

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 9 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 近藤 寛子

所属機関名・部局名・職名： 北見工業大学・工学部・准教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

電位センサータンパク質群の動作機構の解明に向けた計算科学アプローチ

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：中川 敦史 （研究室名： 超分子構造解析学研究室 ）

(5) 研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

生体の電気信号は細胞内外の電位差によって作り出され、神経伝達や心臓の拍動などに使われている。本研究では、一般的な電位依存性イオンチャネルと同様の電位センサーを持ちながら、新規機能を併せ持つ電位依存性ホスファターゼ VSP と電位依存性プロトンチャネル VSOP の2つの蛋白質を対象とした。電位依存性ホスファターゼ (VSP) は、膜貫通電位センサー領域 (VSD) と細胞質酵素領域 (CCR) で構成され、細胞膜の脱分極に伴い、細胞膜中のホスホイノシチド (PIPs) を脱リン酸化する。VSP は3種類の PIPs (PI(4,5)P₂, PI(3,4)P₂, および PIP₃) に対して脱リン酸化活性を示すが、脱リン酸化機構の詳細は未解明である。本研究では、活性化状態における CCR の動態を解明することを目的として、分子動力学 (MD) シミュレーションによる解析を行った。カタユウレイボヤ由来 VSP (Ci-VSP) のモデリング構造を脂質二重膜にそれぞれ配置し、初速度を変えて 100 ns のシミュレーションを複数回実施した。結果として、CCR が脂質膜に近接した状態を維持するトラジェクトリと、CCR が脂質膜から離脱するトラジェクトリの2種類が確認された。両トラジェクトリ群の間で、アルギニンおよびリシン残基と脂質膜分子の相互作用に有意な違いが認められた。VSP には複数の活性化段階が存在する可能性が示唆されている。本研究結果は、これらのアミノ酸残基が CCR の脂質膜近接状態、ひいては活性化状態の維持に関与している可能性を示唆する。もう一つの解析対象である電位依存性プロトンチャネル (Hv1) は、細胞膜の脱分極に応答して活性化し、プロトンを細胞外へ透過させる。Hv1 によるプロトン電流は、ATP 結合により増加することが報告されているが、ATP の結合部位の未解明である。そこで、本研究では、Hv1 における ATP の結合部位を同定するとともに、ATP 結合が Hv1 の活性化に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、MD シミュレーションを行った。Hv1 の全長立体構造は未解明のため、本研究では、AlphaFold3 を用いて Hv1-ATP の複合体構造の予測を行った。この際、Hv1 は2分子 (2量体)、ATP は6分子とした。得られた予測構造を脂質二重膜に配置した。この系に対して、さらに溶媒中に ATP を分布させた系、ATP を除いた系を作成し、それぞれ 100 ns のシミュレーションを実施した。全ての MD シミュレーションにおいて、入力構造の作成には CHARMM-GUI を、シミュレーションの実行には GROMACS を用いた。Hv1 における ATP 結合部位を同定するため、各 ATP と Hv1 の間の相互作用を解析した。その結果、S4 ヘリックス中のアルギニン残基とその周辺残基との相互作用が見られた。相互作用の時間変化の結果からは、アルギニン残基が ATP との結合の中心的な役割を担い、周辺残基がその結合を安定化させることが示唆された。