

# 新規イオンチャネル型ロドプシン ChRmine の構造機能解析と

## 光遺伝学ツール開発

### Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine

東京大学 加藤英明

光遺伝学は特定の神経細胞の活動を「光」によって制御する革新的技術であり、今や神経科学において必須の手法となっている。光遺伝学では、特に光受容タンパク質として働く「チャネルロドプシン」がその技術の中核となっているが、このチャネルロドプシンを改良することで、新規の光遺伝学ツールが日々開発されている[1]。近年我々が自然界から発見した新規のチャネルロドプシンである ChRmine は、高いイオン電流、高い光感受性、長波長光によって活性化されるという、光遺伝学ツールとして非常に優れた性能を有しているだけでなく、機能はイオンチャネルであるにも関わらず、アミノ酸配列はイオンポンプ型ロドプシンと近いという興味深い特徴を有していた[2]。しかし ChRmine がなぜイオンポンプではなくイオンチャネルとして働くことができるのか、単なるイオンチャネルではなく優れた性質を持ったイオンチャネルとして働くことができるのかという理由は不明であった。今回我々は、ChRmine のクライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) 構造を 2.0 オングストロームという高分解能で決定することに成功した[3]。その結果、ChRmine は大域的にはポンプ型ロドプシンと良く似ている一方、細胞外ループ 1 番(ECL1)や膜貫通ヘリックス 2 番(TM2)など、局所的には従来のポンプ型、チャネル型に見られない構造的特徴を複数有しており、このことが ChRmine のユニークな分子機能に寄与しているということを見出すことができた。さらに我々は、得られた立体構造の知見を用いることで ChRmine の励起波長特性やキネティクス特性を改良した改変型 ChRmine である rsChRmine (red-shifted ChRmine)、hsChRmine (high-speed ChRmine)を開発し、特に rsChRmine を用いることで「3 色の可視光を利用して複数の神経細胞集団を同時に光操作・計測する」という、発展的な光遺伝学実験を世界に先駆けて実践することに成功した。これらの結果は、多様なチャネルロドプシンの分子機構に対する理解を深めたというだけでなく、新規ロドプシンの設計や創製に対する道標、そして神経科学分野へ強力な光遺伝学ツールを提供したという点で、今後神経科学や遺伝子治療の発展につながることを期待される。

#### 【参考文献】

- [1] Deisseroth K and Hegemann P. The form and function of channelrhodopsin. *Science* 357, eaan5544 (2017)
- [2] Marshel JH, Kim YS, Machado TA, Quirin S, Benson B, Kadmon J, Raja C, Chibukhchyan A, Ramakrishnan C, Inoue M, Shane JC, McKnight DJ, Yoshizawa S, Kato HE, Ganguli S, Deisseroth K. Cortical Layer-specific Critical Dynamics Triggering Perception. *Science* 365, eaaw5202 (2019)
- [3] Kishi KE, Kim YS, Fukuda M, Inoue M, Kusakizako T, Wang PY, Ramakrishnan C, Byrne EFX, Thadhani E, Paggi JM, Matsui TE, Yamashita K, Nagata T, Konno M, Quirin S, Lo M, Benster T, Uemura T, Liu K, Shibata M, Nomura N, Iwata S, Nureki O, Dror RO, Inoue K, Deisseroth K, Kato HE. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine. *Cell* 185, 672-689 (2022)