



業績紹介：微生物型および動物型ロドプシンの構造、機能、分子メカニズム

神取 秀樹（名工大・A03 計画研究代表者）

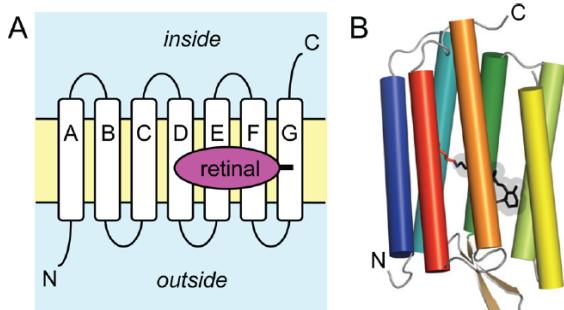
論文題目："Microbial and Animal Rhodopsins: Structures, Functions, and Molecular Mechanisms"

著者：Oliver P. Ernst, David T. Ladowski, Marcus Elstner, Peter Hegemann, Leonid S. Brown, and Hideki Kandori

雑誌巻号：*Chem. Rev.* **114**, 126-163 (2014).

ロドプシン (rhodopsin) は、動物の網膜に存在する赤色の色素として古くから知られており、ギリシャ語でバラを意味する *rhodo* と視覚を意味する *opsis* から名付けられ、日本語では「視紅」と訳される[1]。ちなみにヒトは明暗を認識する 1 種類の視物質を桿体 (rod) 視細胞に、色を識別する 3 種類の視物質を錐体 (cone) 視細胞にもつが、(500 nm の青緑色の光を吸収して) 赤く見える視物質は前者であるため、狭義のロドプシンは桿体の視物質になる。ロドプシン内部で光を吸収する分子がレチナールであるが、1971 年、同様にレチナールをもったタンパク質が古細菌から発見され、バクテリオロドプシン (BR) と命名された。その後の研究によって、視物質であるロドプシンは 11-cis 型のレチナール分子を持ち、光を吸収すると all-trans 型に異性化するのに対して、BR は all-trans 型のレチナール分子を持ち、光を吸収すると 13-cis 型に異性化することがわかった[1]。両者にアミノ酸の相同性はなく別々の進化を遂げたと考えられているが、7 回膜貫通の α -リックスから構成される膜タンパク質であることなど類似性があり、前者は動物型ロドプシン (animal rhodopsin)、後者は微生物型ロドプシン (microbial rhodopsin) と呼ばれる。

動物型ロドプシンの光センサー機能は光を吸収すると細胞質側で水溶性の三量体 G タンパク質を活性化することであり、昨年のノーベル化学賞につながった G タンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptor)



の中で最も研究の進んだ分子と言うことができる。一方、微生物型ロドプシンの機能は実に多様であり、光駆動プロトンポンプである BR の他にも様々なポンプやセンサー、チャネル機能が知られている。ロドプシンは分子科学という基礎研究における最高の研究対象であるというのが筆者の考え方であるが、近年、イオンを輸送するロドプシンが生物の行動を光で操作する (Optogenetics と呼ばれる) 応用研究にも欠かせないツールとなった。面白いものである。

本総説は、カナダから 2 名、米国から 1 名、ドイツから 2 名、日本から 1 名の分野の異なる専門家（構造生物学から計算科学、分光学、生化学、生理学まで）が参加して、微生物型と動物型ロドプシンの機能発現メカニズムについてまとめたものである。28 の図、577 の文献から構成される総説は米国化学会の *Chemical Review* 誌 (IF = 41.3) に 38 ページにわたって掲載された。第 1 章のイントロダクションに続き、第 2 章では波長制御、超高速異性化、緩和といった光励起現象に関わる話題が紹介されている。第 3 章では BR、その他のプロトンポンプ、プロトン以外のポンプ、光センサー、チャネルロドプシンの順で微生物型ロドプシンが紹介される。第 4 章では、主としてウシロドプシンをモデルとして動物型ロドプシンに関する分子メカニズムが描かれている。これまで微生物型ロドプシン、動物型ロドプシンそれぞれには良質の総説が存在していたが、学問が深化した現在、両者をここまで包括的に取り扱ったものは皆無である。手前味噌ではあるが、ロドプシン分野を代表する総説と言えるだろう。

しかし 6 人の侍が執筆したこの総説の完成はたいへんな難産であった。私は責任著者である Ernst 博士から最初に誘われた立場であるが、Editor の指定による 2013 年 2 月の投稿〆切が遅れに遅れに遅れ、投稿したのは 7 月 14 日、アクセプトになったのは 10 月 25 日のことであった。結果として、我々が見つけたナトリウムポンプ[2]も紹介することができた。ロドプシンに関する大河ドラマとして、皆さんの気力の充実しているときに一読をお勧めする。

引用文献

[1] 神取秀樹、ロドプシンの分子科学、*Mol. Sci.* **5**, A0043 (2011); 神取秀樹、光受容タンパク質研究の現状、オプトジェネティクス pp. 3-23 (2013).

[2] K. Inoue et al. *Nature Commun.* **4**, 1678 (2013).



神取グループの加藤善隆さんが日本生体エネルギー研究会討論会でベストポスター賞を受賞

井上 圭一（名工大・A03 計画研究連携研究者）

A03 計画班神取グループ（名工大）研究協力者の加藤善隆さん（博士課程 1 年生）が、平成 25 年 12 月 18 日（水）から 20 日（金）まで静岡県コンベンションアーツセンター・グランシップで開催された日本生体エネルギー研究会 第 39 回討論会においてベストポスター賞を受賞しました。

本討論会では医学、薬学、理学、農学、工学、獣医水産学など幅広い分野から、生体中のエネルギーの生産や運搬、利用などに関連した生体分子や生命現象についての研究が発表され、1975 年から毎年冬に開催されています。

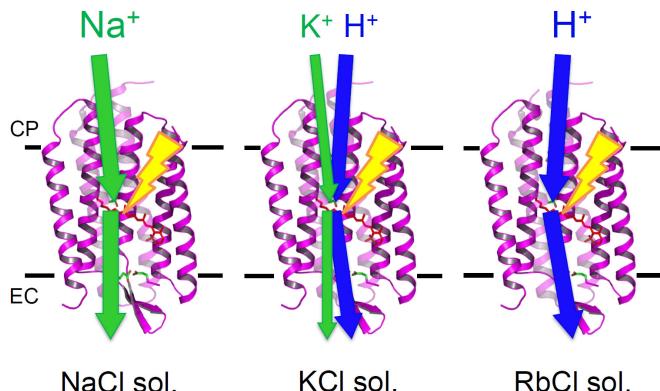
今回のポスターで加藤さんは、ナトリウム型ポンプドプロシン（NaR）について発表を行いました。NaR は真正細菌や古細菌などの持つ、光受容型膜タンパク質である“微生物型ロドプロシン”的一種であり、昨年海洋性の細菌である *Krokinobacter eikastus* から初めて発見されました (Inoue, K.; Ono, H.; Abe-Yoshizumi, R.; Yoshizawa, R.; Ito, H.; Kogure, K.; Kandori, H. (2013) *Nat. Commun.*, 4, Article number:1678)。この *K. eikastus* の持つ NaR（KR2）は光のエネルギーを使って、細胞の内側から外側へ Na^+ イオンを輸送します。そしてさらに Na^+ と同様に Li^+ も輸送する一方で、周囲の環境にそれよりサイズの大きなカチオンである K^+ や Rb^+ 、 Cs^+ しかない場合には H^+ を輸送することが昨年の論文で明らかになっていました。

本討論会ではこの KR2 について井上がブレークスルー講演を行い、また神取グループから 4 人の学生が

ポスター発表を行いました。その中で加藤さんは *K. eikastus* とは別の海洋性細菌である *Nonlabens dokdonensis* から新たに発見された NaR である NdR2 について研究を行い、NdR2 は KR2 では輸送活性が見られなかった、 K^+ も H^+ と競合しながら輸送することを報告しました。さらに加藤さんは機能測定だけでなく、レーザーフラッシュフォトトリシスによる光反応過程の研究も行い、どの様にして NaR が周囲の環境に応じて輸送するイオンを変化させるのか、そのメカニズムにせまる結果についても発表を行いました。

この成果は本討論会で非常に大きな注目を集め、ポスターセッション中は常に加藤さんのポスターの周りには多くの聴衆が集まるほど反響を呼びました。その中で多数のレベルの高い質問が相次ぎましたが、彼はそれらに対して堂々とした受け答えをし、自身の研究の重要性について説明を行いました。その結果参加者全員の投票によって、全 18 件のポスターの中から、2 件のベストポスター賞のうちの一つに選出されました。今回のポスターの発表者には、博士号を持った若手研究者も多く、その中の博士課程 1 年生での受賞は加藤さんの研究の重要性を表しています。また加藤さんは自分の発表だけでなく、口頭発表のセッションで他の研究者の発表に対しても積極的に質問を行うことで、討論会の中で常に大きな存在感も示していました。

今回加藤さんが明らかにした NdR2 の K^+ 輸送能の存在は、わずかなアミノ酸の違いでタンパク質が輸送するイオンを制御することができる事を示唆しており、今後本研究における新たな「柔らかな分子」の創成にも大きな知見を与えることが期待されます。



左図：今回のポスターで加藤さんが発表した NdR2 のイオン輸送活性

右図：日本生体エネルギー研究会討論会ベストポスター賞を受賞した加藤さん



4th Asian Spectroscopy Conference

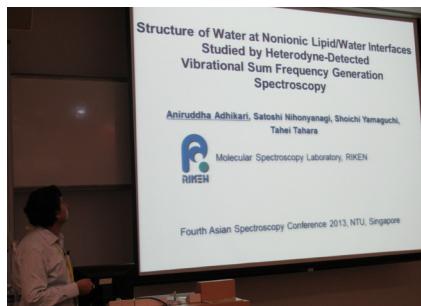
A Report

Aniruddha Adhikari
(A02 Research Collaborator, RIKEN)

The Fourth Asian Spectroscopy Conference (ASC2013) was recently held in Singapore from 16th to 18th December 2013. With support from the Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, I had the chance to attend this conference and present my research work. The conference was held at the Nanyang Technological University (NTU), one of the premiere universities in the country. Spread over 3 days, each comprising 3 parallel sessions, the conference was host to more than 200 participants from diverse fields of spectroscopy.

My oral presentation was scheduled in the morning of 18th December. In my talk, I reported my results regarding the study of water structure in the vicinity of nonionic lipid monolayers at the air/water interface using a novel nonlinear spectroscopic technique, namely, heterodyne detected vibrational sum frequency generation (HD-VSFG). I showed how a monolayer of nonionic lipid causes a preferred ‘H-up’ orientation of the interfacial water molecules despite the absence of charge on the headgroup of the individual lipids. I explained how hydrogen bonding between the oxygen of the headgroup and the water molecules may hold the key to our understanding in such situations. This aroused the curiosity of the audience, and I believe I was able to answer their queries satisfactorily.

Besides the regular scientific sessions, during the

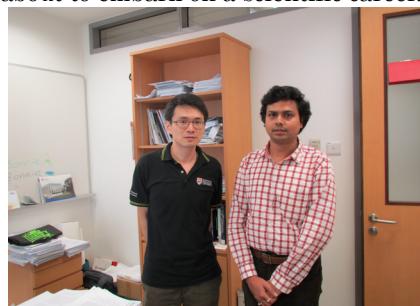


conference I had the opportunity to visit the lab of Prof. Howe-Siang Tan who specializes in ultrafast multi-dimensional optical spectroscopy.

After the conference was over, on 19th December, I visited the group of Prof. Gang Chen at NTU. He kindly took me on a tour of his lab, and I was intrigued by his efforts to study the unfolding mechanism of RNA segments using optical tweezers. The following day (20th December) I went to National University of Singapore (NUS) to visit the lab of Prof Qing-Hua Xu. There, I was able to watch a couple of experiments, namely, ultrafast pump-probe and multiphoton excitation fluorescence microscopy.

This trip was memorable for me on several counts. I shall cherish the opportunity I received to interact with spectroscopists hailing from various backgrounds. The scientific sessions were intense, and the post-talk discussions an unambiguous reflection of the audience enthusiasm. I was impressed by the fact that the scientific output of Asian scientists was at par with the best in the world. Singapore appealed to me with its efforts to march along in this quest despite geographically being only a tiny island nation. The scientific infrastructure at the two premiere universities that I visited, namely NUS and NTU, looked quite imposing.

I thank my postdoctoral supervisor Prof. Tahei Tahara for his encouragement and the generous travel grant, without which, this trip would not have been possible. I consider such support extremely valuable for young researchers, like me, who are about to embark on a scientific career.





GPCR Workshop 2013 参加報告

吉田 一帆 (名工大・A03 計画研究協力者 M1)

2013 年 12 月 1 日から 5 日までハワイ・マウイ島で行われた GPCR Workshop 2013 に助教の井上圭一先生、博士研究員の片山耕大さんと参加しました。本新学術領域から若手研究者の研究促進のため旅費支援をいたいたことにより、今回の海外渡航が実現しました。この場をお借りして深く感謝を申し上げます。

GPCR Workshop は、G タンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptor; GPCR) の立体構造情報に基づく薬剤設計 (Structure Based Drug Design: SBDD) をテーマとしており、GPCR に関するタンパク質の構造解析を行う研究者が、学術機関だけでなく企業からも一同に会する研究会です。2012 年にノーベル化学賞を受賞した Brian Kobilka 教授主催の下、今回で第 3 回目の開催となる本会議では、各国から最先端の GPCR 研究を行う研究者が数多く参加しました。

私は「The optical control of G-protein activity by chimeric proteins of microbial rhodopsins and GPCRs (微生物型ロドプシンと GPCR のキメラによる G タンパク質活性化の光制御)」という題目で、七田芳則教授の研究室（京大）との共同研究の成果をポスターにて発表しました。今回の発表では G タンパク質との相互作用に重要とされる GPCR の細胞質側ループをプロトンポンプ型ロドプシンの対応する部位に挿入したキメラタンパク質の研究について報告しました。本研究は、本来 G タンパク質の活性化能のない微生物型ロドプシンに活性化能をもたらせるという機能転換（本領域における神取研の主要な課題）に成功したことに加え、リガンドの結合なしに光で G タンパク質の活性化が可能であるということについて、多くの方に興味を持っていただくことができ、帰国後のさらなる研究へのモチベーションにつながりました。これまでに日本で開催された国際会議にて研究を発表する機会が何度かありましたが、参加者のほとんどが日本人であり、英語で自分の研究を発表するという機会はありませんでした。今回、初の海外の会議で全く日本語が通じない状況下での発表ということで、不安と緊張でいっぱいでしたが、一方で新しい経験に対する期待もあり、思い切って発表に臨むことができました。実際に、日本語では簡単に答えられるような質問が多かったのですが、英語では受け答えが難しく、それでも試行錯誤し

ながら討議しました。思ったように自分の意見が伝えられないことが悔しく、普段から積極的に外国人との会話を試みる必要があると痛感しました。

本新学術領域からの旅費支援にあたり、領域代表の田原先生からいただいた“発表を聞くだけでなく、積極的に質問をするように心がける”という若手研究者に対するメッセージを胸に、会議中のオーラルセッションで 1 回、質問をしました。クライオ電子顕微鏡を用いた研究を行っている先生の講演にて、発表された結果が界面活性剤中のものであったので、脂質二重層での観察が可能かどうかということを質問し、納得のいく回答を得ることができました。非常に質の高い討論が飛び交う会議の中で質問ができたことは、今後別の場面で討論する際に自信につながりました。なお、“できれば学会の前後に興味のある大学の研究室を訪問し、見分を広めることを推奨する”というメッセージも同時にいただきましたが、今回の会議は 8 時 30 分から 21 時 30 分まで開催されていたため、残念なことに現地の研究室を訪問することができませんでした。一方、本会議では若手の女性研究者が多数参加しており、その中の多くの方がポスターを発表していました。国内では女性の GPCR 研究者が少ないので、積極的にポスターを聞きに行き、必ず 2 つ以上の質問をするよう心がけました。これまで同性の研究者と交流する機会があまりなかったので、今回たくさん討論できることはとても良い刺激になりました。

今回の海外渡航では、これまでに経験したことのない貴重な体験をすることができました。今後、これらの経験を活かし、ますます研究に打ち込んでいきたいと思います。



総合討論の時間に飛び入りでプレゼンをする片山さん