



ており、光刺激が入るとそこから離れて、シゾロドプシンの細胞内側に存在するグルタミン酸を通して細胞内に放出される(図3左)。一般的な水素イオンポンプでは、水素イオンはグルタミン酸などのアミノ酸残基や水分子の間を、玉突きのように移動していくことで輸送される。しかしシゾロドプシンでは、このグルタミン酸は細胞内への水素イオンの輸送には必須であるにもかかわらず、水素イオンはこのアミノ酸にトラップされず、直接タンパク質から細胞の中へ放出されることが示唆されており、シゾロドプシンの水素イオン輸送メカニズムには大きな謎があった。特徴的なことに、シゾロドプシンの細胞内側に面している部分は他のロドプシンと比べて短く、特に **TM6** は約 13 アミノ酸残基分短いものであった(図2右)。こうした構造的特徴によって、細胞内側のグルタミン酸が溶媒に露出しやすい構造を取っていることが明らかになった(図3左)。水素イオンの通り道にあるアミノ酸改変体タンパク質を用いた実験によって、溶媒がタンパク質内部に流入しやすいことも示された(図3右)。

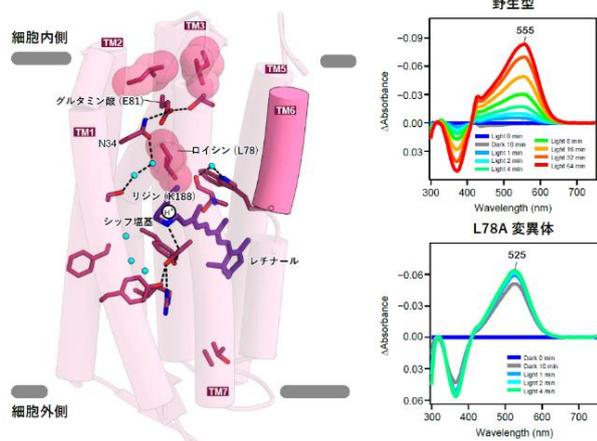


図 3：細胞内側が溶媒に露出しやすいシゾロドプシンの特徴(左)細胞内側に着目した、シゾロドプシンの水素イオン輸送経路。**TM6** が短いと他のロドプシンのように細胞内側を覆うことができず、グルタミン酸 **E81** は 2 つのロイシンによってのみ溶媒から隔たれている。シッフ塩基と **E81** の間には、ロイシン **78** が経路を塞いでおり、光活性化時はロイシン **78** が動くことで水素イオンが細胞内に移動すると考えられる。(右)ロイシン **78** を改変した変異体(下)では、タンパク質内部にまで外から水や試薬が入り込み、野生型のシゾロドプシン(上)と比べて、光を当てない場合でもレチナールが容易に反応してしまうことを示すタンパク質の光吸収変化が見られた。

こうした結果をもとに、光によって構造変化するとタンパク質内部に溶媒が入り込み、水素イオンがグルタミン酸に誘引されながら細胞の中へ直接放出されるという、シゾロドプシン独自の内向きプロトン輸送モデルを提唱した(図4)。

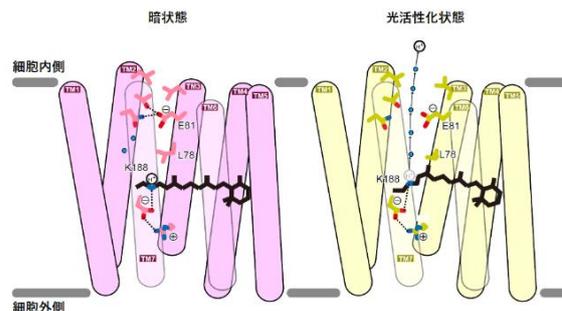


図 4：シゾロドプシンの内向き水素イオン輸送モデル

## 今後の展望

本研究は、細胞内に水素イオンを効率的に取り込むために、シゾロドプシンの形が進化してきたことを示しており、アスガルドアーキアでの生理的な重要性が示唆される。今後は、本来のアスガルドアーキアの中で細胞の内向き水素イオン輸送がどのような役割を果たすのか、その解明に向けた研究が必要になると思われる。本研究で明らかになった、細胞の中へ直接水素イオンを放出するというメカニズムは、生体内での水素イオン輸送機構に一石を投じるものであり、他のタンパク質の分子メカニズムの理解へつながると期待される。また、神経細胞へシゾロドプシンを発現することで、任意の神経細胞の興奮を光で操作することが可能になると考えられ、脳の神経細胞が関連するうつ病などの発病メカニズムの研究や、血液の酸性化に伴う、細胞疾患であるアシドーシスなどの機構解明に向けた分子ツールとして、構造情報をもとにしたシゾロドプシンの改変や医学研究への応用も期待される。

## 謝辞

本研究は、日本学術振興会における科学研究費助成事業の特別推進研究「物理刺激で制御される膜蛋白質の分子機構の解明」(課題番号：16H06294 研究開発代表者：瀧木理)や基盤研究(B)「光駆動型内向きプロトンポンプの輸送メカニズム解明とオプトジェネティクスへの応用」(課題番号：17H03007 研究代表者：井上圭一)、若手研究「非古典的ロドプシンの構造機能解析」(課題番号：20K15728 研究代表者：志甫谷 渉)の一環で行われた。また、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」の一環として、放射光施設などの大型施設の外部開放を行うことで優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的とした「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)」の支援により行われた。

