと考えられる。今後は、CRY による OPN4 シグナリングの調節などにより、更に精緻な実験ツールとして発展することが期待される。

本研究者は研究期間中に一時研究中断したため、2022年9月末まで6ヶ月間の研究期間延長を行った。本領域への採択がきっかけとなり所属機関のトップランナー教員に採択され、研究期間中に PI として研究室を主宰できるようになった。さらに、AMED ムーンショットや PRIME へ採択されるなど、自身の研究環境を大きく発展させている。研究の進め方としても、分子遺伝学、光観察、細胞実験、個体実験と幅広い手法をすべて自身のチームで実施しており、極めて効率的に有用な研究成果を創出している。また、領域内の研究者及び領域外の様々な研究機関の研究者との共同研究も積極的に推進した。今後は、これまでの成果を論文として発表していくことが重要であると考えられる。