



岩手大学
IWATE UNIVERSITY

令和3年10月14日

国立大学法人岩手大学

**室内光レベルにも応答する
超高感度光受容タンパク質の開発に成功**
— 視覚再生治療に新たな可能性 —

概要

岩手大学理工学部化学・生命理工学科生命コースの富田浩史教授、菅野江里子准教授、博士課程3年渡邊義人らの研究グループは、2014年に開発した光受容タンパク質 (mVChR1) の立体構造を基に、コンピューターシミュレーションにより光感度に関わるアミノ酸を予測し、新たに光に対する感度の高い光受容タンパク質 (ComV1) を創出することに成功しました。ComV1 遺伝子を失明に至ったラットの網膜細胞に導入することによって、盲目のラットが青～赤色（可視光）の光を感知できるようになり、mVChR1 より、遥かに低照度の光に反応できることが確認されました。ComV1 を利用した遺伝子治療は失明者の視覚を回復する治療法として期待されます。

本研究成果は、2021年10月14日に Nature Publishing Group が発行する再生医療学分野の学術誌「npj Regenerative Medicine」に掲載されました。



岩手大学
IWATE UNIVERSITY

【背景】

外界からの情報の 80%以上は眼を通して得られ、視覚は日常生活で重要な役割を担っています。しかしながら、一旦失明に至ってしまうと現状では視覚を回復させる治療法はありません。中途失明を来す疾患の上位に位置する網膜色素変性症では、網膜で最初に光を受容する視細胞が選択的に障害され、失明に至ります。

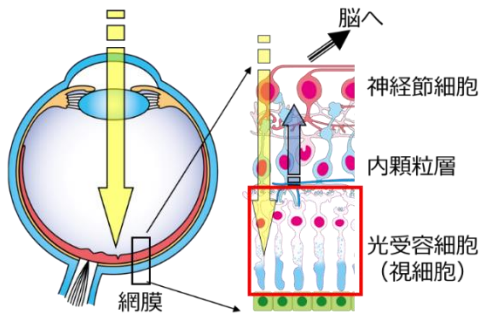


図1 網膜の光受容機構

眼球に入った映像（光）は、網膜の後ろ側に位置する光受容細胞（視細胞）で捉えられます。暗状態で視細胞は神経伝達物質を放出していますが、光を受け取ると神経伝達物質の放出が減少します。この神経伝達物質の増減を内顆粒層に存在する神経節細胞が感知し、神経節細胞へと情報を伝達します。神経節細胞は、その情報に基づいて、電気信号を発生し、脳に視覚情報として伝達します。

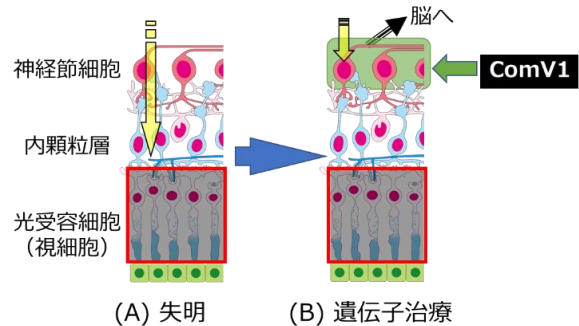


図2 失明と遺伝子治療

(A) 視細胞が何らかの原因で障害、消失すると、光を受け取ることが出来なくなり、その他の網膜の神経細胞が正常に機能したとしても失明に至ります。(B)このような視細胞の機能障害に起因する失明では、その他の網膜の神経細胞は残存し機能していることが知られています。ComV1 遺伝子をこのような網膜の神経節細胞に導入することによって、神経節細胞が光に反応し脳に視覚情報を伝達できるようになります。

岩手大学理工学部化学・生命理工学科生命コースの富田浩史教授の研究グループは、これまでに、視細胞変性により引き起こされる失明に対して光受容タンパク質を網膜で発現させることで視覚を回復できることを報告してきました。2014年には、緑藻類ボルボックス由来の光受容タンパク質 mVChR1 を開発し、遺伝子治療によって視覚機能を取り戻す研究を行っています。

これまでに開発した光受容タンパク質では、光感度不足から、非常に明るい場所での視覚回復に限定されていました。また、海外で臨床試験が進められている同様の遺伝子においても、治療後も裸眼で見ることができず、映像を高輝度で提示する特殊デバイスが必要とされています。

【研究内容・成果】

2014年に開発した光受容タンパク質（mVChR1）の立体構造を基に、コンピュータシミュレーションにより光受容タンパク質の光感度に関わるアミノ酸部位を予測することで、より光感度の高い新しい光受容タンパク質のデザインを行いました。これにより、新たな光受容タンパク質 ComV1 を見出しました。

ComV1 をコードする遺伝子を合成し、培養細胞を用いて光感受性を調べたところ、0.04 $\mu\text{W}/\text{mm}^2$ (mVChR1 は 1 $\mu\text{W}/\text{mm}^2$)^{注1}の光刺激にも応答することが分かり、20倍以上の低照度（暗さ）でも応答するこれまでにない高感度光受容タンパク質であることが分かりました。また、失明に至ったラットの網膜に ComV1 遺伝子を導入し、ComV1 タンパク質を作らせることによって、盲目のラットが青～赤（可視光）の光を感知できるようになり、電



気生理学的、行動学的に視覚の回復が確認されました。

注1: 0. 0 4 $\mu\text{W}/\text{mm}^2$ は薄暗い部屋、1 $\mu\text{W}/\text{mm}^2$ は部屋を最大限明るくした状態に相当する。

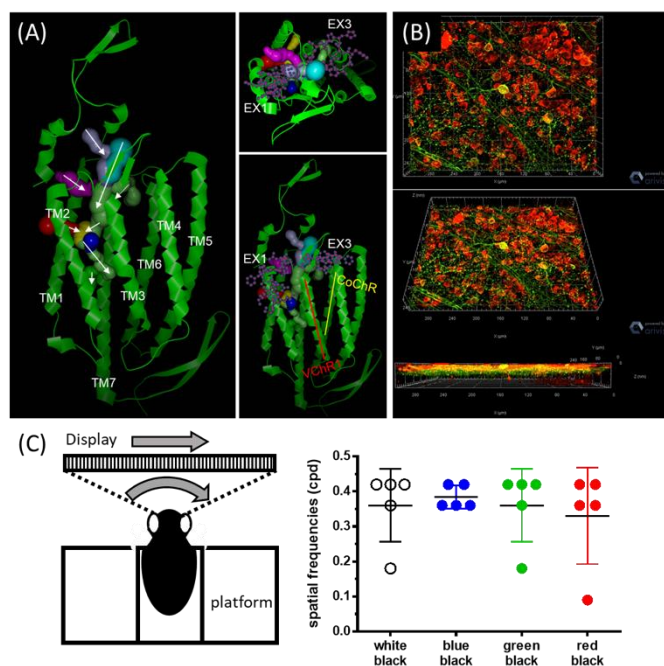


図3 高感度型光受容タンパク質の構造と視機能評価
mVChR1(2014年に発表)の立体構造からイオン輸送経路を予測し、改変変部位を決定し、新規にComV1遺伝子を設計した。(B)網膜でのComV1遺伝子の発現を確認した(緑: ComV1, 赤: 神経節細胞)。(C) 遺伝子導入により回復される視力を測定した。

【今後の展開】

今回創出に成功した高感度光受容タンパク質 ComV1 を用いることで、高輝度で映像を提示する特殊なデバイス等を利用することなく室内光レベルでも裸眼で有用な視機能が得られると予想されます。また、一般に市販されているウェアラブル機器・スマートグラス等の映像提示デバイスと継続的な研究開発を行っている独自の色信号制御・ソフトウェア技術(JIG-SAW株式会社との共同研究)との融合により極めて高いレベルの新たな視覚再建治療となる可能性があります。

【掲載論文】

掲載紙: NPJ Regenerative Medicine

論文名: Development of an optogenetic gene sensitive to daylight and its implications in vision restoration

著者: 渡邊 義人 大学院理工学研究科 博士課程3年

菅野 江里子 理工学部化学・生命理工学科生命コース 准教授

田端 希多子 理工学部化学・生命理工学科生命コース 特任准教授

畠山 暁斗 大学院理工学研究科 修士課程1年

坂尻 徹也 九州栄養福祉大学 准教授

福田 智一 理工学部化学・生命理工学科生命コース 教授

尾崎 拓 理工学部化学・生命理工学科生命コース 准教授



鈴木 智也 理工学部化学・生命理工学科生命コース 4年

佐山 達紀 理工学部化学・生命理工学科生命コース 4年

富田 浩史 理工学部化学・生命理工学科生命コース 教授

公表日：2021年10月14日

URL：<https://www.nature.com/articles/s41536-021-00177-5>

DOI：10.1038/s41536-021-00177-5

本研究は、以下の研究事業の成果の一部として得られました。

- ・新学術領域研究（研究領域提案型）「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」（領域代表者：（公財）がん研究会 藤田直也） 「細胞間相互作用の数理科学的なモデル構築と理論化」（研究分担者：富田浩史、菅野江里子）
- ・科学研究費助成事業 19H03807・基盤研究（B）「新規開発ステップ関数型チャンネルロドプシンの遺伝子導入によって得られる視覚特性評価」（研究代表者：富田浩史）
- ・科学研究費助成事業 19K09945・基盤研究（C）「バイオインフォマティクスに基づくオプトジェネティクス遺伝子の開発」（研究代表者：菅野江里子）
- ・科学研究費助成事業 21K09713・基盤研究（C）「視覚再生網膜のレチナール供給機構の解明と視機能の増強」（研究代表者：田端希多子）

