

## 平成17年度学術創成研究費中間評価結果

研究課題名	神経および血管細胞可塑性研究を基盤とした膜貫通型受容体立体構造解析システムの創成	研究代表者名	祖父江 憲治
-------	--	--------	--------

### 1 研究を推進する必要性について

推薦の趣旨に照らし、採択時以降の関連研究分野の学術動向を踏まえた上で引き続き研究を推進する必要性は高いか

- ア．高い
- イ．やや高い
- ウ．やや低い
- エ．低い

コメント：GPCRの三次構造はロドプシンを除いて未だいずれも解明されておらず、またGPCRは創薬の重要な標的蛋白質である事を考えると、本研究課題は採択時と変わらず、重要な課題であり、研究を推進する必要性は高い。

### 2 研究の進捗状況について

#### (1) 当初の研究目的に沿って、着実に研究が進展しているか

- ア．予定以上に進展している
- イ．概ね予定どおり進展している
- ウ．やや遅れている
- エ．遅れている

コメント：本研究課題において重要な問題は十分な精製蛋白質を日常的に準備することであり、多くの労力のもとにドーパミンD1受容体に関しては大量精製が進展しつつある。また生物学的に重要な働きをする事を明らかにしたLPA受容体LPA1も精製の可能性が出てきている。一方二次元結晶レベルのクラスター受容体は質の点で尚問題があり、10Åより高い解析が可能かは疑問なところが大きい。蛋白質を大量発現・精製することは当グループの最も得意とするところであり、上記の問題点を踏まえ、体系的・効率的にGPCRを発現・精製する方法を早期に確立する必要がある。

#### (2) 今後の研究推進上、問題となる点はないか

- ア．研究経費
- イ．設備
- ウ．組織
- エ．その他

コメント：設備に関しては本研究は超低温極高圧電子顕微鏡を用いる藤吉博士との共同研究をもとに、大型設備を駆使して行う装置依存型研究である。この点に関しては藤吉博士の参加が予定されているが、この共同研究の為には質の高いGPCR蛋白質の大量精製が前提であり、項目4で述べるように藤吉博士の構造解析の専門的知識に基づく要求に応える研究を進める事が必要不可欠である。

### 3 これまでの研究成果について

当初の研究目的に照らして、現時点で期待された成果をあげているか (又はあげつつあるか)

- ア．期待以上の成果をあげている
- イ．概ね期待された成果をあげている
- ウ．期待された成果をあげつつある
- エ．期待された成果はあがっていない

コメント：構造解析の点から言うと過去2年間の研究は対象とする GPCR の選択に多くの時間が使われ、最近ようやくドーパミン D1 受容体の大量精製の目途がついてきたところである。一方 LPA1 受容体は生物学的な研究の進展によって、その構造解析の解明が極めて興味あることが示されている。従って、対象とする GPCR を、これまでの実績によって D1 と LPA1 受容体に絞り込み、構造解析のための試料調整に専念する事の必要性が強調される。

### 4 研究組織について

研究者相互に有機的に連携が保たれ、活発な研究活動が展開される研究組織となっているか

- ア．有機的に連携が保たれている
- イ．あまり有機的に連携が保たれていない
- ウ．その他

コメント：膜蛋白質の構造解析は極めて困難であり、装置依存型研究の認識のもとに試料の質と量に対する要求仕様の議論、構造解析の可能性の評価が研究代表者と構造解析の共同研究者の間に十分になされ、継続的なフィードバックを持った共同研究体制が必要不可欠である。従って、藤吉博士のグループとの日常的な交流を推進し、研究者の派遣を含め人事的な交流が強く進められ、この方向での研究の連携が検討されるべきである。

### 5 研究経費の使用状況について

研究経費は効率的・効果的に使用されているか

- ア．効率的・効果的に使用されている
- イ．あまり効率的・効果的に使用されていない
- ウ．その他

コメント：非常に労力のいる膜蛋白質の精製と純度と機能の検定等、本研究に沿った経費の使用が行われている。

[ 研究課題の総合的な評価 ]

区分	評価基準	チェック欄
A +	研究の更なる発展が期待でき、より一層の推進を期待する	
A	順調に研究成果を上げつつあり、現行のまま推進すればよい	
B	概ね順調に研究が進んでいるが、今後一層の努力が必要である	
C	現状において研究成果が期待できず、研究経費の減額又は研究の中止が適当である	

[ 総合的な評価についてのコメント ]

コメント： 以下の問題点が今後の約3年間の研究遂行の上で特に強調される。

- 1 . これまでの実績によって研究対象とする GPCR の絞り込み
- 2 . 十分な量の質的に高いクラスター蛋白の早期の準備
- 3 . 構造解析を行う共同研究者との密接な連携、更には構造解析に必要なより専門的な知識と試料調整の改良に向けてのフィードバックを持った研究体制の確立