

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 構造情報を基にした新規チャンネル型抑制性光遺伝学ツール開発

2. 個人研究者名

加藤 英明（東京大学大学院総合文化研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、自然界より発見、あるいは、それを基に人工的に開発されたチャンネル型抑制性ツールの構造機能相関に関する理解を深め、その分子理解に基づきさらに性能の高い抑制性ツールを創成することを目指した。具体的には、①光駆動性 Cl<sup>-</sup>チャンネル (iC++および GtACR1) の X 線結晶構造解析を計画し、また、②限定的光駆動性 K<sup>+</sup>チャンネルのクライオ電子顕微鏡による構造解析を計画した。また、③得られた構造情報に基づく次世代チャンネル型抑制性ツール開発を行うことも計画した。研究の結果、2つの光駆動性 Cl<sup>-</sup>チャンネル (iC++および GtACR1) の 2.9 Å 分解能での構造解析に成功した。また、この成果を基に、高いコンダクタンスと速いキネティクスを示す人工アニオンチャンネルロドプシン (FLASH) の開発に成功した。これらの成果はトップジャーナルに筆頭著者並びに責任著者として報告されている。一方、②限定的光駆動性 K<sup>+</sup>チャンネルのクライオ電子顕微鏡による単粒子解析に関しては、研究場所の移動に伴い、独自に研究を進めることになり、解析のための予備実験およびツール開発を行っている。また、オフキネティクスの長い Cl<sup>-</sup>チャンネル及び生理的条件下で働く K<sup>+</sup>チャンネルの開発については、反応中間体の構造解析を基にメカニズムの解析を進めようとしている。

研究期間開始後 1 年間は海外のアクティビティーの高い研究グループに所属して研究を進め、PI および研究室メンバーらの協力を得て、上記①および③に関連する成果を上げることができたと推察できる。特筆されるのは、これらの成果を筆頭・責任著者として発表していることであり、世界トップレベルの研究グループの中で、研究推進の能力が高く評価されていることである。2 年目以降は日本国内で、PI として研究を進めた。主として単粒子解析のためのシステム開発に注力しているが、さきがけスタートアップ支援などにより順調に進んでいる。今後の展開が多いに期待される。

人工及び天然のアニオンチャンネルロドプシンの構造解析は、光遺伝学分野に大きなインパクトを与え、また FLASH の開発も分野の発展に貢献している。また、日本国内での研究を開始して、チャンネルロドプシンの単粒子解析の分子量限界を乗り越えるために、チャンネルロドプシンの有効な抗体を取得し、その有効性のスクリーニング手法を開発した点も評価できる。クライオ電子顕微鏡解析の重要性が高まっている現在、極めて有効な手法として貢献する可能性がある。

今後は、光反応中間体の構造解析などを含め光受容体内のイオン移動分子機構の動的な解析が望まれる。前所属機関や現所属機関の研究者との良好な関係を保ちながら、領域内外の研究者との共同研究も引き続き積極的に行い、特に *in vivo* 実験系の導入などにより複雑な研究分野への挑戦があれば様々な課題解決につながる可能性もある。今後の研究を進展させ、オリジナルなトップサイエンスを生み出してほしい。