多光子励起過程による行動・運動を司る神経細胞ネットワーク活動のイメージングと光操作

松崎 政紀^{1,2}, 平 理一郎^{1,2}, 大久保 文貴^{1,2}

¹総合研究大学院大学 自然科学研究機構基礎生物学研究所光脳回路研究部門 (〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38)

²JST CREST (〒332-0012 埼玉県川口市本町4-1-8)

Two-Photon Imaging and Photomanipulation of Multicellular Neural Activity in Awake Behaving Animals

Masanori MATSUZAKI, Riichiro HIRA, and Fuki OHKUBO

¹Division of Brain Circuits, National Institute for Basic Biology and the Graduate University of Advanced Studies (Sokendai) Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8585

²Japan Science and Technology Agency, CREST, 4-1-8 Honmachi, Kawaguchi, Saitama, 332-0012

(Received October 1, 2012)

Two-photon imaging is a powerful tool used to examine molecular and cellular functions in living tissues. In particular, calcium imaging can quantitatively measure neuronal activity i.e. action potential firing. Two-photon calcium imaging can detect the multicellular activity of neuronal circuits in the brain at the single cell level while animals perform behavioral tasks. Normal two-photon microscopy can be applied to head-restrained mice, while fiber-optic, head-mounted miniaturized two-photon microscopes can be used in unrestrained mice. Here, we review the general mechanisms and methodologies for two-photon calcium imaging in awake behaving mice. In addition, we also briefly discuss the manipulation of photoactivatable proteins (optogenetics), which can be used to activate or inhibit specific types of neurons and animal behaviors with millisecond precision.

Key Words: Two-photon imaging, Calcium-sensitive fluorescent molecule, Awake animal, Optogenetics, Channelrhodopsin-2

1. はじめに

私たちは、レーザー光路を最適化するためにきちんとした手順に従いミラー調整を行うことができる。日常生活においても、なにげもなく歯を磨いたり、少し練習すればスマートフォンを楽々と使いこなしたりできる。この時、脳の中ではどのようなことが起こっているのだろうか。本論文では、小動物(主にマウス)が様々な行動を行なっているときの多数の脳神経細胞活動を計測するための技術を紹介する。この技術を用いることによって、外界の環境の変化や内的変化に応じて適切な行動を起こすための神経回路の動作原理が明らかにされ、神経・精神疾患における脳回路動作の異常機構の解明に繋がると期待される。計測方法として、生体での分子、細胞のダイナミクスを明らかにする上で最も有用な方法論である2光子イメージングを用いるが、本方法論の詳細については根本氏の稿を参照されたい。細胞機能変化の良い指標となる細胞内カルシウム濃度変化をカルシウム濃度感受性蛍光指示薬の蛍光強度変化として2光子イメージン

グによって捉えることで、生きた個体小動物における多数の神経細胞の発火(活動電位)活動を単一細胞レベルで計測することができる。さらに、頭部固定下での行動中の、または自由行動下での行動中の脳内活動を計測する2光子イメージング技術も開発され、神経科学は脳内ニューラルネットワークをリアルタイムで観察する、という局面に突入している。さらに、陽イオンを細胞内外で透過させる光駆動型タンパク質チャネルロドプシン2(ChR2)が緑藻クラミドモナスにおいて発見され、これをコードする遺伝子を神経細胞に導入することで、覚醒中の動物の神経細胞活動や行動までもがミリ秒単位でリアルタイムに光操作することが可能となってきた¹⁾。本稿ではこれらの現状について、細胞レベルでの基本的な説明も含め概説する。

2. *In vivo* 2光子カルシウムイメージング

細胞内カルシウムイオンは2次メッセンジャーとして働き、細胞が機能を発揮するときの多くでその濃度が上

昇する(数百ナノモルから数十マイクロモル)。従って、細胞内カルシウム濃度変化を計測することは、細胞機能変化を検出する上で大きな指標となる。特に、神経細胞の活動は細胞内へのナトリウムイオンの流入による細胞膜電位の脱分極によって引き起こされる活動電位(発火)の伝播に規定される。発火時、膜電位感受性カルシウムチャンネルも開口し細胞内へカルシウムイオンが流入するため細胞内カルシウム濃度が上昇する。そこで、細胞内へカルシウム濃度感受性蛍光指示薬(Fig. 1)を導入し、これを蛍光イメージングすることで単一の活動電位をカルシウム濃度上昇として計測可能である(Fig. 2)。カルシウム濃度感受性蛍光指示薬として、カルシウムキレートと蛍光発色団が結合した小分子化合物(fura-2, Oregon Green 488 BAPTAなど)が広く用いられている(Fig. 1)。神経細胞における活動電位は約1ミリ秒の現象であるが、空間的なカルシウムの拡散とカルシウム結合タンパク質の結合時定数によって細胞内濃度は数百ミリ秒の減衰時定数を持って元に戻る。従ってイメージング速度が数Hzでも発火現象を捉えることができる。複数の発火が起こる場合は、蛍光量が合算されるため、蛍光指示薬とカルシウムの結合が飽和しない限り発火回数も定量化可能であるが、より高速なイメージングが必要である。蛍光小分子化合物は細胞外から内に透過することができないため、電極などを用いて細胞内に注入する必要があるがこのような場合では注入される細胞数が限られる。一方でこれらの分子のアセトキシメチルエステル体(AM体)では細胞外から内に容易に透過することができ、細胞内でエステラーゼ活性によってAMが解離することでカルシウム指示分子として機能する。このAM体をガラス管を用いて生きた個体の脳組織内に注入し約1時間かけて注入領域の近傍で細胞内に取り込ませることで、数百個以上の多数の神経細胞でのカルシウムイメージングが可能となる²⁾。この方法は、ゼブラフィッシュ、マウス、ラット、フェレット、ネコにも広く適用

Fig. 1 Calcium-sensitive fluorescent small molecule.

Fig. 2 Calcium transients detected by two-photon imaging of a neuron *in vivo*.

されている。この方法によって多数の細胞活動の時系列情報を捉えることが可能となった。例えば麻酔下のマウスおよびネコの視覚野において、視覚野の上部の頭蓋骨を開けそこにガラス窓を設置し、その上から顕微鏡の対物レンズを使って2光子イメージングすることで、視覚刺激に対して方位選択反応性を持つ細胞の分布が単一細胞レベルで明らかとなった³⁾。

上記の蛍光小分子化合物を用いる方法では、実験ごとに化合物を注入する必要がある。この化合物は何日間も安定して細胞内にとどまることができないため、化合物を導入した細胞を長期に観察することはできず、また細胞種特異的に導入することはできない。1997年に、緑色蛍光タンパク質(GFP)とカルシウム結合タンパク質を融合したカルシウム濃度感受性蛍光タンパク質が発表されて以来⁴⁾、様々な改変体の開発が行われ、体温38度付近の個体脳においても十分な蛍光変化量を持つタンパク質が報告されている(Cameleon, GCaMPなど)^{5,6)}。例えばFig. 3のGCaMPでは、カルシウム結合タンパク質であるカルモジュリンと、カルシウム結合カルモジュリンに結合するM13ペプチドが改変型GFPに融合している。細胞内のカルシウム濃度が上昇すると、カルシウムがカルモジュリンに結合し融合タンパク質の構造が大きく変化することでGFPの蛍光強度が増大する。タンパク質のアミノ酸配列は遺伝子によってコードされているので、この配列をコードする遺伝子を適切な転写プロモーターにつなぎ、任意の領域や特異的なタイプの細胞に導入することで、このタンパク質を標的となる細胞において長期的に発現させることができる。例えばマウスにおいては、視覚野、体性感覚野、運動野、頭頂葉、海馬での2光子イメージングが報告されている。遺伝子導入後は、発現細胞はそのまま観察し続けることができ、数週間以上にわたって同一細胞の活動をイメージングすることも報告されている⁶⁾。

3. 頭部固定覚醒小動物での2光子イメージング法

通常の顕微鏡で2光子イメージングを行う場合は、顕微鏡が固定されているため、対象となる動物の脳も固定されている必要がある。多くの場合、小動物頭部に固定具を接着し、これをステージ上にネジなどによって固定し、開頭部位にガラス窓を設置することでイメージングを行う。動物の心拍や体動の影響を完全に除くことは難しく、当初の実験では体動が少ない麻酔下での観察が主たるものであった。しかし動物の行動や意思決定がどのような細胞活動によって成り立っているのか、疾患での

Fig. 3 Calcium-sensitive fluorescent protein.

行動異常がどのような細胞活動異常に基づくのかを理解するためには、覚醒動物で実験を行なう必要がある。覚醒動物においても、頭部固定をより強固にし、かつ画像揺れを実験終了後に画像処理することによって、画質の高い画像を復元できるようになっている(後述, Fig. 4)。これまでに、二つの異なった匂いを頭部固定のマウスに嗅がせながら、片方の匂い時には水を舐め、もう片方の匂いときには舐めさせない、という課題を学習させることで、それぞれの行動に特異的な細胞群が2光子イメージングによって同定されている(Fig. 5 (A))⁷⁾。またボールの位置をヒゲによってマウスに認知させ、その位置によって水を舐めるか舐めないかを学習させる課題においてもヒゲ運動や水舐め運動に関連した細胞群が同定された(Fig. 5 (A))⁸⁾。特に面白い実験系として、トラッキングボールにマウスを載せて四肢の動きは自由にさせ、そのボールの回転を検出しながらそれに合わせてマウスの視野内の画面を変化させることでバーチャル空間内を移動できるというシステムが開発されている(Fig. 5 (B))^{9,10)}。このことによって、バーチャル空間内を歩き、ある地点に到達すると餌を得られるように学習させ、ある場所で特異的に反応する海馬の神経細胞を2光子イメージングによって同定することや¹⁰⁾、バーチャルT字迷路での左右どちらにいくかの意思決定に関わる神経細胞活動が頭頂葉から計測されている¹¹⁾。これらの実験において、隣接した細胞ほどその活動パターンの相関が強い傾向があるものの、異なった感覚刺激に応答する細胞や異なった時間経過で活動する細胞が局所的(数百 μm 以内)にも混在していること、学習によってその活動パターンが変化することが見出されており、ダイナ

Fig. 4 Two-photon calcium imaging in an awake mouse.

Fig. 5 Two-photon imaging for head-restrained mice.

ミックなネットワークが脳皮質局所領域において形成されていることが明らかになりつつある。

4. 自由行動下の覚醒小動物における 2光子イメージング法

自由行動下の動物での脳活動を計測するためには、動物を固定された顕微鏡の下に置くことはできない。そこで、小型走査装置を頭部に固定し光導入にファイバを用いる、という方法で自由行動下での2光子イメージングが試されている(Fig. 6)^{12,13)}。個体脳での2光子イメージングでは、数十ミリワット、時には数百ミリワットのレーザー照射が必要となる。高出力のフェムト秒パルスレーザーをファイバで伝送する際に発生する非線形光学効果を抑制するために、大口径シングルモードファイバや中空コアフォトニック結晶ファイバが用いられている^{14,15)}。ファイバ出射後の走査装置はマウスやラットの頭部に固定するため小型化する必要がある。そのためレーザー走査方法としては、2枚のガルバノミラーを用いるものではなく、例えばファイバ端を小型のピエゾ素子で共振させることで、2次元のルサージュ走査や、らせん走査が実現されている。これらの走査によって得られる蛍光を、再びファイバに導入して遠方のPMTに集光させるか、頭蓋骨に設置した小型装置にPMTを設置することで検出する(Fig. 6)。この信号を2次元再構築することでXYT画像取得が可能となる。対物レンズとしては小型の屈折率分布型GRINレンズを用いる方法も開発されており、現在では頭部固定装置の重量は1グラム以下が達成されている¹⁶⁾。この2光子イメージングでは空間解像度では側方 $0.98\mu\text{m}$ 、光軸方向 $7.68\mu\text{m}$ が達成されており、個体脳での小脳プルキンエ細胞の自発活動やゆるやかなオシレーション活動が検出された。ファイバ導入による方法では通常の固定された顕微鏡計測に比べて、視野が狭い、対物レンズのNAが0.5程度と空間解像度が低い、走査方法の性質上SN比が悪いなどの欠点があるが、自然な行動での活動を計測できる点で魅力的であり、技術面でのさらなる開発が望まれる。

5. 高速イメージング

生体2光子イメージングの技術的な問題はその速さが

Fig. 6 Two-photon imaging for freely-moving mice.

神経活動に比べ遅いことである。例えば全視野でイメージングすると、通常のガルバノミラーを用いた2次元走査では数Hzのフレームレートが限界である (Table 1)。そのため、カルシウム蛍光信号を十分な時間解像度で定量化することが難しい。高速走査法のひとつは走査軸の片方に共振型スキャナを用いることで、フレームレートを数十Hzまで上げられるが周波数が固定されるという問題点がある。他にも、レーザービーム分割によって複数のビームを同時に顕微鏡に導入し複数の光検出器で個々のスポットからの蛍光を検出する方法や、スピニングディスク法、光変調器を用いた走査法がある (Table 1)¹³⁾。大きな可能性としては、音響光学偏向器AODによるレーザーの走査がある。直交したふたつのAOD結晶にレーザーを導入し、それぞれの結晶に音波を伝播させ高速に結晶内の屈折率を変調することで10万以上の点群を1秒で走査することが可能である¹⁷⁾。 piezo素子を用いて光軸方向に対物レンズを上下させることで高速3次元イメージングが実現化されている¹⁸⁾。piezo素子の代わりに、AODを追加してレーザーの広がり角を制御することでも光軸方向の焦点位置の走査が可能となる¹⁹⁾。しかしこのような3次元内での多数の点と点を結んで走査するランダム走査の場合、画面揺れ補正に必要な近傍空間での信号情報が得られないため、覚醒時でのイメージングには適さないという欠点がある。

6. 画像処理技術

カルシウムイメージングからどのように多細胞ネットワークのダイナミクスを抽出するか、という道具立てはまだ個々のラボで開発をしている段階にある。ノイズがなければ原理的には単一の活動電位から検出可能であるが、信号ノイズは、励起光強度、イメージング速度、光検出器の性能、蛍光分子のカルシウム結合特性、濃度や蛍光強度などの因子に依存するため、実際にはすべての活動電位を検出することは困難である。特に覚醒下では運動による画像揺れが重大な画質低下を引き起こしうる。脳が動かないように動物固定装置を頑丈にすることが重要であるが、焦点平面内での揺れに関しては、隠れマルコフモデルやLucas-Kanadeアルゴリズムによって画像がどの方向にどれだけ動いたかをオフラインで推定する方法によって改善することが報告されている^{9,20)}。例えばオープンソースソフトウェアであるImageJ (NIH) のTurboReg²¹⁾を用いると、Fig. 4にあるように同一平面内でのmotion artifactを大幅に補正することが可能である。

Table 1 Scanning methods.

	Scanning rate (full field)	Random access rate
Galvano	≤ 8 Hz	~500 Hz
Resonant	≤ 40 Hz	×
Spinning disk	~100 Hz	×
AOD	~100 Hz	~100 kHz
Piezo	—	~10 Hz (z axis)

蛍光変化量に基づく細胞発火時系列の多次元行列演算によって、細胞活動のペア相関や、主成分分析などによる集団活動の特徴抽出、多細胞アンサンブル活動からの行動予測などが可能となる。蛍光イメージングであるため、活動細胞の投射先や種類を蛍光ラベリングや抗体染色によって同定することや、活動細胞間の相対的空間配置も定量化することができる。

7. 光遺伝学による光操作

カルシウムイメージングはある現象に伴って起こる細胞活動の変化を計測するものである。すなわち、現象と計測対象物の相関関係を明らかにする、ということであって、必ずしも因果関係を示すものではない。後者を実現するためには、計測された細胞活動がある現象の誘導に必要十分であることを示す必要がある。そのためには、任意の細胞活動のオンオフ制御を任意の時間で行うことが要求される。これが光を使ってできるようになってきた、というのが最近の神経科学における大きな進展である²²⁾。ChR2は緑藻クラミドモナス由来の古細菌型ロドプシンであり、7回膜貫通ドメインを持つ膜タンパク質で、発色団はレチナールである (Fig. 7)²³⁾。レチナールはChR2タンパク質の7番目のヘリックスに保存されているリジン残基とシッフ塩基を形成して共有結合しており、青色の光子を吸収すると、all-trans型から13-cis型に変化し (Fig. 7)、それがタンパク質の構造変化を引き起こし、陽イオンが透過する。光照射を止めるとChR2は不活性化状態に遷移し、レチナールは再びall-trans型に変換し静止状態に戻る。これらの遷移時定数は数ミリ~10ミリ秒程度である。ChR2はいわば、細胞活動を~100 kHzで制御できる内向き整流性フォトダイオードということになる。ChR2遺伝子を神経細胞に導入し、これを光照射することで、任意の時間で活動電位を誘発できる (Fig. 8)。さらに黄色光吸収によって駆動されるCl⁻ポンプタンパク質であるハロロドプシン (HR) およびH⁺ポンプタンパク質であるバクテリオロドプシン (BR) の発現によって、逆向きの制御、すなわち神経細胞の過分極も可能になった (Fig. 7)^{24,25)}。これらも遺伝

Fig. 7 Optogenetic probes.

Fig. 8 Action potential induction by ChR2 photostimulation. Left, two-photon image of a whole-cell recorded neuron in the rat cortical slice preparation. Right, 4-ms photostimulation on the recorded neuron induced an action potential.

Fig. 9 Photo-manipulation of neuronal activity.

子によってコードされているため、神経細胞に遺伝子導入することができ、標的の細胞で任意の時間パターンで活動をオンオフ制御することが可能となっている (Fig. 9)。このような遺伝学的、光学的方法を組み合わせることで生体組織の特異的細胞タイプにおける機能獲得、機能欠損を操作する分野をオプトジェネティクス (Optogenetics, 光遺伝学) と呼ぶ²⁶⁾。覚醒動物における光刺激方法としては、顕微鏡下の頭部固定状態においてはレーザー走査照射や全視野照射が可能である。自由行動下では小型LEDの頭蓋骨への接着、または目的の部位へ光ファイバを挿入して脳深部を刺激するなど様々な方法が現在開発されており、例えばマウスの四肢運動を操作することができる^{27,28)}。この光操作法によって、複雑に入り組んだ構造体である神経系において特異的な回路機能をリアルタイムに抽出することが可能となった (詳細や応用例は山中氏の稿を参照のこと)。青色光刺激の前後での細胞活動を2光子カルシウムイメージングで計測することで、覚醒動物の行動中での細胞活動制御・行動制御とその時の多細胞活動の変化の因果関係を明らかにすることも原理的には可能である。

8. まとめ

このようにレーザー技術、光学デバイス技術、画像処理技術、そして分子生物学、遺伝子工学の発展によって、多数の神経細胞活動を様々な行動中で計測することが可能となってきた。これは人工知能や機械学習など

と、実際の脳の情報処理、学習機構の相違や同一性を回路レベルで議論できるようになってきたことを意味している。神経科学と情報科学の真の融合が生体イメージング分野においても始まりつつあり、神経疾患も脳回路の情報処理異常として定式化することも夢ではないかもしれない。この融合に不可欠なものがレーザー計測技術の発展である。より長波長側 (~1300 nm) で強度の高いパルスレーザーの開発 (例えばスペクトラフィジックス社の InSight™) はより深部の脳神経活動の計測をもたらすだろう。レーザー走査法に関わるAODなどの光学素子の応用や高感度光検出器の開発によって、より高速な3次元走査が可能となれば、数千、数万の神経細胞の活動時系列データを得ることができる。これに光操作法を加えることで任意の外乱時の神経細胞活動の時系列変化を捉えることができるはずである。生物学者、医学者、レーザー物理学者、情報科学者の交流が進むことによって、さらなる革新的な研究が生まれることを期待したい。

謝 辞

図の作成には研究室の杉山 朋美さんのご協力をいただきました。感謝申し上げます。

参考文献

- 1) E. S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, and K. Deisseroth: *Nature Neurosci.* **8** (2005) 1263.
- 2) C. Stosiek, O. Garaschuk, K. Holthoff, and A. Konnerth: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 7319.
- 3) K. Ohki, S. Chung, Y. H. Ch'ng, P. Kara, and R. C. Reid: *Nature* **433** (2005) 597.
- 4) A. Miyawaki, J. Llopis, R. Heim, J. M. McCaffery, J. A. Adams, M. Ikura, and R. Y. Tsien: *Nature* **388** (1997) 882.
- 5) J. Nakai, M. Ohkura, and K. Imoto: *Nature Biotechnol.* **19** (2001) 137.
- 6) L. Tian, S. A. Hires, T. Mao, D. Huber, M. E. Chiappe, S. H. Chalasani, L. Petreanu, J. Akerboom, S. A. McKinney, E. R. Schreier, et al.: *Nature Methods* **6** (2009) 875.
- 7) T. Komiyama, T. R. Sato, D. H. O'Connor, Y. X. Zhang, D. Huber, B. M. Hooks, M. Gabitto, and K. Svoboda: *Nature* **464** (2010) 1182.
- 8) D. Huber, D. A. Gutnisky, S. Peron, D. H. O'Connor, J. S. Wiegert, L. Tian, T. G. Oertner, L. L. Looger, and K. Svoboda: *Nature* **484** (2012) 473.
- 9) D. A. Dombeck, A. N. Khabbazi, F. Collman, T. L. Adelman, and D. W. Tank: *Neuron* **56** (2007) 43.
- 10) D. A. Dombeck, C. D. Harvey, L. Tian, L. L. Looger, and D. W. Tank: *Nature Neurosci.* **13** (2010) 1433.
- 11) C. D. Harvey, P. Coen, and D. W. Tank: *Nature* **484** (2012) 62.
- 12) F. Helmchen, M. S. Fee, D. W. Tank, and W. Denk: *Neuron* **31** (2001) 903.
- 13) B. F. Grewe and F. Helmchen: *Curr. Opin. Neurobiol.* **19** (2009) 520.
- 14) F. Helmchen, D. W. Tank, and W. Denk: *Appl. Opt.* **41** (2002) 2930.
- 15) W. Gobel, A. Nimmerjahn, and F. Helmchen: *Opt. Lett.* **29** (2004) 1285.
- 16) C. J. Engelbrecht, R. S. Johnston, E. J. Seibel, and F. Helmchen: *Opt. Express* **16** (2008) 5556.
- 17) Y. Otsu, V. Bormuth, J. Wong, B. Mathieu, G. P. Dugue, A. Felz, and S. Dieudonne: *J. Neurosci. Methods* **173** (2008) 259.
- 18) W. Gobel, B. M. Kampa, and F. Helmchen: *Nature Methods* **4** (2007) 73.

- 19) G. D. Reddy, K. Kelleher, R. Fink, and P. Saggau: *Nature Neurosci.* **11** (2008) 713.
- 20) D. S. Greenberg and J. N. Kerr: *J. Neurosci. Methods* **176** (2009) 1.
- 21) P. Thevenaz, U. E. Ruttimann, and M. Unser: *IEEE Trans. Image Process* **7** (1998) 27.
- 22) 松崎 政紀: *化学と生物* **50** (2012) 406.
- 23) G. Nagel, T. Szellas, W. Huhn, S. Kateriya, N. Adeishvili, P. Berthold, D. Ollig, P. Hegemann, and E. Bamberg: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 13940.
- 24) F. Zhang, L. P. Wang, M. Brauner, J. F. Liewald, K. Kay, N. Watzke, P. G. Wood, E. Bamberg, G. Nagel, A. Gottschalk, *et al.*: *Nature* **446** (2007) 633.
- 25) B. Y. Chow, X. Han, A. S. Dobry, X. F. Qian, A. S. Chuong, M. J. Li, M. A. Henninger, G. M. Belfort, Y. X. Lin, P. E. Monahan, *et al.*: *Nature* **463** (2010) 98.
- 26) F. Zhang, J. Vierock, O. Yizhar, L. E. Fenno, S. Tsunoda, A. Kianianmomeni, M. Prigge, A. Berndt, J. Cushman, J. Polle, *et al.*: *Cell* **147** (2011) 1446.
- 27) V. Gradinaru, K. R. Thompson, F. Zhang, M. Mogri, K. Kay, M. B. Schneider, and K. Deisseroth: *J. Neurosci.* **27** (2007) 14231.
- 28) R. Hira, N. Honkura, J. Noguchi, Y. Maruyama, G. J. Augustine, H. Kasai, and M. Matsuzaki: *J. Neurosci. Methods* **179** (2009) 258.

レーザーワード

チャネルロドプシン2(Channelrhodopsin-2)

チャネルロドプシン2(ChR2)は、緑藻クラミドモナスが持つ色素タンパク質で古細菌型ロドプシンとして分類される。膜タンパク質部分に結合したレチナールに青色の光子が吸収されるとレチナールの構造が変化し、それがタンパク質の構造変化を引き起こし陽イオンが膜内外を透過する。ChR2はクラミドモナスの走光性に関与す

ると考えられている。ChR2などの光吸収によって活性化されるタンパク質をコードする遺伝子を神経細胞などに導入し、発現したタンパク質を光照射することで細胞活動を制御する研究分野は光遺伝学(オプトジェネティクス)と呼ばれ、この方法論は*Nature Methods*誌のMethod of the Year 2010に選ばれている。(松崎 政紀)