

## 光で神経・筋肉を操る

大崎 達哉

歩く、腕を曲げる、呼吸する、この何気ない日常の動作が、実はきわめて高度に制御された複雑な神経ネットワークを通して実現されていることをご存知だろうか？ 脳から発せられる“腕を曲げよう”という電気的なシグナルは、脳の神経ネットワークから脊椎の中枢神経へと伝達され、さらに末梢の神経へと伝達される。その後、末梢神経から神経-筋接合部 (neuromuscular junction) を通じてこのシグナルが筋肉へと伝わり、実際に腕が曲がるのである。この神経支配は運動ユニットと呼ばれている (図1)。この一連の動作が何らかの原因により正常に機能しない障害は運動ニューロン疾患と呼ばれ、代表的なものに筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や脊髄性筋萎縮症 (SMA) などがある。特にALSは、運動ニューロンの変性により全身の筋肉が徐々に動かなくなる大変恐ろしい難病であるが、その発症メカニズムと治療方法はいまだ解明されていない。

このメカニズムの解明と新薬開発のために、生体外で病態を再現する organ-on-a-chip の分野が注目されている。これは、手のひらに収まる小さなデバイスの中で、神経細胞や、筋細胞を培養し、文字どおり小さな臓器 (organ) をチップの上 (on-a-chip) で作ってしまおうという分野である (図2)。これまでに、臓器に応じてさまざまなデバイスが作製され、実際にこの小さなチップの中で、肝臓や心臓、肺などの臓器モデルが実現されている。上記の、ALSやSMAの病態再現には、信号を伝達する運動ニューロンとその信号を受取り、実際に筋肉を動かす骨格筋細胞を同時に培養し、運動ユニットをチップ上で再現する必要がある。

森本らは、マウスの骨格筋細胞が束になった筋肉繊維束をデバイスの中で作製し、これをマウスの神経幹細胞から誘導した運動ニューロンとともに培養することによって、運動ユニットとそれをつなぐ neuromuscular junction が形成されることを示した<sup>1)</sup>。しかし、これだけでは運動ニューロンと筋繊維の動きの関わりを調べる

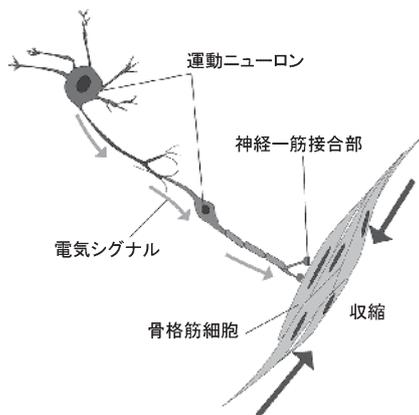


図1. 運動ユニット

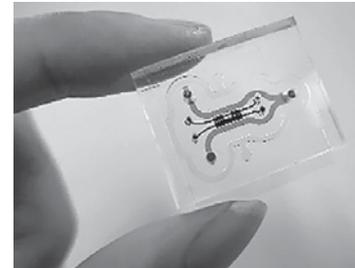


図2. Organ-on-a-chip

のに不十分である。なぜなら、生体外で作製したこの運動ユニットは自発的に動かないからである。我々は意識的に脳からのシグナルを発することができると筋肉を動かすことができるが、このチップ上に再現した運動神経は意識を持たないため、筋肉を収縮させようと思わないのである。これでは、生体外で運動ユニットを作製したとしても、実際の筋肉の動きを評価したり薬剤の評価に用いたりすることができない。

そこで、光遺伝学が注目されることとなった。神経細胞にチャンネルロドプシン2というタンパク質を発現するよう遺伝子を導入してやると、青色の光を外から照射している間だけ、この神経細胞は活性化し電気的なシグナルを自発的に発するようになる<sup>2)</sup>。これにより、神経細胞を時空間的に自由にコントロールすることが可能になった。

Uzelらは、このチャンネルロドプシン2が導入されたマウスES細胞由来の運動ニューロンとともにマウスの骨格筋細胞の筋肉繊維束をチップ上で作製し、運動ユニットを作製した<sup>3)</sup>。さらに、この運動ニューロンに青色光を照射すると、そのシグナルがニューロンのネットワークを介して、筋肉細胞へと伝達され、最終的に、チップ上に作製した小さな筋肉繊維が収縮する様子が観察された。また、ミリ秒オーダーの短いパルスの光を照射するとそれに応答して、連続的に筋肉を収縮させることも可能であった。

これに加え、江川らは、ALS患者から採取した細胞を用いて、iPS細胞を作製しそれを運動ニューロンへと分化させる方法を報告した<sup>4)</sup>。今後、マイクロデバイスの中で患者から採取した運動ニューロンを用いて運動ユニットを作製し、光操作技術を用いて筋肉がどのように運動するか、あるいは萎縮していくかを測定することができれば、ALSやSMAなどの運動ニューロン疾患の病理の解明は飛躍的に進むであろう。

- 1) Morimoto, Y. *et al.*: *Biomaterials*, **34**, 9413 (2013).
- 2) Zhang, F. *et al.*: *Nat. Methods*, **3**, 785 (2006).
- 3) Uzel, S. G. *et al.*: *Sci. Adv.*, **2**, e1501429 (2016).
- 4) Egawa, N. *et al.*: *Sci. Transl. Med.*, **4**, 145ra104 (2012).