

2024 年度年次報告書

細胞操作

2024 年度採択研究代表者

福田 昌弘

東京大学 先端科学技術研究センター

助教

『光膜輸送学』-光による膜輸送の自在制御への挑戦

研究成果の概要

ヒトから微生物までほとんどあらゆる生物は自然界に存在する光を利用して生命活動を営む。この光を受容するタンパク質として最大のファミリーを形成するのがロドプシンである。ロドプシンは動物の視覚や微生物の走光性など、多様な生命現象に深く関わる膜タンパク質である。特に、微生物が有するロドプシン(微生物型ロドプシン)は、受容した光を多様な機能に変換可能である。現在では、光受容によって細胞膜を介したイオン透過を行うチャネルロドプシンをはじめとした様々な微生物型ロドプシンが光を用いて生命現象を操作する光遺伝学ツールとして実用化されており、近年では神経科学などの基礎生物学分野のみならず、ヒトの疾患治療にも応用されている (Sahel *et al.*, *Nat. Med.* (2021))。しかし、既存の微生物型ロドプシンではイオン濃度、環状ヌクレオチド濃度以外の生体パラメータを光操作することは困難であった (Kato, *Adv. Exp. Med. Biol.* (2021))。そうした状況下で、近年、我々はユニークな新規微生物型ロドプシン遺伝子を発見した。本研究代表者はこれまでに、微生物型ロドプシンの立体構造解析によってその分子機構を解明し、さらに得られた構造情報をもとにした新規光遺伝学ツールの開発に貢献してきた実績を有する (Kishi *et al.*, *Cell* (2022))。本研究では、研究代表者がこれまでに培ってきた技術やノウハウを活かして、この新規微生物型ロドプシンを多角的に研究する。

新規微生物型ロドプシンの構造・機能解析を行うことで、その分子機構の詳細な解明を目指した。膜輸送や光に対する反応を詳細に解析したほか、活性を向上させる変異体の同定に成功した。さらに、新規微生物型ロドプシンの分子機構を原子レベルで解明すべく、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を行った。その結果、新規微生物型ロドプシンの低分解能三次元マップを取得することに成功した。今後はより高分解能でのクライオ電子顕微鏡解析に臨む予定である。なお、本研究には、以下に示す G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一種である FFA2 のクライオ電子顕微鏡解析成功の経験とノウハウを活かす (Kugawa *et al.*, *Nat. commun.* (2025) ※著者 20 人中 9 人目)¹⁾。

【代表的な原著論文情報】

1) Kugawa, M., Kawakami, K., Kise, R. *et al.* Structural insights into lipid chain-length selectivity and allosteric regulation of FFA2. *Nat Commun* **16**, 2809 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57983-4> (※著者 20 人中 9 人目)