Press Release
プレスリリース

2026 年 11 月 17 日
国立大学法人神戸大学
公益財団法人高輝度光科学研究センター
国立大学法人東北大学

がん関連タンパク質 RAS の「自己 OFF」経路を可視化

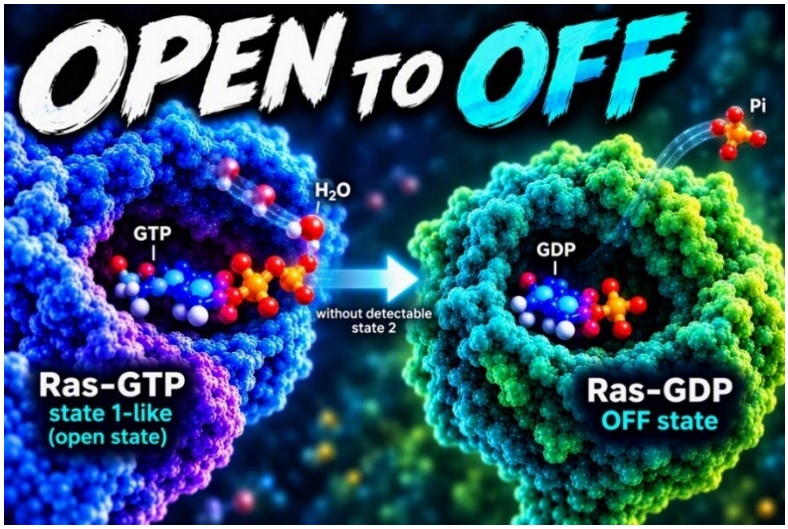
従来必須と考えられていた「閉じた構造」を経ずに GTP を分解

神戸大学大学院医学研究科（当時）の島扶美教授（現：2026 年 4 月より兵庫県赤十字血液センター・所長）、高輝度光科学研究センターの河村高志研究員、熊坂崇主席研究員（現：2026 年 4 月より東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター・教授）、理化学研究所生命医科学研究センターの本間光貴チームディレクター、神戸大学大学院理学研究科の田村厚夫准教授、東北大学多元物質科学研究所の南後恵理子教授などの共同研究グループは、がんの発生・進展に深く関わる RAS タンパク質が、自ら活性を下げる「GTP 加水分解」の過程を、光で反応を開始できる GTP と最先端の結晶構造解析・NMR を組み合わせ、ミリ秒から数十時間にわたって追跡しました。

RAS は、GTP が結合すると「ON」、GTP を GDP へ分解すると「OFF」になる分子スイッチです。従来は、RAS が反応部位を閉じた state 2 という構造になり、反応に使う水分子が所定の位置に固定されることが、GTP 分解に必要だと考えられてきました。

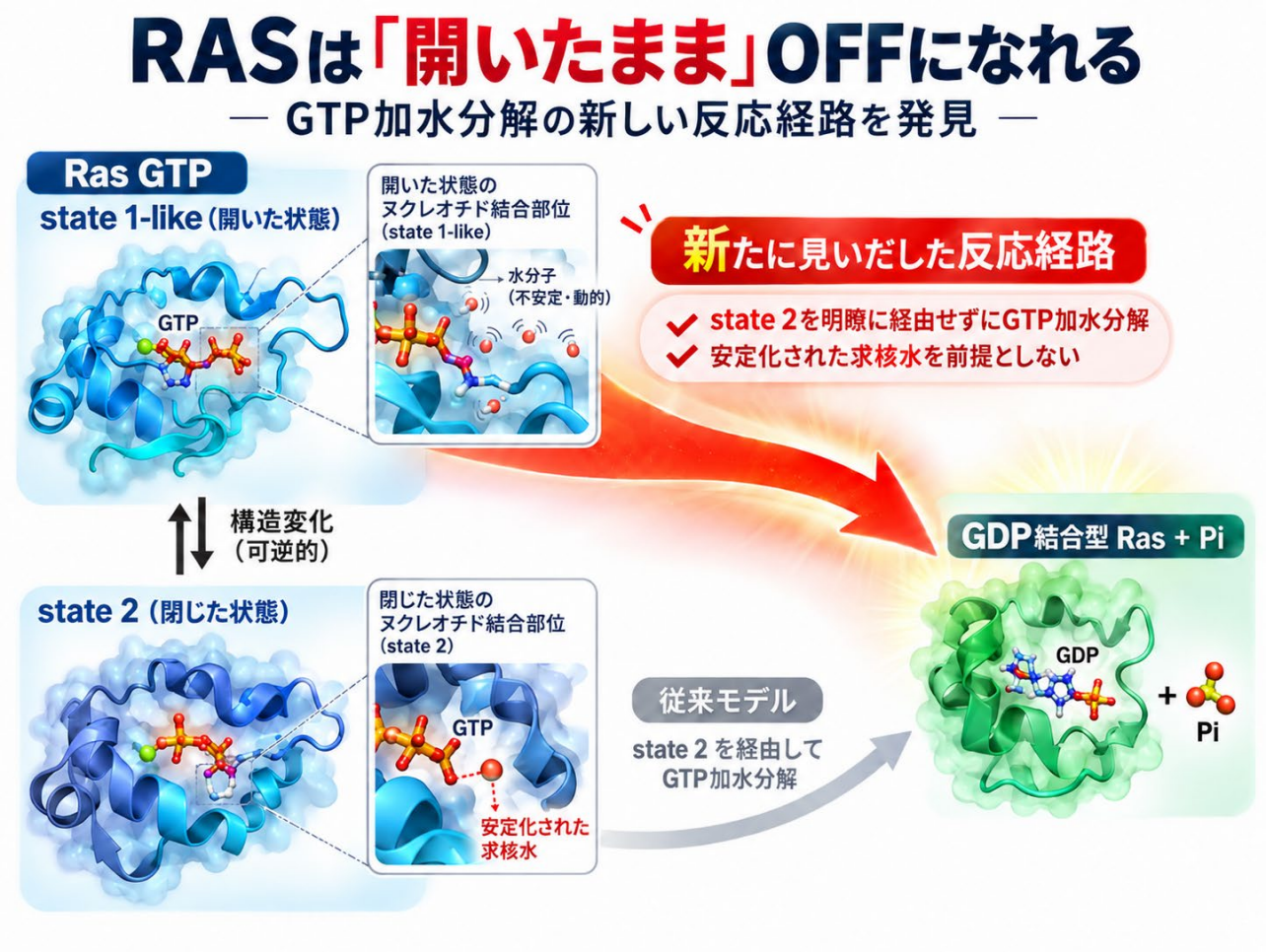
今回の研究では、RAS がより開いた state 1 の特徴を保ったまま、state 2 を経た形跡を検出することなく GDP へ移行できることを示しました。この成果は、RAS が自ら OFF になる仕組みの理解を広げるものです。G12V や G13D など一部のがん関連 RAS 変異は state 1 を好むことが知られており、将来、RAS の自己不活性化を利用した創薬を考えるうえで新たな構造的手がかりになることが期待されます。

本研究成果は 2026 年 11 月 18 日 19 時（日本時間）に『Nature Communications』に掲載される予定です。



RAS が「開いた状態」のまま OFF へ移行する新たな反応経路の模式図
（研究グループ作成）

ポイント



（研究グループ作成）

✓ RAS を「ON」から「OFF」へ戻す GTP 加水分解を、光で一斉に開始し、15 ミリ秒から 28 時間まで異なる時間帯で構造変化を追跡しました。

✓ 従来、反応に必須と考えられてきた「閉じた state 2」を検出しないまま、開いた state 1-like 構造から GDP 結合型へ進む経路を捉えました。

✓ state 1 を好む G12V・G13D などのがん関連 RAS 変異について、「RAS 自身の OFF 反応を促す」という将来の創薬コンセプトを考える構造的基盤になります。

研究の背景

RAS は、細胞の増殖や生存を調節する重要なタンパク質で、いわば細胞内の「スイッチ」です。GTP という分子が結合しているときは ON の状態となり、細胞増殖に関わるシグナルを伝えます。一方、RAS 自身が GTP の末端のリン酸を切り離して GDP に変えると、スイッチは OFF になります。この反応を「GTP 加水分解」と呼びます。

KRAS、NRAS、HRAS などの RAS 遺伝子の異常は、膵がん、大腸がん、肺がん、悪性黒色腫など多くのがんでみられます。とくに G12D、G12V、G13D などの変異では、RAS が GTP を分解する力が低下し、外部から OFF にする仕組みにも抵抗するため、増殖シグナルが出続けやすくなります。

これまでの代表的なモデルでは、RAS が GTP を分解するには、反応部位が「state 2」と呼ばれる閉じた形になり、GTP を切るための水分子が γ リン酸の近くに正確に配置される必要があると考えられてきました。これに対し「state 1」は、反応部位がより開いた形で、触媒反応には不向きと考えられてきました。

しかし、RAS は非常に柔軟に形を変えるため、実際の GTP 分解が必ず state 2 だけから起こるのかは、十分に分かっていませんでした。さらに、GTP 加水分解そのものは遅いため、反応の始まりから終わりまでを同じ系で時間を追って観察することも大きな技術的課題でした。

研究の内容

1. 光を「スタートボタン」にして RAS の反応を一斉に開始

研究グループは、通常は反応しないように保護基（ケージ）を付け、紫外光を当てると天然の GTP に戻る「NPE-caged GTP」を RAS に結合させました。これは、光を当てた瞬間を反応のスタート時点としてそろえられる仕組みです。

2. ミリ秒から数十時間まで、異なる技術を組み合わせて追跡

反応直後の 15 ミリ秒は X 線自由電子レーザー施設 SACLA を用いた時間分解シリアルフェムト秒結晶構造解析（TR-SFX）で観察し、その後の 15 分、2.5 時間、5 時間、10 時間、20 時間、28 時間などは大型放射光施設 SPring-8（BL41XU）を用いたシリアル結晶構造解析（SSX）で追跡しました。さらに、固体 NMR と溶液 NMR を組み合わせ、結晶中でも GTP 分解が進んでいることや、反応速度・タンパク質全体の変化を確認しました。

3.「閉じた state 2」に移らないまま GDP へ

光でケージを外すと、RAS は天然 GTP を結合した状態になります。ところが、反応開始後 15 ミリ秒でも 15 分後でも、RAS は state 1-like の開いた特徴を保っていました。state 2 で見られる Thr35 と Mg^{2+}の配位、反応に適した Gln61 の配置、安定化された求核水などの一連の特徴は検出されませんでした。

その後、時間とともに GTP の γ リン酸に対応する電子密度が減少し、最終的に 28 時間後には GDP 結合型の RAS が観察されました。つまり、少なくとも本研究の結晶条件では、RAS は「state 2 をはっきり経由した証拠がないまま」、state 1-like の状態から GTP を分解して GDP へ移行できることが示されました。

4.「水を固定しておく必要はない」可能性

今回の構造では、従来の state 2 で想定されるような、反応前から一定位置に固定された求核水は観察されませんでした。ただし、これは水分子が反応に関与しないことを意味しません。水分子が出入りしながら一時的に反応に参加するなど、より動的な仕組みで GTP 加水分解が進む可能性があります。今回の成果は、新しい化学反応そのものを提案するというより、「反応前に水を厳密に固定し閉じた state 2 が絶対条件ではない」ことを示唆するものです。

今後の展開

今回の研究は、RAS が自ら GTP を分解して OFF になる際に、従来想定されてきた一つの「正しい閉じ方」だけが唯一の道ではない可能性を示しました。RAS の state 1 はより開いた構造をもち、しかも今回の条件では GTP 分解能を保っていました。

がん関連変異の G12V や G13D は state 1 を好むことが知られています。将来的には、state 1 の構造や分子の揺らぎを利用し、GTP の反応性を高めたり、水分子が一時的に反応しやすい環境をつくったりする低分子化合物によって、RAS 自身の「自己 OFF」を促すという考え方につながる可能性があります。

用語解説

RAS：細胞の増殖や生存に関わる信号を切り替える小型 GTP 結合タンパク質。GTP 結合型が主に ON、GDP 結合型が OFF として働きます。

GTP／GDP：細胞内で使われるヌクレオチド。RAS は GTP の末端リン酸を切り離して GDP に変えることで、自身の活性を下げます。

GTP 加水分解：水を使って GTP の末端リン酸を切り離し、GDP とリン酸にする反応。RAS にとって「自己 OFF」に相当します。

state 1／state 2：GTP を結合した RAS がとる代表的な構造状態。state 1 は比較的開いた構造、state 2 はより閉じた構造で、従来は state 2 が GTP 分解に適した状態と考えられてきました。

caged GTP：光を当てるまで分解しにくいよう保護基を付けた GTP。光照射を反応開始の「スタートボタン」として使えます。

TR-SFX／SSX：多数の微小結晶に X 線を当てて構造を解析する手法。TR-SFX は XFEL の超短パルスを利用して非常に速い変化を捉え、SSX は放射光を用いて幅広い時間帯の構造を調べます。

NMR：核磁気共鳴法。分子中の原子核が示す信号を利用し、反応速度や分子の状態変化を調べる方法です。

謝辞

本研究は、JSPS 科研費、兵庫県科学技術振興財団、神戸大学関連研究支援、JASRI の SACLA・SPring-8 利用課題、AMED BINDS、JST KSAC Gap Fund、大阪大学蛋白質研究所共同研究などの支援を受けて実施されました。

論文情報

・タイトル

“GTP Hydrolysis by Ras Proceeds without a Stabilized Nucleophilic Water Molecule”

・DOI

10.1038/s41467-026-79248-4

・掲載誌

Nature Communications

・掲載日

2026 年 11 月 19 日（予定）

・著者

Takashi Kawamura, Wakako Fujimoto-Sakisaka, Yoshiteru Makino, Shigeyuki Matsumoto, Tatsuya Ohyama, Yoko Yoshikawa, Chiduru Watanabe, Fangjia Luo, Taisuke Horikawa, Yuto Nagoshi, Kyohei Soga, Tomoyuki Tanaka, Rie Tanaka, Shigeki Owada, Kensuke Tono, Kazuya Hasegawa, Hitomi Yuki, Morihito Okada, Ryosuke Matsubara, Atsuo Tamura, Teruki Honma, Shigeki Kiyonaka, So Iwata, Eriko Nango, Takashi Kumasaka, Fumi Shima

問い合わせ先

＜　研究について　＞

■神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科、大学院医学系研究科
　客員・名誉教授　島　扶美　　E-mail：sfumi@med.kobe-u.ac.jp

■東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター
　教授　熊坂 崇　　E-mail: takashi.kumasaka.b2@tohoku.ac.jp

＜　報道担当　＞

■神戸大学企画部広報課
　TEL：078-803-5106　　E-mail：ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp

■公益財団法人高輝度光科学研究センター・利用推進部 普及情報課
　TEL：0791-58-2785　　E-mail：kouhou@spring8.or.jp

■東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター
　TEL：022-752-2331　　E-mail：sris@grp.tohoku.ac.jp

■兵庫県赤十字血液センター・企画係
　TEL：078-222-5011　　E-mail：s-makino@hyogo.bc.jrc.or.jp