



研究課題名 光遺伝学を支えるロドプシンの作動メカニズムの解明

名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

かんどり ひでき

神取 秀樹

研究課題番号： 21H04969

研究者番号： 70202033

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 474,900千円

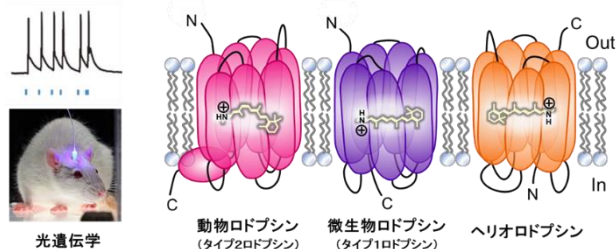
キーワード： 色覚視物質、ヘリオロドプシン、赤外分光、構造ダイナミクス

【研究の背景・目的】

チャンネルロドプシンをツールとして 2005 年に始まった光遺伝学は、脳だけでなく光による生命機能の幅広い操作を実現し、生命科学全般を革新する技術として大きな期待を集めている。ロドプシンは光遺伝学を支える標準ツールとして使われているが、私たちはこれまで、種々の新規微生物ロドプシンを発見・創成するとともに、動物ロドプシンである色覚視物質の赤外分光を用いた構造研究を世界に先駆けて行ってきた。また 2018 年には第三のロドプシンとも言うべきヘリオロドプシンの存在を明らかにした。

本研究では、光遺伝学を支えるロドプシンの作動メカニズムを、分光學、構造生物学、生化学・分子生物学、電気生理学を用いて明らかにしたいと考えている。具体的に、動物ロドプシンの研究では、色覚視物質の立体構造決定を試みる。タイプ1微生物ロドプシンの研究では、我々が次々に発見したロドプシンの新しい機能が生まれる要因を明らかにする。ヘリオロドプシンの研究では、その機能を解明するとともに、機能を生み出すメカニズムを明らかにする。

以上のような3つの挑戦により、古くから知られているロドプシンに新しい描像を確立する。



【研究の方法】

本研究で対象とする様々なロドプシンは、大腸菌、酵母菌、昆虫細胞、哺乳類細胞などを用いて発現・精製する一方、必要に応じて生細胞での研究も行う。

我々の学術的独自性をもたらしたのが赤外分光である。色覚視物質の構造解析や微生物ロドプシンのメカニズム解析を実現した精巧な赤外分光計測は、本研究においても中心的な位置を占める。赤外分光などの分光解析に加えて、X線結晶構造解析などの構造解析、電気生理学によるイオン輸送解析などを様々なロドプシンに適用することで、作動メカニズムを解明したいと考えている。

3つの挑戦について、具体的な研究戦略を以下に示す。

(1) 動物ロドプシンの研究

立体構造が決定されている明暗視のロドプシンと比較して、色覚視物質の構造研究は我々の赤外分光解析しかない。そこで霊長類色覚視物質の立体構造決定を試み、分光學との組合せで色の情報が受容されるメカニズムを明らかにする。このため、熱安定性の高い試料を用いた結晶化を試みる。

(2) タイプ1微生物ロドプシンの研究

我々がオリジナリティを有する新しいロドプシン、具体的には光駆動ナトリウムポンプ、内向きプロトンポンプ、新規チャンネルロドプシン、酵素ロドプシンなどの構造機能相関を解析する。これらの作動メカニズムの理解を深める一方、新しい機能の探索も国内外の共同研究により行う。

(3) ヘリオロドプシンの研究

48C12 や TaHeR の解析からイオンを輸送しないと考えられているが、様々なヘリオロドプシンに対して網羅的な電気生理学実験を計画している。さらに、ヘリオロドプシン遺伝子を持った生細胞を対象として機能解析を行い、異種発現による分子特性の解析と合わせて、構造機能相関を明らかにする。

【期待される成果と意義】

作動メカニズムを解明することで、光がどのようにそれぞれの機能へと転換されるのか、理解を深めることができる。特に3つのロドプシンを網羅的・統合的に研究することで、それらの共通性や特異性を明らかにすることができる。このような作動メカニズムの統合的理解は、ひいては視覚再生や環境中のイオン回収を含む新たな光遺伝学ツールの開発につながることになる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ K. Katayama, Y. Furutani, H. Imai, H. Kandori: "An FTIR study of monkey green- and red-sensitive visual pigments" *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 891-894 (2010).
- ・ A. Pushkarev, K. Inoue, S. Larom, J. Flores-Urbe, M. Singh, M. Konno, S. Tomida, S. Ito, R. Nakamura, S. P. Tsunoda, A. Philosofof, I. Sharon, N. Yutin, E. V. Koonin, H. Kandori, O. Béjà: "A distinct abundant group of microbial rhodopsins discovered using functional metagenomics" *Nature* 558, 595-599 (2018).
- ・ H. Kandori: "Structure/function study of photoreceptive proteins by FTIR spectroscopy" *Bull. Chem. Soc. Jpn* 93, 904-926 (2020).

【ホームページ等】

<http://kandori.web.nitech.ac.jp/>