

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	20228001	研究期間	平成20年度～平成24年度
研究課題名	脂質輸送に関与するABC蛋白質の生理的基質と機能の解明	研究代表者 (所属・職)	植田 和光（京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授）

【平成23年度 研究進捗評価結果】

評価	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
(意見等)	
<p>ヒト染色体には、50近くの遺伝子があり、多くは脂溶性物質の輸送に関わると予想されるABC蛋白質は、疾病に関係する重要な生理機能をもつ。本研究はヒト・マウスのABC蛋白質を大量精製し、結晶構造解析・阻害剤の機作などから、生理的基質の同定と生理的役割の解明を目指すものである。これまでに60種以上の発現系を確立し、特にABCA1については、核内転写因子LXRβが直接結合して機能・安定性をも制御することを発見し、HDL形成過程の1分子観察に成功するなど順調に成果を公表している。阻害剤や結晶解析も困難を克服しつつ進んでいる。抗体による解析も含め、当初目標の様々なABC蛋白質の生理的役割が研究終了時に明らかにされることが期待できる。</p>	

【平成25年度 検証結果】

検証結果	細胞膜においてコレステロールなどの脂質輸送に関わり、その異常が疾病と関係しているABC蛋白質の輸送基質の同定、輸送機構の解明、制御機構の解明を目的とし、善玉コレステロール(HDL)形成に関わるABCA1について、特異的に発現する細胞や精製蛋白質を用いた解析、全反射蛍光顕微鏡による1分子イメージング、結晶構造解析を実施している。
A-	<p>血中脂質受容体のapoA-1を含むHDLの形成機構の解明、ABCA1の核内転写制御因子による翻訳後制御機構の解明、紅藻由来のABC蛋白質の結晶構造解析など研究進捗評価結果にも記載された大きな成果を得ている。研究進捗評価結果の成果が目立つため、その後の展開は期待どおりとは言い難いが、細胞外ドメインの構造変化とapoA-1との相互作用、阻害剤の探索での成功や作用におけるABCA4(MDR3)との共通性の検証など着実な成果を得ており、概ね順調に進展している。</p>