

感覚受容体の生物物理学と生物学

今井啓雄

京都大学霊長類研究所分子生理研究部門遺伝子情報分野

感覚受容体を対象とした生物物理学は古くから行われ、特に視覚系のロドプシンを中心とした生物物理学が先駆的な役割を果たしてきた。本分科会では

- (1) ロドプシンの分子機構
- (2) 色覚の分子機構
- (3) 味覚・嗅覚の分子機構

について、歴史的な背景と現在の理解、今後の展開について概説する。

(1) ロドプシンの分子機構

ロドプシンの発見は 1870 年代に報告されており、視紅と名付けられたように赤～ピンク色の色素は絶好の生物物理学の対象であった。生物物理学会の発足近辺の 1960 年代当時、分光学の対象として生体高分子が注目されていたが、網膜から取り出した時には赤い色を呈する物質が、光を当てるとみるみるうちにオレンジ色を経て白っぽくなる（退色することから、この物質が視覚の光受容に大きな役割を果たしていることが示唆されたためである。

その後、発色団レチナールのシス→トランス異性化の検出(1960年代)、低温分光法・レーザー分光法による退色中間体の同定(1960～80年代)、アミノ酸配列の決定(1983年)等を経て、暗状態(2000年)・中間体(2005年)の結晶構造解析に至るまで、Gタンパク質共役型受容体のトップランナーとして研究が進んできた。現在の理解としては光により 11 シス型からオールトランス型へと異性化したレチナールの構造変化がタンパク質部分構造変化を誘起し、Gタンパク質トランスデューシンの活性化に至る過程がほぼ原子レベルで解明されてきている。特に、生物物理学としてはタンパク質の構造変化に伴う色の変化(中間体の遷移)が広く興味を集め、生化学的・熱力学的な側面や ESR、NMR、FTIR などの様々な分光法のターゲットとして、部位特異的変異と組み合わせた研究が現在でも精力的に進められているので、その一端を紹介したい。

今後は、このような知見を類縁のタンパク質(バクテリオロドプシン、色覚光受容タンパク質、その他の GPCR)にどのように応用していくかが課題になってきている。特に、ロドプシンは熱的には比較的安定なタンパク質であり、網膜中の含有量や培養細胞を用いた発現量も他のタンパク質に比べて多いことが研究が進んだ原因であった。

今後はこのようなモデルタンパク質ではわからないが生物学的に意義深い(例えば色覚などの非線形情報処理や、ロドプシンの部位特異的変異による網膜変性症などの病気との相関など)事柄について精力的な研究者の参入が望まれている。

(2) 色覚の分子機構

ロドプシンについて説明したあとで色覚といっても「同じロドプシンじゃないか」という反応があるかもしれない。ご指摘の通り、タンパク質としてはかなり類似性が高いが、(1) 吸収波長が異なる (2) 熱安定性が異なるという二つの大きな違いがある。特に、後者は研究対象としては難点で、ロドプシンを用いた研究の何倍もの労力をかけないと「色覚の分子機構」の研究ができないのは事実である。しかし、私を含めた多くの日本の研究者が「日本発の生物物理学」を目指して色覚光受容タンパク質の生物物理学的研究を行い、一般的な「ロドプシン」との相違点・類似点を見いだしてきたので紹介したい。

色覚の分子機構がわかってくると、その生物学的な意義をシステムとして追求したくなるのが人情である。そこで私自身は「ヒトの色覚」研究のモデル動物としてマウスやショウジョウバエでは不可能なことを目指して、モデルサル（サルの）の確立を現所属の「霊長類研究所」で行っている。なぜ、生物物理学会会員がサル山(犬山)に研究室を立ち上げたのかという理由をわかっていただくには、生物物理学を基礎にして生物学を発展させる野望を理解していただくことが必要であるので、ノックインマウスを含めたモデル生物の重要性と生物物理学との連関についてお話ししたい。

(3) 味覚・嗅覚の分子機構

視覚の研究はかなり進んでいるが、他の感覚受容体についてはゲノム解読前後に多くの受容体が発見され、分子レベルの研究はこれからの部分が多い。分子生物学という強力なツールを手に入れた我々生物物理学者は、急速にこれらの分子についても理解を進めてゆくであろう。本分科会では様々な受容体研究の現状について概説し、今後の発展の可能性について議論していきたい。特に、我々の研究室では生物の生存に関わる「食」の基盤となる味覚受容体の研究を進めている。ヒトの進化過程や環境応答について、サルをモデルとして受容体分子レベル、遺伝子・ゲノムレベルを基盤とした研究を展開することにより、生物物理学の基盤の上にヒトを含めた生物の感覚を理解することができると信じている。その際、逆説的になるが生物物理という枠にとらわれることなく、広く生物学的・物理学的な視点を参加者の皆さんには持ち続けてもらいたい。

参考文献

- 吉澤 透 (2010) "ロドプシンの低温スペクトル, その夜明け", 生物物理 50, 064-065.
K. Katayama, Y. Furutani, H. Imai, H. Kandori. (2010) An FTIR Study of Monkey Green- and Red-Sensitive Visual Pigments. *Angewandte Chemie* 49, 891-894.
N. Suzuki, T. Sugawara, A. Matsui, Y. Go, H. Hirai, and H. Imai. (2010) Identification of non-taster Japanese macaques for a specific bitter taste. *Primates* in press.