



光遺伝学で 脳を解き明かす



カール・ダイセロス博士 ゲロ・ミーゼンベック博士に聞く

カール・ダイセロス博士（Prof. Karl Deisseroth, 写真左）とゲロ・ミーゼンベック博士（Prof. Gero Miesenböck, 写真右）が、2023 年 Japan Prize（「生命科学」分野）を受賞した。受賞業績は「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」である。

二人は独自に、狙った神経細胞に光感受性タンパク質を導入し、光を照射してその活動を操作する方法を開発。今では光遺伝学（オプトジェネティクス）とよばれるこの技術は、神経回路の機能を解明するために不可欠なものとなっている。ここでは受賞理由となった二人の研究を紹介した後、今年の1月24日に行われたグループインタビューの様態をお伝えする。

目は活字を追ひ、指は雑誌のページをめくろうとしている。文章から何かを思い浮かべることや、興味のある箇所を記憶にとどめようとしているかもしれない。こうした私たちが行っている普段の振舞いは、脳——より正確には脳を構成する神経活動によって生み出されている。では、どのような神経活動が私たちの振舞いを決定しているのだろうか。

この問いに答えるには、一つひとつの神経細胞の活動を調べることが重要だろう。ところがこれは非常に難しいことだった。たとえば電気刺激によって特定の脳領域だけを活性化させ、行動がどう変わるか観察しようとしたとする。電気刺激を与えた瞬間、刺激は標的領域を超え、広い

範囲に伝わってしまう。つまり、特定の神経細胞だけに電気刺激を与えることはできず、広い範囲の細胞の活動が変化してしまうのだ（図1）。ならば、特定の神経細胞にだけ作用する薬剤を投与し、神経活動と行動の変化を測定したらどうだろう。この方法も万全ではなく、神経活動はミリ秒という速さで刻一刻と変わるため、薬剤が目的の神経細胞に作用するのに時間のかかるこの方法では調べられることに限界があった。

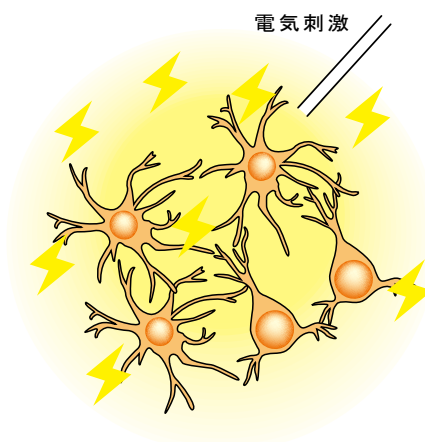


図1 電気刺激では、狙った神経細胞以外の細胞にも刺激が伝わってしまう

この問題を解決するアイディアは2002年、ミーゼンベック博士により報告された。光に反応する膜タンパク質を遺伝子操作によって標的の神経細胞に発現させ、その後、光を照射することで、その神経細胞の活動を活性化または抑制して機能を解析するという新たな方法を報告したのだ（図2、B. V. Zemelmanほか、*Neuron*, 33, 15 (2002)）。

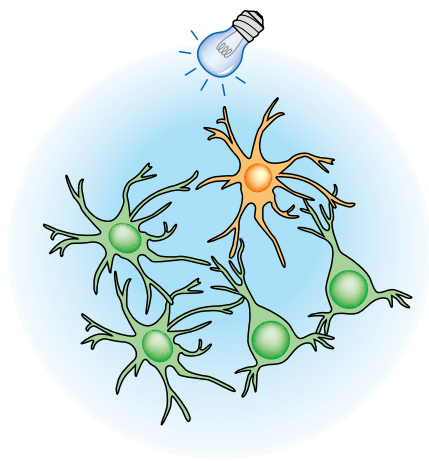
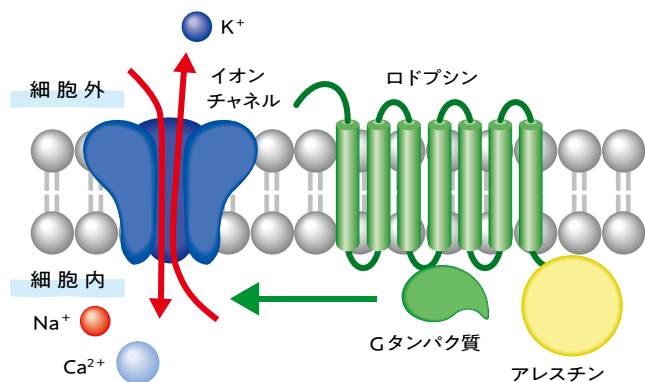


図2 光に反応するタンパク質を標的の神経細胞に発現させておくと、光を照射したタイミングでその神経細胞の活動を制御できる（活性化した細胞はオレンジ色で示す）

ミーゼンベック博士らはまず、ショウジョウバエの眼の細胞に存在する光感受性タンパク質「ロドプシン」を含む三つの遺伝子をラットの海馬——記憶に関係する脳領域——の神経細胞に発現させた。その後この神経細胞に光を照射し、細胞の活動を自在に制御できることを実証した（図3）。

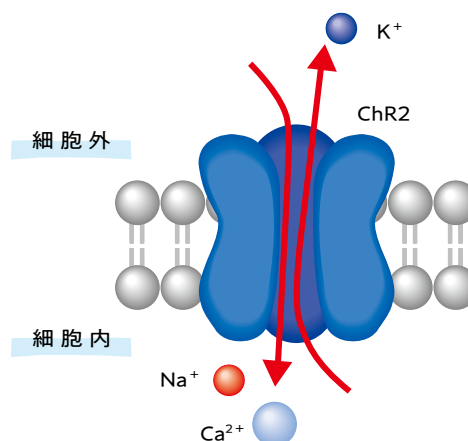


光を照射すると、ロドプシンの構造が変わり、Gタンパク質の活性化が引き起こされる（緑矢印）。それに伴いイオンの通り道であるイオンチャネルが間接的に開く。イオンチャネルが開くと、ナトリウムイオン (Na^+) やカルシウムイオン (Ca^{2+})、カリウムイオン (K^+) が細胞の内外を移動し（赤矢印）、膜電位が変化することで活動電位という大きな電位変化が誘発される。

図3 ミーゼンベック博士が考案した原理
(JAPAN PRIZE NEWS, VOL.67を参考に作成)

最初は細胞を使った実験だったが、2005年には同じ原理で生きたショウジョウバエの神経活動を制御し、飛んだり羽ばたいたりする逃避行動を自在に引き起こすことにも成功している（S. Q. Lima, G. Miesenböck, *Cell*, 121, 141 (2005)）。さらにその3年後には、この技術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（J. D. Clyne, G. Miesenböck, *Cell*, 133, 354 (2008)）。開発した技術を駆使して、自らショウジョウバエの行動と神経活動の関係を解き明かしていった。

ダイセロス博士は2005年、緑藻類がもつ光感受性タンパク質「チャネルロドプシン2 (ChR2)」を標的細胞に導入し、光照射で神経細胞を制御する独自の技術を開発した。こうして高精度に神経細胞を制御できるようになった（E. S. Boydenほか、*Nat. Neurosci.*, 8, 1263 (2005)）。ChR2は、図4に示すように光に反応する「ロドプシン」とイオンを透過する「イオンチャネル」の両方の機能を兼ね備えたタンパク質で、光を受けるとすぐにチャネルが開くという性質をもつ。



光を照射するとチャネルロドプシン (ChR2) の構造が変化し、ChR2そのものに存在するイオンチャネルが開く。イオンチャネルが開くと、 Na^+ や Ca^{2+} 、 K^+ が細胞の内外を移動（赤矢印）。膜電位が変化することで活動電位が誘発される。

図4 チャネルロドプシンを使った原理
(JAPAN PRIZE NEWS, VOL.67を参考に作成)

そのため、高い時間分解能で神経活動のオン・オフを制御できるようになった。またChR2を用いる場合は、たった一つの遺伝子を導入するだけでよいことも利点である。

2005年にダイセロス博士はラット海馬の神経細胞にChR2を発現させ、光照射で神経活動を制御できることを実証。その後、生きたマウスにこの技術を適用し、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てきた（O. Yizhar, *Nature*, 477, 171 (2011)）。ダイセロス博士が「オプトジェネティクス（光遺伝学）」と名づけたこの

技術は、簡単かつ精確に神経活動を調べられる手法として、神経科学者を中心に必須の技術として確立。今はさらにさまざまなチャネルロドプシンが開発され、基礎研究から神経疾患の治療といった研究にまで幅広く使われている。

オプトジェネティクス誕生

——神経細胞に光感受性タンパク質を導入し、光刺激によって神経活動のオン・オフを制御する、というアイデアはどのように生まれたのでしょうか。

ミーゼンベック (M) 私は長いこと遺伝学と光学を組み合わせることで、神経細胞とコミュニケーションがとれないかと考えていました。特に、脳の情報を光によって読みとることができないかと。あるとき、通りを歩きながらこの問題を考えていたところ、脳の情報を読みとるのではなく、むしろ書き込んで脳を動かしたらどうなるだろうと思ったんです。生化学の分野では似たような手法が研究されていたのですが、同じアプローチを神経科学者がとってみたらどうだろうと。こうして思いついたのが、光で神経細胞の活動のオン・オフを制御するという方法でした。

科学には長い伝統がありますが、科学者は昔、単なる観察者でした。観察することで自然を理解していったのです。ところが自然の力を知るにつれ、私たちは観察するにとどまらず、行動を起こすようになっていきました。リチャード・ファインマンによる言葉「What I cannot create, I do not understand.」のように、自分でつくり組立てたりすることで、自然を理解するようになった



オックスフォード大学神経回路・行動学研究所教授、ウェインフリート生理学教授。オーストリアに生まれ、インスブルック大学にてM.D.を取得。今年のJapan Prizeのほか、2019年にウォーレン・アルパート財団賞（ダイセロス博士、エド・ボイデン博士と共同）、2020年ショウ賞など数多くの賞を受賞している。

ゲロ・ミーゼンベック博士

わけです。神経科学の分野でも、250年近く前にルイージ・ガルヴァーニがそうした実験を行っていましたが、脳を理解するには非常に精密な介入が必要だったのでもういいいっていませんでした。ですがこのアイデアを思いつき、ついに脳が理解できる「言語」を手に入れたと思いました。**ダイセロス (D)** 私は分子生物学や生化学を学んだ後、精神科医の研修医として働き始めました。そのとき、神経科学の実験には精度の低さという問題があることを実感しました。たとえば、電気刺激や磁気刺激では特定の細胞だけを刺激することはできません。神経細胞一つひとつの活動を調べることが高い目標になっていたんです。そうした様子を見ていたとき、私自身が研究に携わりたいと思うようになりました。習得していた生化学や電気生理学の知識、そこに精神科医としての経験を生かしてこの課題に挑めないかと。波長にもよりますが光は生体適合的で、天然タンパク質もそれに対して反応します。そうしたことを踏まえて思いついたのがオプトジェネティクスなのです。——今までにないアイデアだったため、現在のように多くの研究者が使うようになるまでには困難があったと思います。

M 私が最初に直面したのは、アイデアそのものに対する抵抗でした。最初の論文もなかなか受理されなかったんです。これは、ダイセロス博士も同じ経験をされています。

D はい、私も同じ経験をしました。さらには、多くの研究者がこの技術を習得してもらう際にも困難がありました。このときはワークショップを開き、興味をもつ多くの人に来てもらって技術を理解してもらう、ということを行いました。そこで学んでいただいた技術を研究所に戻って広げてもらう。こうした地道な活動が今の状況につながったと思っています。

——ダイセロス博士は、どのように緑藻類のチャネルロドプシンを利用することを思いついたのですか。

D これは共同研究者でもあるドイツの光生物学者Peter Hegemannのお蔭です。Hegemann博士は緑藻を長年研究しており、2002年に緑藻類のチャネルロドプシンは光によって活動を制御されていることを報告しました（G. Nagelほか、*Science*, 296, 2395 (2002)）。この論文は多くの神経科学者の興味をひいたのですが、いくら植物の小さなタンパク質であったとしても動物の神経細胞で発現させようとすると問題が生じるわけです。そのうえタンパク質の発現がうまくいったとしても、どのように光を照射すればよいのかという問題が残ります。こうした理由で、おそらく多くの科学者が同じアイデアを思いついたものの挑

戦しなかったんだと思います。私の場合、うまくいきそうになくとも興味があったので挑戦してみたところ、うまくいったということです。

——より長い波長の光に反応するチャネルロドプシンなどもあるのでしょうか。

D 私の研究人生でエキサイティングだった瞬間の一つが、チャネルロドプシンファミリーの結晶構造がわかったときです。これは東京大学の加藤英明博士や濡木 理博士をはじめとした皆で一緒になって研究を進めました (H. E. Katoほか, *Nature*, **482**, 369 (2012))。こうして、異なる色で反応するチャネルロドプシンや、構造変化の速さの異なるもの、通過するイオンの異なるものが見つっています。こうした研究が、今後神経科学の新たなツールをつくることにつながっていると思います。

たとえば2019年にはChRmineと名づけた新たなチャネルロドプシンを発見しました (J. H. Marshelほか, *Science*, **365**, 558 (2019))。ChRmineは高いイオン電流、高い光感受性、そして長波長光によって活性化されるという特徴をもっています。長波長光に反応するということは、より深部まで光を届けられることになるので、今後の展開が楽しみですなところですよ。

——光でなく、たとえば磁気などほかの刺激を使うこともありえますか。

D 研究はされていますし、私たちもそうした研究はしています。ですが、タンパク質の組み合わせもオプトジェネティクスより複雑になるとしています。そのため実用化までのハードルはより上がるだろうと。最終的には、そうした研究はオプトジェネティクスを補完するような技術になるとしています。

——ミーゼンベック博士はこれまで、synapto-pHluorin*など生命科学のツールを開発されています。どのようなモチベーションでツールを開発されているのでしょうか。

M 私に関心をもっているのはあくまで生物学的なプロセスそのもので、ツールの開発ではありません。ですが、そのプロセスを理解するためにはツールが必要で、それを誰もやりたがらないので自分でやっただけなんです。ですが、自分が一番大切にしているのは神経科学という領域です。

D ミーゼンベック博士は本当に素晴らしい技術を開発してくださっています。私も似たようなことをやっているわけですが、重要なのはバランスをとることだと思っています。生物学から刺激を受け、興味をもったことについて考える。そして好奇心をもって研究する。こうした一番重要な時間のほかに、何か新しいことに挑戦する時間も大切だ



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・精神医学学科教授、ハーワード・ヒューズ医学研究所教授、精神科医。米国に生まれ、スタンフォード大学にて1998年にPh.D.を取得。2000年にはM.D.を取得した。今年のJapan Prizeをはじめ、1998年京都賞、2021年アルバート・ラスカー基礎医学研究賞など数多くの賞を受賞。著書に『Projections』（邦訳『「ここ」はどうやって壊れるのか』）がある。

カール・ダイセロス博士

と思っているんです。自分のなかの1/4の時間だけでも新しいことに費やしてみる。いつかその二つの考えがうまく組合わさると、どちらの研究にとっても力になると思いますよ。分業ではなく、両方を考えるんです。簡単ではありませんが、科学的な発見と技術の開発の両方ができることは本当にエキサイティングだと思います。

オプトジェネティクスが切り拓いた 新たな可能性

——オプトジェネティクスでは光に反応するタンパク質を細胞に発現させています。この影響はほとんどないのでしょうか。

M 通常ないタンパク質がそこにあるわけですから、確かに自然の状態を見ているわけではありません。ですが、オプトジェネティクスも自然を知るための一つの方法であり、日々の疑問を解決することにつながっています。

D すべての実験において、直接的または間接的に介入しなければ見えないことはたくさんあります。万全な方法ではないとはいえ、それでも何らかを観察し、それが重要な現象かどうかを調べてきました。オプトジェネティクスではタンパク質と光を使っています。活性のオン・オフは光を当てただけでできるので、ほかの介入の方法に比べれば、

* シナプス伝達などを可視化できる手法。シナプス小胞の内部は通常酸性で、この環境下ではpHluorinはオフの状態に保たれている。小胞がエキソサイトーシスによって細胞膜と融合するとpHが上昇し、pHluorinがオンとなって蛍光を発する。

ずっとよい方法だと思っています。

——オプトジェネティクスを使うことで初めてわかったことがたくさんあると思います。特に印象に残っている発見はありますか。

M 実際に行動を制御できるとわかったときがやはり一番印象に残っています。生物学的に新たな発見があったわけではありませんが、思いついたアイデアがうまくいくとわかった瞬間は最もエキサイティングでした。その後はハエの行動をコントロールするといった研究を始め、2008年、雄の求愛行動を制御する神経回路がわかりました。この研究から、脳というのはユニセックスであり、どこかで切替えが起こることで、雌や雄に変わっていくと考えられました。こうした洞察はオプトジェネティクスがなければ得られなかったもので、強く印象に残っています。

D 私たちは誰も不安になりますが、強い不安は身体に複雑な症状をきたします。たとえば呼吸が荒くなる、危険な状況を過度に避けようとする、気分が悪くなるなどといったものです。2013年の論文で報告したのですが(S.-Y. Kimほか、*Nature*, **496**, 219 (2013))、オプトジェネティクスによって呼吸数や気分の悪さなど、不安に伴うさまざまな症状に作用する神経回路がわかってきました。つまり、不安症の正体が見えてきたわけです。この瞬間は特に印象に残っています。

——光遺伝学はこれまでさまざまな生物に適用されてきたと思います。現在、どの程度多様な生物に適用できるのでしょうか。

M 少なくとも研究の段階ではヒトにまで使われています。ヒトへ応用することで、神経活動といくつかの小分子との関係を理解し、たとえば医薬の開発につなげるような研究もされています。例をあげると、私たちはオプトジェネティクスによって睡眠にかかわる新しい機構を見つけました。今後、ここを標的とすることで睡眠に関する薬剤の開発につなげていきたいと考えています。

直接ヒトに応用することも考えられています。たとえば、網膜の機能を回復するような研究です。光をいかに照射するか、という課題があるため今はおもに眼が標的とされていますが、ほかの臓器にも広がると思っています。もちろん課題はあります。今言ったとおり光をいかに届けるかということに加え、遺伝子をいかに標的細胞に届けるかといった問題です。さらに、特定の細胞のみを標的にするのならいいのですが、非常に多くの細胞をコントロールすることもいまだ難しい挑戦になっています。

D 私はオプトジェネティクスを網膜と末梢神経へ応用す

ることを考えています。そのためにはまず、オプトジェネティクスが臨床的な治療につながるという因果関係を明確に示すことが必要です。たとえば、先ほど質問してくださったように脳の刺激方法としては光でなく磁気刺激もありえます。ただ、脳の特定の場所のみを刺激し、その結果治療効果があるかどうかを調べることはできません。現状では、オプトジェネティクスが一番精度よく因果関係を調べることができるわけです。これをツールとして用いることで、脳がどう機能しているのか、どの領域が疾患の原因となっているのかがわかります。こうした原理原則がわかってはじめて治療が可能になります。

末梢神経は遺伝子を比較的安全に届けることができるため、眼と並ぶ候補の一つです。なかでも感染や炎症のリスクの少ないところがターゲットになります。たとえば、外傷関連のニューロパシー（末梢神経障害）はその一つだと考えています。また脊髄損傷も候補の一つです。脊髄に損傷があると、たとえば、排泄のコントロールが難しかったり、歩行が困難になってしまうことがあります。こうした機能を回復させるような研究がなされています。

考えるヒント

——最後に、お二人のように新たなアイデアを思いつく秘訣があったら教えていただけますか。

M 異なる分野の視点をもつことが重要だと思います。私は習慣で研究と直接の関係が薄いジャーナルも見るようにしています。図書館に行ってページをめくっていると、たまたま目に入ったものが参考になることも多いのです。今では電子版がほとんどなのが残念ですが、創造性はこうした予想もできないようなコンビネーションから生まれるものと思っています。

D 私もよく図書館に行き、いくつかのジャーナルを最初から最後まで読んでいました。宇宙物理学から行動学のようなものまですべてです。こうした経験は本当に重要だと思っていますし、自分の研究室も同じような組立てにしています。つまり、エンジニアもいれば化学者も、生物学者もいるようにしているんです。私自身の一番の仕事は、こうしたバラバラの専門をもつ仲間が互いにコミュニケーションするよう促すことです。分野間で言語も違いますし、見方も思考の仕方も違います。なかなか互いがよくわからない、うまくやっていけないことも多いわけです。ですがそれを乗り越えると、新しい科学のかたちにつながってくる。私はこうしたことが新たなアイデアにつながっていると思っています。