

【目的】 研究代表者らは、生命現象を光で操作するために「Magnet」と名付けた光スイッチを2015年に開発した。Magnetは、青色光を吸収すると結合する二つのタンパク質のペアであり、操り人形で言えばヒモとか棒に相当する、光操作の基盤技術である。Magnetの開発によって、青色光で指令を与え、生命現象に関与するさまざまなタンパク質の働きを私たちの意図で操作することが可能になった。Magnetを応用した研究が進む一方で、Magnetの課題も明らかになっている。青色光は生体組織透過性が低いため、生体外からの照射で操作可能な部位は、生体表面から近い組織や器官に限定されてしまう点である。この技術的な課題を克服するために、本研究では、生体組織透過性が高い赤色光でコントロール可能な新たな光スイッチを開発することを目的とした。

【方法】 MagRedを開発するために、さまざまな細菌が有する赤色光受容体（バクテリオフィトクロム：BphP）と呼ばれるタンパク質を検討し、特に放射線抵抗性細菌（*Deinococcus radiodurans*）の赤色光受容体（DrBphP）に着目した。DrBphPは哺乳類細胞に内在する化合物のビリベルジン（BV）を補因子として取り込み、赤色光を吸収すると構造変化する性質を持っている。しかし、DrBphPのこの性質だけを利用してさまざまなタンパク質の働きを操作するのは困難である。研究代表者らは、赤色光によるDrBphPの構造変化を認識してDrBphPに結合するタンパク質（以下、結合パートナー）を開発することで、赤色光で作動する光スイッチを開発できると考えた。

【結果】 上述の着想を実現するために、アフィボディと呼ばれる抗体様分子の変異体ライブラリーを作製し、リボソームディスプレイ法を用いて、赤色光を照射した条件でのみDrBphPと結合するアフィボディを結合パートナーの候補として単離した。この進化分子工学的アプローチで得られたバインダー候補に対してアミノ酸変異や末端のアミノ酸の削除といった改変を加えることで、赤色光照射時の結合効率を改善した結合パートナーの開発に成功した。このDrBphPと結合パートナー（アフィボディ）からなる光スイッチを、Magnetの赤色バージョンという意味を込めて「MagRed」と名付けた。MagRedは光操作の基盤技術なので、さまざまな応用が可能である。本研究では、MagRedを用いて赤色光による遺伝子発現の光操作技術を開発した。研究代表者らは先行研究で、ゲノム編集技術のCRISPR-Cas9システムとMagnetを用いて、遺伝子発現の光操作技術「CPTS」を開発していた。CPTSに導入したMagnetをMagRedで置き換えることで、赤色光による遺伝子発現の光操作技術（Red-CPTS）を開発することができた。Red-CPTSはCRISPR-Cas9システムを用いているので、ガイドRNAの塩基配列を設計するだけで、ゲノムにコードされたどんな遺伝子でも、その発現を赤色光で操作できる点が非常に使いやすい。研究代表者らは、Red-CPTSをマウスの肝臓に導入し、生体外から非侵襲的に赤色光を照射することで、Red-CPTSが生体深部の遺伝子の働きを効率良く操作できることを実証した。

赤色光による生体内での遺伝子発現の光操作

