

## ロドプシンの分子科学

(名工大院工) 神取秀樹

【序】 ロドプシンは、我々の視覚センサーとして光情報変換を担う膜蛋白質である。ある種のバクテリアにも含まれるがこの場合は、光情報変換だけでなく、プロトンポンプやクロライドポンプとして光エネルギー変換にも利用される。最も理解の進んだプロトンポンプとして有名なバクテリオロドプシンなどロドプシンは、波長制御機構や超高速異性化反応、プロトン移動反応の連鎖による濃度勾配に逆らった輸送など、分子科学的課題の宝庫である。私はこれまで超高速分光や赤外分光を用いて、この魅力的な蛋白質のメカニズムを解明するため研究を行ってきた<sup>[1]</sup>。講演では四半世紀におよぶ分光学的挑戦の中から、最近の研究成果を中心として紹介したい。

【視物質ロドプシンの研究】 私は大学院に進学した 1984 年に視物質の超高速分光を開始した。今から考えると 25 ピコ秒のレーザーで 2 桁以上速い異性化過程を捉えようとしていたわけで、無謀な試みであったと言えるかもしれない。しかしながら、幸い優れた共同研究者に恵まれ、京大・分子研・理研と短いレーザーパルスを追い求める中で、「視覚の初期過程がレチナールの 11 シス型から全トランス型への異性化反応であること、蛋白質は反応効率を最適化していること」を明らかにすることができた<sup>[1]</sup>。一方、1994 年には赤外分光によるロドプシンの構造解析を開始した。明暗を感じるロドプシンに対する研究例を図 1 にまとめたが、この間、一貫して「新しい分光学そのものを開発するわけではないが、試料まで含めた最適化により、他ではできない分光計測を実現する」といったスタンスでの研究を行ってきた。

その一例として色覚視物質

の研究を挙げるができるかもしれない。ウシやイカから大量の試料調製が可能な明暗視のロドプシンと異なり、色覚視物質は試料調製が困難であることから超高速分光や構造解析は不可能であると考えられてきた。我々は 20 年前に二千枚以上のニワトリ網膜から赤感受性視物質を調製することで、色覚視物質の初期過程を直接、捉えることに成功したが<sup>[2]</sup>、20 年後の今年には霊長類が赤と緑を識別する色覚視物質の赤外分光解析を初めて実現することができた<sup>[3]</sup>。

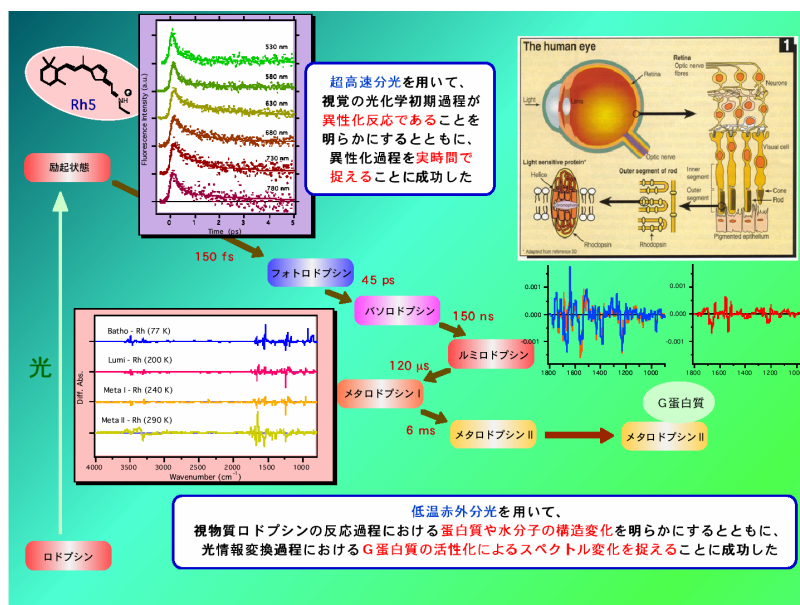
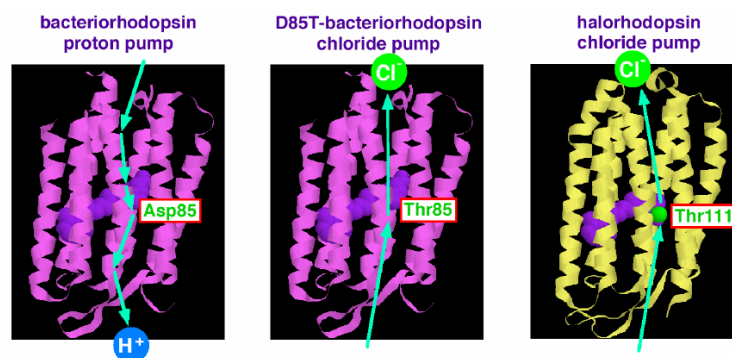


図 1 超高速分光、赤外分光を用いた明暗視を担う視物質ロドプシンの研究

**【古細菌型ロドプシンの研究】** 全トランス型レチナールを発色団とする古細菌型ロドプシンには視物質ロドプシンとのアミノ酸の相同性はないが、いずれも7回膜貫通型のヘリックスから構成される。視物質ロドプシンが光情報伝達という唯一の機能をもつものに対して、古細菌型ロドプシンは光センサーだけでなくプロトンポンプやクロライドポンプなど光エネルギー変換の機能も持っている。イオンポンプの蛋白質内部には能動輸送を補助するような水分子の存在が示唆されていたが、我々は低温赤外分光を用いてX線結晶構造解析に先がけてこのような水分子の存在を明らかにした<sup>[4]</sup>。最近では、活性中心で強い水素結合を形成した水分子がプロトンポンプ機能をもったロドプシンだけに存在することを見出し、水が機能を決定することを提唱している<sup>[1,5]</sup>。これらの実験においては、前述の通り、市販の分光器を用いながら様々な工夫をすることで最高の分光計測を実現した結果、蛋白質に結合したわずか1個の水の水素結合変化を捉えることが可能になった。

蛋白質機能を理解する上で、アミノ酸の変異による機能の改変が重要な知見を与えるが、1995年にプロトンポンプであるバクテリオロドプシンを1アミノ酸の置換によりクロライドポンプに転換させた研究は機能転換の最初の例となった(図2)<sup>[6]</sup>。一方、天然に存在するプロトンポンプはすべて外向きであり、内向きのポンプは天然にも人工的にも実現したことがなかったが、昨年、我々は内向きのプロトン輸送を行うロドプシンの創成に成功している(図2)<sup>[7]</sup>。



**【将来展望】** ゲノム研究の進展により新しいロドプシンの発見が相次いでいる。そのような中で、ヒトと全く関係ないと考えられていた古細菌型ロドプシンをマウスの脳に発現させ、光で神経回路を制御しようという応用研究も活発に行われるようになった。このような新しい時代において、ロドプシン研究に参入しようという分子科学者の挑戦を大いに歓迎します。

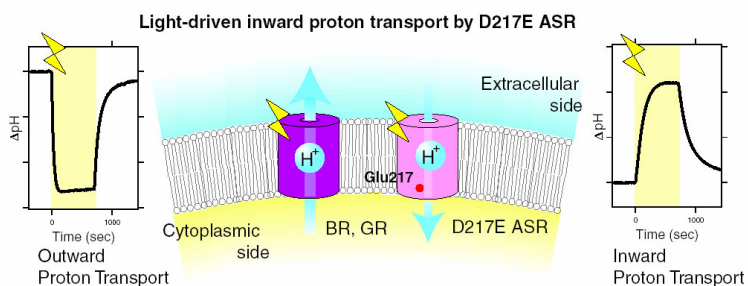


図2 1アミノ酸の置換による古細菌型ロドプシンの機能転換の例  
(上) 外向きプロトンポンプを内向きクロライドポンプに転換した。  
(下) 光センサーを使って内向きプロトン輸送を実現した。

[1] H. Kandori, "Retinal binding proteins" in *cis-trans Isomerization in Biochemistry*; Wiley-VCH, pp 53-75 (2006); H. Kandori, "Protein-controlled ultrafast photoisomerization in rhodopsin and bacteriorhodopsin," in *Supramolecular Effects on Photochemical and Photophysical Processes*, John Wiley & Sons, in press (2010). [2] H. Kandori, T. Mizukami, T. Okada, Y. Imamoto, Y. Fukada, Y. Shichida, T. Yoshizawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 8908 (1990). [3] K. Katayama, Y. Furutani, H. Imai, H. Kandori, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 891 (2010). [4] H. Kandori, *Biochim. Biophys. Acta* 1460, 177 (2000). [5] M. Shibata, T. Tanimoto, H. Kandori, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 13312 (2003); Y. Furutani, M. Shibata, H. Kandori, *Photochem. Photobiol. Sci.* 4, 661 (2005). [6] J. Sasaki, L. S. Brown, Y.-S. Chon, H. Kandori, A. Maeda, R. Needleman, J. K. Lanyi, *Science* 269, 73 (1995). [7] A. Kawanabe, Y. Furutani, K.-H. Jung, H. Kandori, *J. Am. Chem. Soc.* 131, 16439 (2009).