

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	19002013	研究期間	平成19年度～平成23年度
研究課題名	イオン輸送体の構造生物学		
研究代表者名 (所属・職)	豊島 近（東京大学・分子細胞生物学研究所・教授）		

【平成22年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
○	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
（評価意見）		
<p>筋小胞体Ca²⁺-ATPaseの構造解析では、Ca²⁺が結合していないリン酸化状態であるE2P基底状態の結晶解析に成功し、さらにCa²⁺を強く結合することのできるE1状態の結晶解析も成功しつつある。これによって、Ca²⁺-ATPaseのポンプ機能は、その素過程のほぼ全てについて原子レベルの構造に基づく理解が可能になった。</p> <p>NaK-ATPaseについても高分解能の結晶解析に成功しており、サブユニットの構造モデル、および強心剤ウロバインの結合まで明らかにし、大きな反響を呼んでいる。</p> <p>細菌の重金属イオンポンプの構造解析も有望な展開を示しており、プロトン輸送ピロフォスファターゼの構造決定も直近の視野に入っている。さらに、溶媒のコントラストを系統的に変化させて膜タンパク質周辺のリン脂質二重相の構造を解析する革新的技術を開発している。</p> <p>以上のどれをとっても、真に卓越した研究成果であると評価できる。</p>		

【平成24年度 検証結果】

検証結果	筋小胞体Ca ²⁺ -ATPaseの構造解析では、反応サイクルを構成する中間体のみならず、阻害剤複合体などの一連の結晶構造解析を行い、反応サイクルの過程で起こるダイナミックな膜貫通ヘリックスやドメインの動きを捉えることに成功した。このことにより、ATPによって駆動されるCa ²⁺ ポンプの仕組みが解き明かされ、既にいくつかの教科書にも取り上げられている。また、イオン輸送膜蛋白質の働きを理解する上で重要な脂質二重膜の構造を、結晶構造解析によって決定する方法を考案し、その構造決定に初めて成功した。その結果、リン脂質が蛋白質と一体になって動くことによって、働きに関わっていることが判明した。新しい結晶構造解析法の開発と、それがもたらしたこの知見は注目を集めている。全体として卓越した研究が推進された。
A+	