

【生物系（生物学）】

膜輸送体による基質認識・輸送調節機構の構造基盤の解明

ぬれき おさむ
濡木 理

(東京大学・医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

輸送体膜蛋白質は、金属イオン、糖、代謝産物、薬剤などの細胞内への取込みおよび細胞外への排出を厳密に制御し、細胞内の環境を適切に保っている。本研究では、マグネシウム輸送体、鉄輸送体および重金属輸送体などの金属イオン輸送体、温度感受性陽イオンチャネル、糖輸送体、多剤排出輸送体に関して、(1) X線結晶構造解析による構造的基盤の解明、(2) 分子動力学(MD)シミュレーションによる動的側面の解明、(3) *in vivo/vitro*における機能解析による実験的な検証の3つの手法を協奏的に駆使し、(A) その機能本体である輸送の機構、(B) 輸送基質の選択機構、(C) 輸送の制御機構の3点に着目し、膜輸送体が生命活動を維持するメカニズムを解明する。本研究では、様々な種類の基質に特異的な膜輸送体の作動機構を比較・統合することにより、膜輸送の本質的なメカニズムを明らかにすることを特徴とする。近年アクアポリンやカリウムチャネルの構造機能研究に対しノーベル賞が授与されて以来、膜輸送体の研究はますます盛んになっている。本研究では上記の3つの手法を軸に、(A)~(C)の未解明の問題を世界に先駆けて明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

細胞膜は細胞の内外の境界を決め細胞質を外部環境と異なる状態で維持し、細胞の生存にとって不可欠な役割を果たす。物質を生体内外に輸送することでこの異なる環境を作り出しているのが、膜に埋め込まれた輸送体蛋白質である。したがって膜輸送体の構造機能研究は、生命維持の基本的なメカニズムを明らかにする。また輸送体蛋白質は、心疾患、腎疾患、脳神経疾患、消化器系疾患など様々な疾病に関連するだけでなく、直接的な原因となっているケースも多い。そのため、本研究の成果は、科学的に意義が大きいだけでなく、立体構造に基づいた創薬設計など医療応用を通じた一般社会への還元が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ “Crystal structure of the MgtE Mg²⁺ transporter” M. Hattori, Y. Tanaka, S. Fukai, R. Ishitani, O. Nureki *Nature* **448**, 1072-1075 (2007).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,900,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.x-ray.bio.titech.ac.jp/>