

【基盤研究(S)】

大区分E



研究課題名 指向性進化法による細胞代謝の多次的可視化を目指したオプトジェネティック・ケミオプトジェネティックインジケータの開発

ロバート イー キャンベル
東京大学・大学院理学系研究科・教授 Robert E. Campbell

研究課題番号：19H05633 研究者番号：40831318

キーワード：タンパク質工学、蛍光、顕微鏡、細胞生物学、代謝物、神経科学、癌

【研究の背景・目的】

健常細胞はまるでよく組織された町ようである。そのような町ではエネルギー（例えば食料やガソリン、電気など）が安定的に供給され、またしっかりした情報通信手段（電話、インターネット、新聞など）があることにより、スムーズに運営されている。もしエネルギーや通信手段に問題がひとたび発生すると、町は甚大な影響を受け、その町の国への建設的な寄与も損なわれる。同様に、重要なヒトの疾患の多くが、体（国）の中の細胞（町）が生物学的なエネルギーを獲得したり使ったりする方法の変化に関連する原因もしくは結果である、とするエビデンスが示されつつある。一例として、癌細胞は健常組織とは非常に異なる方法で糖を消費する。他の例としては、脳におけるエネルギー代謝異常が多くの神経変性疾患に関与している。本研究の目的は、細胞の代謝全体をマルチパラメータで可視化するツールを開発することである（図1）。開発されるツールを用いることで個々の細胞が生物学的なエネルギーをどのように生み出し、そして利用しているのかを可視化し、多くの疾患に関する有用な知見を与えることが期待される。

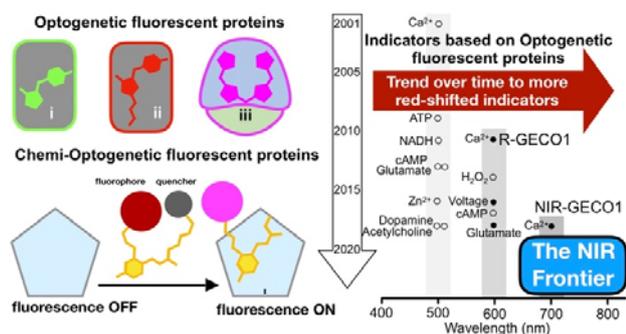


図1. Optogenetic (i. green FP; ii. red FP; and iii. near-infrared FP) and chemi-optogenetic fluorophores.

【研究の方法】

細胞内のダイナミックなプロセスを可視化する最も強力なツールは、単一の色の光を吸収し異なる色の光（蛍光）を発する optogenetic fluorescent protein (optogenetic FP) である。我々は optogenetic FP を神経シグナリングの可視化インジケータに変換する広範なノウハウを有するが（『当該研究課題と関連の深い論文・著書』参照）、本研究ではこのノウハウに

立脚して近赤外 (near-infrared, NIR) を含む多くの色の代謝物質インジケータを開発することを提案する（図2）。なお、近赤外光は他の可視光に比べてより生体の奥深くを可視化することが可能である。近赤外蛍光インジケータを開発するため、我々は optogenetic FPs だけでなく、近赤外蛍光色素に結合するタンパク質 (chemi-optogenetic FP) も利用する。

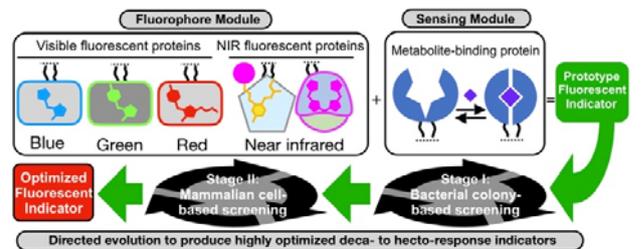


図2. An innovative work flow for the design and optimization of modular, multicolor indicators.

【期待される成果と意義】

本研究によって、衰弱性神経疾患及び代謝疾患の機構解明に寄与しうるインジケータのツールボックスが開発されるだろう。我々は、これら開発されるツールを無料かつ広範に配布し、可能な限り多くの国及び健康分野における研究を加速させる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Qian *et al.*, “A genetically encoded near-infrared fluorescent calcium ion indicator”, *Nat. Methods*, **2019**, 16, 171–174.
- Y. Shen *et al.*, “Genetically encoded fluorescent indicators for imaging intracellular potassium ions”, *Commun. Biol.*, **2019**, 2, 18.
- J. Wu *et al.*, “Genetically Encoded Glutamate Indicators with Altered Color and Topology”, *ACS Chem. Biol.*, **2018**, 13, 1832–1837.

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
155,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/campbell/campbell@chem.s.u-tokyo.ac.jp>