

次世代光遺伝学を支える光駆動ナトリウムポンプの分子機構を解明 ～脳神経研究に貢献する光制御ツール開発へ前進～

【発表のポイント】

- 海洋性細菌由来の光駆動ナトリウムポンプにおける、ナトリウムイオン (Na^+) 輸送中の分子構造変化を時間分解赤外分光法で解明
- Na^+ 輸送の鍵となる反応中間体において、アスパラギン残基と Na^+ の動的相互作用を明らかに
- アスパラギン酸残基近傍での Na^+ の脱着が、輸送を助ける補助的機構であることを示唆

【概要】

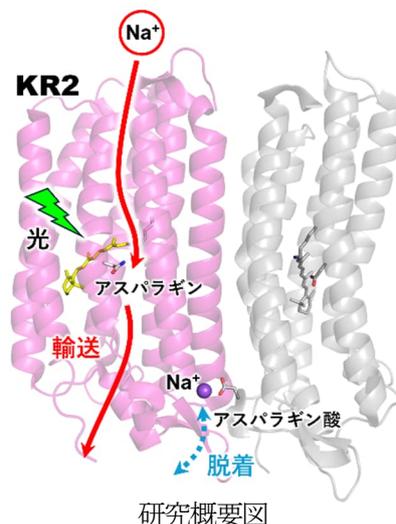
名古屋工業大学生命・応用化学類の古谷祐詞准教授らは、細胞内イオン環境に左右されにくい新たな神経抑制法として期待される光駆動ナトリウムポンプ「KR2」について、時間分解赤外分光法を用いて光反応に伴う分子の動きを振動として捉え、 Na^+ 輸送の分子構造変化を解明しました。

光駆動ナトリウムポンプ「KR2」は、2013年に神取秀樹教授（現 特別教授）を中心とする研究グループが海洋性細菌から世界で初めて発見した、光を受けて細胞外へ Na^+ をくみ出すタンパク質です。しかし、その詳細な分子機構は未解明でした。

今回の研究では、 Na^+ 輸送の分子機構を詳しく解析し、112番目のアスパラギン残基が Na^+ 結合に重要な役割を果たすことを明らかにしました。さらに、輸送に関与する0中間体が2つの状態 (O_1 と O_2) を経て構造変化することを示しました。また、輸送される Na^+ とは別に、細胞外側の102番目のアスパラギン酸残基近傍で脱着する Na^+ が放出過程を助ける新機構も提案しました。

本成果は、神経細胞の興奮を光で抑える光遺伝学ツールの高度化や、カリウムポンプ型変異体の高性能化につながる基礎的知見であり、脳機能の解明や神経疾患研究への応用が期待されます。

本研究成果は、2026年2月26日に米国生化学・分子生物学会のオープンアクセス誌 *Journal of Biological Chemistry* のオンライン速報版に掲載されました。



【研究の背景】

微生物ロドプシンは、光を受けることでイオンを輸送する膜タンパク質で、神経活動を光で制御する「光遺伝学」ツールとして広く利用されています。2013年に神取研究室を中心とする研究グループは、海洋性細菌 *Krokinobacter eikastus* から世界に先駆けて光駆動ナトリウムポンプ KR2 を発見しました。KR2 は光をエネルギー源として細胞外へ Na^+ を輸送できることから、既存の塩化物イオンチャンネル型抑制ツールとは異なり、細胞内イオン環境に左右されにくい新たな神経抑制法として期待されています。2015年にはX線結晶構造解析により、KR2の始状態の詳細な立体構造が明らかになり、レチナール近傍には Na^+ が存在しない一方、細胞外側の Asp102 の近傍に Na^+ が結合していることが示されました (図1)。しかし、この Na^+ は輸送されるものではなく、その役割も不明でした。さらに、光を受けた後にどのように基質となる Na^+ を取り込み、細胞外へと運ぶのかという分子レベルの仕組みは十分に解明されていませんでした。本研究は、その未解明部分に迫るものです。

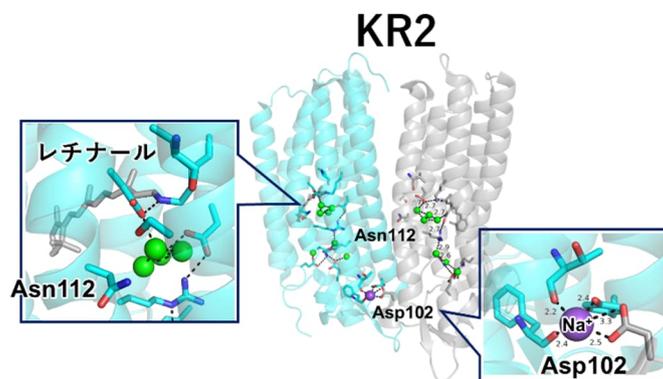


図1 KR2の始状態のX線結晶構造

【研究の内容・成果】

本研究では、光駆動ナトリウムポンプ KR2 のナトリウム輸送機構を、古谷研究室が得意とする時間分解赤外分光法によって分子レベルで解析しました。その結果、 Na^+ 輸送に重要な 0 中間体が O_1 と O_2 の二つの状態から成ることを明らかにしました。 O_1 では光受容部位のレチナールが振じれた 13-*cis* 型となり、 Na^+ が 112 番目のアスパラギン残基と相互作用することで大きな構造変化が起こります。その後、 O_2 ではレチナールの振じれが緩和した all-*trans* 型へと戻り、 Na^+ が細胞外へ放出されます。さらに、輸送される Na^+ とは別に、細胞外側で一時的に結合・解離する Na^+ が放出過程を助ける可能性も示しました。これにより、光エネルギーがどのようにイオン輸送へ変換されるのか、その具体的な分子過程を明らかにしました (図2)。

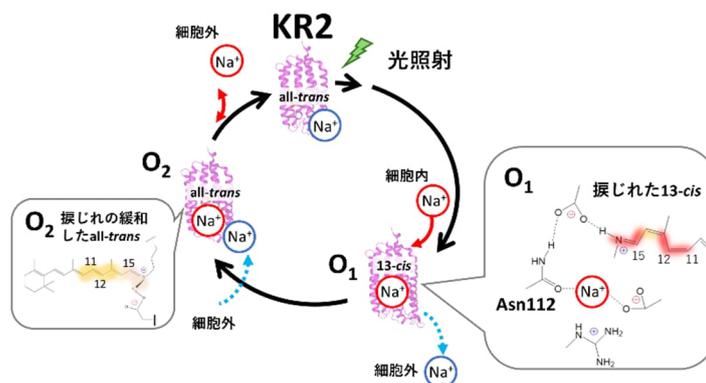


図2 本研究で明らかになった KR2 の光反応過程での分子構造変化

【社会的な意義】

本研究で明らかになった光駆動ナトリウムポンプ KR2 の分子機構は、神経細胞の活動を光で制御する「光遺伝学」ツールの高度化に重要な基盤を与えます。Na⁺を細胞外へ輸送する KR2 は、既存の塩化物イオンチャネル型抑制ツールと異なり、細胞内の塩化物濃度に左右されにくいという利点があります。今回、Na⁺結合や放出を支えるアミノ酸残基の役割や構造変化が明らかになったことで、より効率的で安定した抑制ツールの設計が可能になります。さらに、神取研究室が開発に成功した、基質をカリウムイオンへと改変した変異体の高性能化にも応用でき、脳機能の解明や神経疾患研究への貢献が期待されます。

【今後の展望】

今後、本研究で得られた分子機構の知見を基に、より高性能な光遺伝学ツールの開発が進むと期待されます。Na⁺輸送を担う残基の役割や構造変化の理解は、神経細胞の興奮をより精密に抑制できる分子設計につながります。これにより、脳内回路の働きを詳細に解析する基礎研究が一層進展すると考えられます。さらに将来的には、異常な神経興奮が関与するてんかんやパーキンソン病などの神経疾患に対し、光を用いて特定の神経活動を制御する新たな治療戦略へ発展する可能性もあります。本成果は、その実現に向けた基盤となるものです。

【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。

【論文情報】

論文名: Mechanistic insights into Na⁺ pumping by KR2: distinct roles of Asp102 and Asn112 coupled with retinal distortion in two O intermediates

著者名: Sahoko Tomida, Rei Abe-Yoshizumi, Aki-mori Wada, Hi-deki Kandori and Yuji Furutani *

*責任著者

掲載雑誌名: Journal of Biological Chemistry

DOI: 10.1016/j.jbc.2026.111313

URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(26\)00183-3/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(26)00183-3/fulltext)

【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)
- 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