光受容タンパク質による微生物の光センシングの理解とその利用

須藤雄気,^{*,a,b} 本間道夫^aPhotosensing by Membrane-embedded Receptors and Its Application
for the Life ScientistsYuki Sudo^{*,a,b} and Michio Homma^a^aDivision of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University; Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan; and ^bPRESTO, Japan Science and Technology Agency (JST); 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan.

(Received October 11, 2011)

Light is one of the most important energy sources and signals providing critical information to biological systems. The photoreceptor rhodopsin, which possesses retinal chromophore (vitamin A aldehyde) surrounded by seven trans-membrane alpha-helices, is widely dispersed in prokaryotes and in eukaryotes. Although rhodopsin molecules work as distinctly different photoreceptors, they can be divided according to their two basic functions such as light-energy conversion and light-signal transduction. Thus rhodopsin molecules have great potential for controlling cellular activity by light. Indeed, a light-energy converter channel rhodopsin is used to control neural activity. From 2001, we have been working on various microbial sensory rhodopsins functioning as light-signal converters. In this review, we will introduce rhodopsin molecules from microbes, and will describe artificial and light-dependent protein expression system in *Escherichia coli* using *Anabaena* sensory rhodopsin (ASR). The newly developed tools would be widely useful for life scientists.

Key words——photoactive protein; rhodopsin; signal transduction; membrane protein

1. はじめに

日本人の好きな食べ物リストには、今も昔もカレーライスが上位にランキングされている。私も御多分に漏れず大好物である。カレーライスに必要なコメ、ジャガイモ、ニンジンなどは、太陽光のエネルギーを変換し蓄えた結果として得られる。また、私たちはスーパーに並んだ食材の色や形の情報を目で認識し、好みのニンジンや牛肉を購入する。このように、カレーライスの例を持ち出すまでもなく、光（太陽光）は、生命にとって極めて重要なエネルギー源であるとともに情報源である。¹⁾

生体内で、光をエネルギーや情報に変換するのは、タンパク質分子である (Fig. 1)。ところが一

般にタンパク質は、(透明であることが示すように) 可視部に吸収を持たず、光を受容できない。そのため、可視部に吸収を持つ発色団をタンパク質内部に内包する必要がある。自然界には様々な発色団が存在し、それぞれのタンパク質に取り込まれることで、光受容体となる (Fig. 1)。¹⁾ ここで、~rhodopsin (ロドプシン) と呼ばれる分子は、2つの機能、すなわち光でエネルギーを産生することが可能であるだけでなく、光を情報に変換することが可能な分子であることに気づく。²⁾ 私たちは、特に微生物由来のこれら分子に着目し研究を行っている。ここでは、ロドプシン分子の光情報変換機構についての研究成果を概説するとともに、近年急速に発展している光による細胞・個体操作 (いわゆるオプトジェネティクス) について取り上げる。

2. ロドプシン類

ロドプシンタンパク質はレチナールタンパク質とも呼ばれ、ビタミンAのアルデヒド型であるレチナール (そのためビタミンAが目によいと言われ

^a名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 (〒464-8602 名古屋市千種区不老町), ^b科学技術振興機構 (JST) さきがけ (〒332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8)

*e-mail: z47867a@cc.nagoya-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第131年会シンポジウム OS02 で発表したものを中心に記述したものである。

Fig. 1. Photoactive Proteins and Their Chromophores

Although the photoactive proteins have seemingly dissimilar functions, they can be roughly divided into two basic functions, light-energy conversion and light-signal transduction.

る)を発色団として持つ, 7 回膜貫通型光受容タンパク質の総称である.¹⁾ これらは, 微生物型の Type 1 と動物型の Type 2 に大別され, 他の光受容タンパク質にはない, 多彩な機能と色を保持することを特徴とする [Figs. 1 and 2(A)]. われわれの視覚を司る視物質ロドプシンや, イオンポンプとして, 微生物のエネルギー産生を司るバクテリオロドプシン (BR) に代表されるこれら分子の研究により, 創薬ターゲットとして重要な膜タンパク質, あるいは光受容タンパク質全般の理解が大きく進んできた。

私は, 見た目の美しさに魅了され [Fig. 2(A)], 微生物の光センシングに係わるロドプシン分子, センサーロドプシン II (SRII) (フォボロドプシンとも呼ばれる) の発見者である, 北海道大学大学院薬学研究科・加茂直樹教授の研究室で, 1999 年に研究をスタートさせた。その頃は, ロドプシントタンパク質が, ヒトを始めとした高等生物と, 高度好塩性古細菌に存在する稀なタンパク質だと考えられていたが, ゲノム解析により, 現在では様々な生物種から 5000 ほどの分子が発見され, ロドプシン類が生物界に広く分布していること, すなわち様々な生物にとって, ロドプシンを介した光受容が生命機能に重要であることが明らかになりつつある。これら新規タンパク質については別の総説に詳しい。³⁾

3. 微生物型センサーロドプシン

生物は過酷な外部環境変化にさらされるため, 多種多様なセンサータンパク質を発達させてきた。センサー型ロドプシンもその 1 つである。ヒトは, 青・緑・赤 (いわゆる 3 原色) の光を吸収する 3 種類のロドプシントタンパク質により, 絵の具の混じり合わせのように“色”を見分けている [Fig. 2(B)]. 一方で, ある種の微生物も青色と緑色を受容するロドプシントタンパク質により, 色を見分けていること [Fig. 2(B)] はあまり知られていない。ここで, SRII とセンサーロドプシン I (SRI) は, 運動器官であるべん毛モーターの回転方向を調節し, 遊泳方向を制御する。その結果, SRII は DNA に障害を与える光からの逃避運動の受容体として, SRI は誘因応答受容体として, 吸収波長域が重なる BR を駆動することで, 膜内外のプロトン濃度勾配を産生

須藤雄気

名古屋大学理学研究科准教授。JST さきがけ研究員 (兼任)。1977 年神奈川県生まれ。北海道大学薬学部卒業。同修士・博士課程修了 (その間, 奈良先端大特別研究学生)。名古屋工業大学ポスドク, テキサス大学ポスドクを経て名古屋大学助教。2009 年より現職。ロドプシンの発掘・解析・利用を目指している。

Fig. 2. A, Purified Microbial Rhodopsin Molecules from Various Microbes. B, Photosensory Rhodopsins from Animals and from Both Archaea and Bacteria

し、ATP 合成酵素を介して ATP を合成する。¹⁾ 以下、4. センサリーロドプシンがどのように生まれてきたのか (分子進化)、5. 色制御機構、6. 光化学反応、7. 発色団、タンパク質の構造変化及び伝達タンパク質への情報伝達機構に分けて概説する。

4. センサリーロドプシンの分子進化

SRI や SRII はどのように生まれてきたのだろうか？ われわれは実験的にこの問題の解明に取り組んでいる。この問いに答えることは、究極的には、われわれの手で人工的な光受容タンパク質を構築できることを意味する。これまでの遺伝学的解析から、SRI や SRII は、BR やハロロドプシン (HR) などの光駆動イオンポンプ型ロドプシンから進化してきたと考えられている。³⁾ われわれは、BR と SRII を題材に、両者間の機能変換を実現することで、進化過程を考察することとした。SRII は、細胞膜上で伝達タンパク質・HtrII と複合体を形成している

(Fig. 3 点線内)。²⁾ われわれは、大腸菌、好塩菌、酵母、無細胞系などを駆使して、難しいとされる膜タンパク質の安定・大量発現系の構築に取り組んでいる [Fig. 2 (A)]。¹⁾ これらのうち、SRII-HtrII 複合体及び、SRII 単体を用いて、そのイオン輸送能を測定した。その結果、SRII-HtrII 複合体から HtrII を除去すると、弱いながらイオン (プロトン) 輸送に伴う電圧変化が観測されることがわかった。⁴⁾ つまり、イオン輸送能は、SRII と BR に共通の性質であることがわかった。

次に BR→SRII-HtrII の機能変換を試みた。変換に先立ち、SRII と HtrII の膜タンパク質間相互作用の検出系を確立し、⁵⁾ 結合には、SRII の 2 つの極性アミノ酸 (Thr189, Tyr199: Fig. 3, Thr, Tyr) が重要であることを示した。⁶⁻⁸⁾ 次に、これらのアミノ酸を BR に導入したところ、HtrII との結合能を獲得することがわかった。⁹⁾ 一方で、この複合体

Fig. 3. Functional Conversion between a Light-driven Proton Pump (BR) into a Photosensor (SRII-HtrII)

は、細菌の光運動性変化を引き起こさなかった。そこで、SRII-HtrII に立ち戻り、様々な変異体を作成し、機能発現に重要なアミノ酸を探索したところ、SRII のタンパク質内部に位置する2つのアミノ酸 (Tyr174, Thr204) が機能に必須であることがわかった。¹⁰⁾ Tyr174 は BR にも保存されているため、Thr204 に対応するアミノ酸を、先の2重変異体に導入したところ、この変異 BR-HtrII 複合体は、SRII と同様に忌避応答の光センサーとして機能できることがわかった。¹¹⁾ これら機能変換の結果は、BR と SRII の比較的低い相同性 (26%) にもかかわらず、基本的な性質は両者間で保持されていることを示唆している。¹⁾ 実際には、SRII の結晶構造は、BR のそれと非常によく似ていることがわかっていく (主鎖 Ca の RMSD は 1 Å 程度, Fig. 3)。¹²⁾

機能変換の解析から、光エネルギー変換タンパク質から、光センサータンパク質への分子進化は、わずか3つのアミノ酸の変異が主導的な役割を果たしたことが明らかとなった。一方で、作成した光センサー型変異 BR-HtrII 複合体の吸収極大波長は、BR とほぼ同一であり、有益な光からの逃避を促すあまのじゃくな分子を作り出したことになる。また、発色団の異性体組成や光反応速度など、実際に SRII を光センサーたらしめる部分は変換されなかった。¹¹⁾ 2006 年に独グループが、正方形の古細菌 *Haloquadratum walsbyi* のゲノム配列を報告した。¹³⁾ この古細菌には、2つのロドプシン分子が存在していた。1つは、BR と類似性の高い遺伝子

Fig. 4. Chromophore Structure and Color of Rhodopsins

A and B, Chromophore structures in Type 1 and Type 2 rhodopsins; C, Rhodopsins show characteristic colors originating from an energy gap between the ground and excited states, which lead to changes in the absorption maximum. D, Color of BR from the archaeon *Haloquadratum walsbyi*, SRII for the archaeon *Natoronomus pharaonis* and SRI from the eubacterium *Salinibacter ruber*.

(*bopI*) で、もう1つは、系統樹的に BR と SRII のちょうど中間に位置し、機能変換に必須の Thr 残基¹⁰⁾を持つ遺伝子 (*bopII*) であった。分子進化の手がかりを得るために、*bopII* 遺伝子をクローニングし、発現・精製を行った (Middle Rhodopsin, MR と命名)。種々の分光学的・生化学的解析の結果、この分子の吸収極大波長は SRII 型、光反応は BR 型であることがわかった。¹⁴⁾ また、人工的に作成した MR-HtrII 複合体は、正常な忌避応答の光センサーとして機能することがわかった。これらの結果から、進化の初期段階で色が大きく変化したこと、その後光反応の遅延と伝達タンパク質との相互作用が起こったことを考察した。¹⁴⁾ また、思わぬ副産物として、Type-1 ロドプシンとしては初めてヒトなどと同様に、11-*cis* 型レチナールを発色団として持つことがわかった [Fig. 4(A)]。もしかしたらこれまで進化的な関係がないと言われてきた Type 1 型と Type 2 型ロドプシンをつなぐミッシングリンクではないかと考え、さらなる解析を行ってい

る。

5. 色制御機構

光受容タンパク質は、機能発現のために、適切な波長の光を認識する必要がある。そのため、固有の吸収波長特性を有する。一般に、光受容タンパク質は、吸収特性の異なる発色団を取り込むことで、様々な色を実現する (Fig. 1)。多様な色の光を認識するために、合目的かつ合理的であると思われる。一方で、ロドプシタンパク質類は、レチナールという同一の発色団 [Figs. 4(A) and (B)] を持ちながら、350–600 nm の幅広い極大吸収波長を持つことを特徴とする [Fig. 2(A)]。レチナールに限らず、発色団の吸収極大波長 (色) は、基底状態と励起状態のエネルギー差により説明される [Fig. 4(C)]。色制御の分子メカニズムは、研究対象としての面白さから、物理学者、化学者、生物学者が理論・実験の両面から様々な解析を行っているが、1つ強調したい点は、タンパク質場の役割である。すなわち、モデル系とされる溶液系では、溶媒やレチナールシッフ塩基の対イオンをどう選んでも、50 nm 程度の波長シフトに留まり、特に 500 nm 以上の吸収は実現できない。

私たちは、タンパク質場、特にアミノ酸残基の役割を検討するため、比較的タンパク質発現が容易な BR と SRII [Fig. 4(D)] を題材に、BR 型のアミノ酸残基に置換した SRII 変異体を作成し、色制御機構を解析した。その結果、発色団レチナール近傍の 3 つのアミノ酸が色制御に重要な役割を果たすことだけでなく、¹⁵⁾ キメラタンパク質の解析から、一見レチナールの電子状態に影響を及ぼさないと予想される発色団から 10 Å 以上離れた部位も色制御に重要であることを明らかにした。¹⁶⁾ 一方で、BR と SRII との間には、色以外にも、機能、異性体組成、光反応などに違いがあり、波長制御機構に絞った解析が難しかった。そこで、BR と同様の吸収極大波長を持ち [Fig. 4(D)]、SRII と類似の機能、異性体組成、光反応を持つ SRI を材料にさらなる検討を行った。これまで研究に用いられてきた SRI 分子は極めて不安定なタンパク質であったため、ゲノム配列を基に、新しい SRI 分子をクローニングし、発現・精製系の構築を試みた。その結果、真正細菌 *Salinibacter ruber* 及び、古細菌 *Haloarcula vallismortis* から、安定な SRI ホモログを得ること

に成功し、それぞれ *SrSRI*, *HvSRI* と名付けた。^{17,18)}

これら新規 SRI 分子から、新しい色制御メカニズムがわかってきた。すなわち SRI のレチナールの β イオン環近傍の保存された His 残基に、アニオン (生理的には Cl^-) が結合し、20 nm 程度の長波長化を引き起こすことがわかった (Fig. 5)。^{18,19)} また、網羅的な変異体解析から新たな色制御残基を同定することに成功した。²⁰⁾ 近年、光による細胞・個体操作の進展により、色制御メカニズムの理解とそれに基づくカラーバリエーションが渴望されている。私たちは、世界的に最も長波長・短波長のロドプシン分子を保持する研究グループとして、SRII や SRI だけでなく、BR や他のロドプシタンパク質においても、色制御機構の研究を行っており、その要求に応じていきたいと考えている。

6. 光化学反応

光を受けたロドプシン分子は、数百フェムト秒という超高速でトランス体からシス体への発色団異性化反応を高い量子収率 (~ 0.7) で実現する。²¹⁾ そこでの高エネルギー状態は、様々な中間状態を経て、数ミリ秒から秒の時間をかけて徐々に熱的に緩和する。通常のタンパク質では、このような高速反応を直接捉えることは容易ではないが、光受容タンパク質は、光で反応を開始できる特性から、多面体の解析が行われてきた。Figure 6 に吸収極大変化から提唱された SRI と SRII の光反応サイクルを示した。²⁾ 吸収変化は、発色団の変化に対応するため、吸収変化を伴わない構造変化は、この反応サイクル

Fig. 5. Color Tuning Mechanisms in Rhodopsin

(i) An alteration in the strength of the electrostatic interaction between the protonated Schiff base and its counter ion or hydrogen bond acceptor; (ii) an alteration in the polarity or polarizability of the environment of the chromophore-binding site, caused by the arrangement of polar or aromatic residues; (iii) an isomerization around the 6-S bond (6,7-torsion angle) connecting the polyene chain to the β -ionone ring; and (iv) Cl^- binding around the β -ionone ring.

Fig. 6. Photochemical Reaction Cycles of SRI (A) and SRII (B)

SRI absorbs orange light and forms K (K620), L (L540) and the long-lived M intermediates (M373), which forms the P intermediate (P520) upon the second photon absorption in the near-UV region. SRII absorbs blue light and forms K (K540), L (L488), M (M390), and O (O560) intermediates. The M and O intermediates are thought to be active states.

には反映されない。実際に、最近われわれは、SRIのM状態には、3つの状態(M1, M2, M3)が存在することを、過渡回折格子法により明らかにした。²²⁾ また、われわれは、光励起に伴って、SRII分子内で塩基性及び酸性アミノ酸間でプロトンの授受、すなわち側鎖の pK_a 変化が起こることを見出し、その変化が、センサー型ロドプシンに特徴的な遅い光反応(M及びO中間体の長寿命化)を実現していることを突き止めた。²³⁻²⁶⁾ 一般に、イオンポンプ型ロドプシンは、1反応サイクルあたり1つのイオンを輸送するため、光反応が速ければ速いほど優れたポンプとなる。一方、センサー型ロドプシンは、暗状態で不活性型で、光刺激により生成するM中間体が活性型となる。そのため、活性化状態を長く保つことが、伝達タンパク質の活性化に重要であると考えられている。^{1,2)} 次に伝達タンパク質の影響について述べる。時間分解過渡吸収変化解析から、SRI及びSRIIが、HtrI及びHtrIIと結合すると、それぞれ活性型M中間体が長寿命化することがわかった。^{5,27,28)} このように、中間体の生成・崩壊を伴う光反応過程は分子内でのプロトン、イオンや水分子などの移動による pK_a の変化により説明されるが、これらを実際に駆動するのは発色団やタンパク質の構造変化であり、当然ながらロドプシンタンパク質の機能発現とも密接に関係する。次にそれらの解析結果について述べる。

7. 発色団・タンパク質の構造、構造変化と伝達タンパク質への情報伝達機構

ロドプシンタンパク質は、各種測定のプロープと

なる発色団レチナールを内包している [Figs. 4(A) and (B)]. また、光化学反応は、初期の異性化反応を除いて熱的な過程であるため、低温で中間体をトラップすることができる。このような特性から、分子・原子レベルでの詳細な解析が可能となる。私たちは青色光受容体・SRIIを用いて、分子構造及び構造変化の解析に有用な赤外、ラマン、NMRなど各種分光法を用いた解析を行っている。2003年に、K中間体形成時に、大きな水素結合を示すOH基を発見した。²⁹⁾ 変異体を用いた解析からこのOH基は、SRIIのThr204に由来するものと同定した。³⁰⁾ 2005年には、レチナールのC-HをC-Dに置き換えた合成レチナールを用い、K中間体形成時に14位のC-H基が大きな立体障害を起こすことを明らかにした (Fig. 7).³¹⁾ またその変化は、14位C-H基の水素面外偏角振動においても確かめられた。³²⁾ さらに、変異体と同位体を用いて、そのカウンターパートがThr204であることも確かめ、これら振動強度の変化が実際の機能(走光性)の効率と正の相関があることを明らかにした。³³⁾ Thr204が機能に必須であること、実際の情報伝達はM中間体時に起こることと併せて、Thr204が直接HtrIIへの情報伝達を担うのではなく、光異性化直後の高エネルギー状態をThr204とレチナールの立体障害として蓄え、そのエネルギーによりHtrIIを活性化するというモデルを提唱している。²⁾ また、Thr204の構造変化に先立って、ピコ秒領域(J中間体)において、Thr204の水素結合パートナーであり、機能に必須のアミノ酸であるTyr174に構造変化が起こることを紫外共鳴ラマン分光法により明らかにしている。³⁴⁾

次に、活性型M中間体時にはどのような構造変化が起こるのであろうか。M中間体とのみ反応する種々の水溶性試薬との反応性解析から、SRIIの6番目(F)ヘリックスの細胞質側が、大きく構造変化することを報告した。³⁵⁻³⁷⁾ また、M中間体時にHtrIIとの結合が弱まること、その結合能の低下がSRIIとHtrIIの細胞質ドメイン(HAMPドメイン)の解離により引き起こされるモデルを提唱している。^{38,39)} 独グループの報告によると、その際にHtrIIの2番目のヘリックスが回転することがわかっていて。⁴⁰⁾

このように、受容体(SRII)から伝達タンパク

Fig. 7. Structural Change of the Retinal Chromophore upon Formation of the K Intermediate of SRII

The enhanced C_{14} -D stretch in the K intermediate was assigned as the band originating from the local steric constraint between C_{14} -D and Thr204_{SRII}. We reported that the band intensity correlated well with the phototaxis signaling efficiency, indicating its functional importance.

質 (HtrII) への情報伝達メカニズムの理解は進んできた。一方で、HtrII より下流のシグナル伝達因子 (アダプタータンパク質 CheW, キナーゼ CheA, レスポンスレギュレーター CheY) への情報伝達メカニズムは理解されたとは言いがたい。最も大きな理由は、Htr 分子の全長での発現が難しく、膜貫通部位以降を切除した変異体 (Fig. 3) が用いられてきたことによる。私が卒業研究以来取り組んできたこの課題は、*S. ruber* 由来の Htr を用いることで解決した。すなわち、量は少ないものの、SR-Htr 全長タンパク質を、遺伝子工学的操作が容易な大腸菌で発現させることに成功した。²⁸⁾ 今後は、取り組み始めた出力器官・べん毛モーターの解析⁴¹⁾も含めて、これまで類推に留まってきたシグナル伝達機構を分子・原子レベルで解明したいと考えている。

また、緑色光受容体・SRI から伝達タンパク質 (HtrI) への情報伝達メカニズムの理解にも取り組んでいる。先述の安定な SRI を用いて、これまで難しかった解析が可能となり、SRII とは逆方向の

タンパク質骨格の構造変化や、水分子の構造変化を明らかにするとともに、⁴²⁾ Asp102, His131, Cys132 など、SRI において光依存的な構造変化を起こすアミノ酸残基がレチナールの β イオン環近傍に局在していることを報告した。⁴³⁾ SRII の機能がレチナールのシッフ塩基近傍により制御されることから、異なる構造変化は、異なる部位での構造変化に由来するものと考えられる (Fig. 5)。

8. ロドプシンを利用した光操作ツールの開発

ここまで、基礎的で難解な内容を読んで頂いた読者の方々に深く感謝する。薬学部出身の私がこのような基礎的研究を行っているのは、ロドプシンタンパク質類が、広く生命学者が利用できるツールになり得るとの確信に基づいている。光受容タンパク質の1つであり、ノーベル賞でも有名な GFP (緑色蛍光タンパク質) の利用により、生命現象を可視化することが可能となり、生命科学研究に革命が起こったことは既にご存じの通りである。FRET (Förster resonance energy transfer) と組み合わせることで、様々な化学物質の可視化が可能となるなど、応用範囲は留まるところを知らない。しかしながら、基本的に光るのみの蛍光 (あるいは発光) 分子は、光により細胞や個体の動態を直接制御することを苦手としてきた。それを可能とするのがロドプシンなどの光吸収タンパク質である。実際に真核生物コナミドリムシ由来のチャネルロドプシンは、光刺激によりカチオンを透過することが可能な分子である。⁴⁴⁾ 神経活動を正に制御することが可能で、神経ネットワークの解析や細胞・個体の光活性化に利用されている。また、光で細胞内から細胞内へプロトンを送る BR とともに、細胞外から細胞内に Cl^- をポンプする HR を用いることで、神経活動を負に制御することも報告されている (Fig. 8)。⁴⁵⁾

私たちは、センサー型ロドプシンの利用についての研究を行っている。例えば、藻類アナベナにあるアナベナセンサリーロドプシン (ASR) が、直接遺伝子発現を調節していることを確かめ、光により任意のタンパク質量を増加させることが可能であることを明らかにした。⁴⁶⁾ また、先述の SRI は、緑色光受容により、キナーゼ CheA の不活性化を引き起こすだけでなく、青色光による2光子反応により、活性化も引き起こすことができる。CheA は、マスターレギュレーターとして、様々な刺激に対する応

Fig. 8. Microbial Rhodopsin Molecules are Useful for Controlling the Several Activities of the Cells

答を制御する。2成分制御系とも呼ばれるこれらシグナル伝達系は、原核生物、菌類、植物などに広く存在する。これらを光により制御することで、細胞や個体の性質を制御できる可能性がある (Fig. 8)。

4. の分子進化の解析により、タンパク質機能の変換が、5. の色制御機構解析により、カラーバリエーションの作成が、6. の光化学反応の解析により、活性化状態の寿命制御が、7. の情報伝達メカニズムの理解により、シグナル伝達自体の改変が、可能となる。将来的には、これら基礎研究を礎に、新しい光ツールを開発していきたい。

最後に、一言お願いしたい。薬学部生は、薬理学、臨床薬学など薬に直結したことを学ぶだけでなく、有機化学、物理化学、生化学など広く基礎的な学問を一通り学ぶ。このような背景は、薬学部出身の諸先輩方が広く基礎系の研究者として大成する道を開いてきた。薬学部が6年制となり、求められる薬学部像も変遷を遂げているが、広い知識と視野を持った薬学部生は、基礎的研究の分野で強く望まれていることは間違いない。是非とも、資源の乏しい国日本の屋台骨を支える基礎研究に、多くの薬学部生が参画してくれることを願ってやまない。

謝辞 ここで取り上げた研究成果は、参考文献中の共同研究者の貢献なしには得ることができませんでした。特に、北海道大学・加茂直樹教授 (現・松山大学)、名古屋工業大学・神取秀樹教授、テキ

サス大学・John L. Spudich 教授に深く感謝致します。

REFERENCES

- 1) Sudo Y., "CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology," 3rd ed., CRC Press, Boca Raton, 2012, pp. 1173–1193.
- 2) Suzuki D., Irieda H., Homma M., Kawagishi I., Sudo Y., *Sensors*, **10**, 4010–4039 (2010).
- 3) Sharma A. K., Spudich J. L., Doolittle W. F., *Trends Microbiol.*, **14**, 463–469 (2006).
- 4) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Sumi M., Kamo N., *Biophys. J.*, **80**, 916–922 (2001).
- 5) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Photochem. Photobiol.*, **74**, 489–494 (2001).
- 6) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Biophys. J.*, **83**, 427–432 (2002).
- 7) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *J. Photochem. Photobiol. B*, **67**, 171–176 (2002).
- 8) Sudo Y., Yamabi M., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Photochem. Photobiol.*, **78**, 511–516 (2003).
- 9) Sudo Y., Yamabi M., Kato S., Hasegawa C., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *J. Mol. Biol.*, **357**, 1274–1282 (2006).
- 10) Sudo Y., Furutani Y., Kandori H., Spudich J. L., *J. Biol. Chem.*, **281**, 34239–34245 (2006).
- 11) Sudo Y., Spudich J. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 16129–16134 (2006).

- 12) Luecke H., Schobert B., Lanyi J. K., Spudich E. N., Spudich J. L., *Science*, **293**, 1499–1503 (2001).
- 13) Bolhuis H., Palm P., Wende A., Falb M., Rampp M., Rodriguez-Valera F., Pfeiffer F., Oesterhelt D., *BMC Genomics*, **7**, 169 (2006).
- 14) Sudo Y., Ihara K., Kobayashi S., Suzuki D., Irieda H., Kikukawa T., Kandori H., Homma M., *J. Biol. Chem.*, **286**, 5967–5976 (2011).
- 15) Shimono K., Ikeura Y., Sudo Y., Iwamoto M., Kamo N., *Biochim. Biophys. Acta*, **1515**, 92–100 (2001).
- 16) Shimono K., Hayashi T., Ikeura Y., Sudo Y., Iwamoto M., Kamo N., *J. Biol. Chem.*, **278**, 23882–23889 (2003).
- 17) Kitajima-Ihara T., Furutani Y., Suzuki D., Ihara K., Kandori H., Homma M. Sudo Y., *J. Biol. Chem.*, **283**, 23533–23541 (2008).
- 18) Yagasaki J., Suzuki D., Ihara K., Inoue K., Kikukawa T., Sakai M., Fujii M., Homma M., Kandori H., Sudo Y., *Biochemistry*, **49**, 1183–1190 (2010).
- 19) Suzuki D., Furutani Y., Inoue K., Kikukawa T., Sakai M., Fujii M., Kandori H., Homma M., Sudo Y., *J. Mol. Biol.*, **392**, 48–62 (2009).
- 20) Sudo Y., Yuasa Y., Shibata J., Suzuki D., Homma M., *J. Biol. Chem.*, **286**, 11328–11336 (2011).
- 21) Polli D., Altoè P., Weingart O., Spillane K. M., Manzoni C., Brida D., Tomasello G., Orlandi G., Kukura P., Mathies R. A., Garavelli M., Cerullo G., *Nature*, **467**, 440–443 (2010).
- 22) Inoue K., Sudo Y., Homma M., Kandori H., *J. Phys. Chem. B*, **115**, 4500–4508 (2011).
- 23) Iwamoto M., Hasegawa C., Sudo Y., Shimono K., Araiso T., Kamo N., *Biochemistry*, **43**, 3195–3203 (2004).
- 24) Ikeura Y., Shimono K., Iwamoto M., Sudo Y., Kamo N., *Biophys. J.*, **86**, 3112–3120 (2004).
- 25) Iwamoto M., Sudo Y., Shimono K., Araiso T., Kamo N., *Biophys. J.*, **88**, 1215–1223 (2005).
- 26) Sudo Y., Furutani Y., Iwamoto M., Kamo N., Kandori H., *Biochemistry*, **47**, 2866–2874 (2008).
- 27) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Biochemistry*, **43**, 13748–13754 (2004).
- 28) Sudo Y., Okada A., Suzuki D., Inoue K., Irieda H., Sakai M., Fujii M., Furutani Y., Kandori H., Homma M., *Biochemistry*, **48**, 10136–10145 (2009).
- 29) Furutani Y., Sudo Y., Kamo N., Kandori H., *Biochemistry*, **42**, 4837–4842 (2003).
- 30) Sudo Y., Furutani Y., Shimono K., Kamo N., Kandori H., *Biochemistry*, **42**, 14166–14172 (2003).
- 31) Sudo Y., Furutani Y., Wada A., Ito M., Kamo N., Kandori H., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16036–16037 (2005).
- 32) Sudo Y., Furutani Y., Spudich J. L., Kandori H., *J. Biol. Chem.*, **282**, 15550–15558 (2007).
- 33) Ito M., Sudo Y., Furutani Y., Okitsu T., Wada A., Homma M., Spudich J. L. Kandori H., *Biochemistry*, **47**, 6208–6215 (2008).
- 34) Mizuno M., Sudo Y., Homma M., Mizutani Y., *Biochemistry*, **50**, 3170–3180 (2011).
- 35) Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Biochim. Biophys. Acta*, **1558**, 63–69 (2002).
- 36) Yoshida H., Sudo Y., Iwamoto M., Shimono K., Kamo N., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **3**, 537–542 (2004).
- 37) Sudo Y., Nishihori T., Iwamoto M., Shimono M., Kojima C. Kamo N., *Biophys. J.*, **95**, 753–760 (2008).
- 38) Sudo Y., Okuda H., Yamabi M., Fukuzaki Y., Mishima M., Kamo N., Kojima C., *Biochemistry*, **44**, 6144–6152 (2005).
- 39) Hayashi K., Sudo Y., Jee J., Mishima M., Hara H., Kamo N., Kojima C., *Biochemistry*, **46**, 14380–14390 (2007).
- 40) Wegener A. A., Klare J. P., Engelhard M., Steinhoff H. J., *EMBO J.*, **20**, 5312–5319 (2001).
- 41) Sudo Y., Kitade Y., Furutani Y., Kojima M., Kojima S., Homma M., Kandori H., *Biochemistry*, **48**, 11699–11705 (2009).
- 42) Suzuki D., Sudo Y., Furutani Y., Takahashi H., Homma M., Kandori H., *Biochemistry*, **47**, 12750–12759 (2008).
- 43) Irieda H., Reissig L., Kawanabe A., Homma M., Kandori H., Sudo Y., *Biochemistry*, **50**, 4912–4922 (2011).
- 44) Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A. M., Bamberg E., Hegemann P., *Science*, **296**, 2395–2398 (2002).
- 45) Zhang F., Aravanis A. M., Adamantidis A.,

de Lecea L., Deisseroth K., *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, 577–581 (2007).

46) Sudo Y., Irieda H., Homma M., Japanese Patent, 2010–181053 (2010).