

光で細胞内に水素イオンを送り込む仕組みを解明 ～水分子の「リレー」が支える水素イオン移動と脳科学応用への期待～

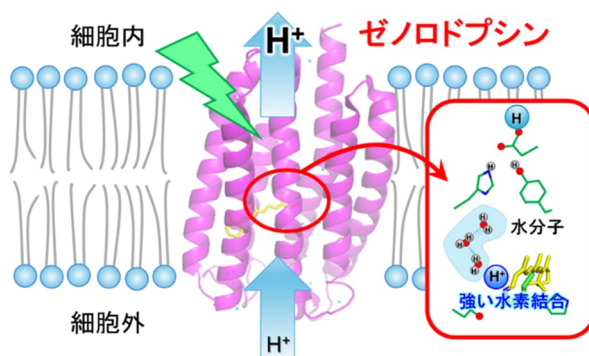
【発表のポイント】

- 光で細胞内に水素イオンを取り込む微生物ロドプシンの仕組みを、低温赤外分光法により解明
- タンパク質内部で水分子がつくる「水素結合リレー」が、効率的な水素イオン輸送を支えることを発見
- 神経細胞の興奮制御や細胞内 pH 調節に役立つ、新たな光遺伝学 (*1) ツール開発の指針を提供

【概要】

名古屋工業大学工学専攻の伊藤侑真氏（博士後期課程1年）、生命・応用化学類の錦野達郎助教、神取秀樹特別教授、古谷祐詞准教授らは、欧州分子生物学研究所(EMBL)のKirill Koval'ev 博士との国際共同研究により、光を利用して細胞内に水素イオンを取り込む微生物ロドプシンの一種である「ゼノロドプシン」がはたらく仕組みを明らかにしました。通常、細菌は水素イオンを細胞外へ排出して、水素イオン濃度勾配を形成し、エネルギーを生み出しますが、ゼノロドプシンは逆に細胞内へ取り込む珍しい性質を持っています。本研究では、低温赤外分光法を用いて、タンパク質内部で水分子が鎖のようにつながり、「水素結合リレー」を形成して水素イオンを効率よく運ぶことを明らかにしました。このような「水素結合リレー」は細胞外へ水素イオンを輸送する微生物ロドプシンでも報告されており、両者に共通する分子機構であることを示しました。また、水素イオンが移動する直前に、水素イオンを放出する部位と受け取る部位で水素結合状態が変化することも明らかにしました。これらの水分子の配列、水素結合の組換えは効率的な水素イオン移動に重要な役割を果たすことが示唆されました。これらの成果は、光で神経細胞を効率的に活性化したり、細胞内小器官の pH を制御する技術の高度化を実現する新たな光遺伝学ツールの開発に貢献し、脳神経科学分野での応用が期待されます。

本研究成果は、2026年4月3日に米国化学会の国際誌 The Journal of Physical Chemistry Letters のオンライン速報版に掲載されました。



研究概要図

【研究の背景】

微生物の中には、光エネルギーを利用して細胞の内外にイオンを輸送する「微生物ロドプシン」と呼ばれるタンパク質が存在します。これまでよく研究されてきた微生物ロドプシンの多くは、水素イオンを細胞外へ排出することでエネルギー源となる電気化学ポテンシャルを生み出す「外向きプロトンポンプ」として働きます。一方で近年、これとは逆に水素イオンを細胞内へ取り込む「内向きプロトンポンプ」が発見され、従来の常識を覆す新しいタイプのタンパク質として注目されています。しかし、水素イオンがタンパク質内部でどのようにして輸送されるのか、その分子機構には未解明な点が多く残されています。このようなタンパク質は、細胞の電気的狀態を変化させることができるため、光によって神経活動を制御する光遺伝学（オプトジェネティクス）への応用が期待されています。こうした背景から、内向きプロトンポンプの動作原理を分子レベルで理解することが重要な課題となっています。

【研究の内容・成果】

本研究では、光によって細胞内に水素イオンを取り込む微生物ロドプシン「ゼノロドプシン」の動作原理を、低温赤外分光法を用いて詳しく調べました。その結果、光反応後に、タンパク質内部に存在する水分子が鎖のようにつながり、水素イオンをリレーのように受け渡しながらか輸送する「水素結合ネットワーク」が過渡的に形成されることを明らかにしました。また、水素イオンが移動する直前の段階で、水素イオンを放出するレチナールシッフ塩基の水素結合が強くなり、水素イオン移動の準備をしていることも分かりました。さらに、水素イオンを受け取る先となるアスパラギン酸残基の水素結合が、水素イオンの受け取り前後で、段階的に変化する様子も捉えることに成功しました。これらの水分子の水素結合ネットワークを介した水素イオン輸送は、グロッタス機構（*2）として知られており、外向きプロトンポンプでも活用されている分子機構でした。今回の研究により、グロッタス機構が内向きプロトンポンプの水素イオン輸送でも活用されていることが明らかとなりました。

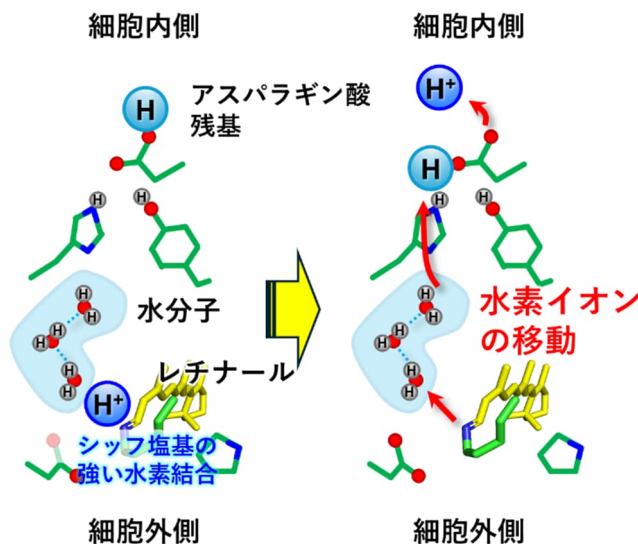


図1 本研究で明らかになったゼノロドプシンの水素イオン輸送機構

【社会的な意義】

本研究で明らかになった微生物ロドプシン（ゼノロドプシン）による水素イオン輸送の仕組みは、細胞の電気的狀態（膜電位）を制御する新しい技術の開発につながる可能性があります。特に、光

で神経細胞の活動を操作する光遺伝学（オプトジェネティクス）の分野では、より効率的で精密な制御が可能なツールの開発が求められています。本研究の成果は、水素イオン輸送型の光遺伝学ツールについて、水分子ネットワークを利用した新しい設計指針を提供するものであり、神経活動の理解や脳機能の解明に貢献することが期待されます。また、神経細胞の膜電位の制御や細胞内の pH 調節に関する知見は、生命現象の基礎理解を深めるだけでなく、将来的には内向きプロトンポンプの生理的な役割の解明や脳神経科学の基礎・応用研究に役立つ光遺伝学ツール開発にもつながる可能性があります。

【今後の展望】

本研究では、内向きプロトンポンプにおける水分子ネットワークの重要性を明らかにしましたが、その詳細な構造やダイナミクス、さらに他の関連タンパク質との違いについては、まだ多くの課題が残されています。今後は、時間分解分光や構造解析などの手法を組み合わせることで、水素イオンが移動する詳細な過程の解明を進めます。また、得られた知見をもとに、より効率的に細胞の電気状態（膜電位）を制御できるタンパク質の設計にも取り組みます。これにより、神経活動の精密な操作や細胞機能の制御が可能となり、脳科学や医療分野における新たな応用が期待されます。

【用語解説】

（*1）光遺伝学（オプトジェネティクス）

光に反応するタンパク質を神経細胞などに導入し、光を照射することで細胞の活動を人為的に制御する技術。光感受性タンパク質としては、微生物由来のロドプシンが広く用いられる。これらは光を受けるとイオンを細胞内外へ移動させる働きを持ち、神経細胞の興奮や抑制を瞬時に操作できる。電気刺激と比べて高い時間分解能と細胞選択性を兼ね備えていることが特徴である。現在では、脳回路の機能解明や行動研究に不可欠な基礎研究手法として発展しており、将来的には神経疾患の治療法への応用も期待されている。

（*2）グロッタス機構

グロッタス機構とは、水の中で水素イオン（プロトン）が移動する特別な仕組みのこと。通常の子の移動とは異なり、水素イオンそのものが水中を移動するのではなく、水分子同士がつくる水素結合ネットワークの中で、プロトンが隣の分子へと次々に受け渡される。この「リレー」のような移動により、水分子自体は大きく動かなくても、プロトンだけが高速に移動できるのが特徴である。この仕組みは、生体内のエネルギー変換や酵素反応など、多くの重要な生命現象に関わっている。

【論文情報】

論文名：Formation of a Proton-Conducting Hydrogen-Bond Network During the L/M Transition of *Mx*R Uncovered by Light-Induced FTIR Spectroscopy

著者名：Yuma Ito, Kirill Kovalov, Tatsuro Nishikino, Hideki Kandori, and Yuji Furutani *

*責任著者

掲載雑誌名：The Journal of Physical Chemistry Letters

DOI: 10.1021/acs.jpcllett.6c00234

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.6c00234>

【研究支援】

本研究は以下の助成により実施されました：

- 日本学術振興会 科学研究費補助金 (JP24H00451, JP21H04969)
- 文部科学省「大学の研究力強化促進事業 (CURE)」(JPMXP1323015482)
- 科学技術振興機構 CREST「細胞操作」領域 (JPMJCR25B5)
- 大幸財団、立松財団

本件への問い合わせ先

研究に関すること

名古屋工業大学 生命・応用化学類

准教授 古谷 祐詞

TEL: 052-735-5127

E-mail: furutani.yuji@nitech.ac.jp

広報に関すること

名古屋工業大学 企画広報課

TEL: 052-735-5647

E-mail: pr@adm.nitech.ac.jp