

【生物系（生物学）】

アクチンフィラメントの構造と動態：特にカルシウム調節のメカニズムの解明

まえだ ゆういちろう
前田 雄一郎

(名古屋大学・大学院理学研究科・教授)

【研究の概要等】

骨格筋および心筋のアクチンフィラメント複合体はアクチン、トロポミオシン、トロポニンより構成され、筋収縮と同時にその制御（調節）を担う。細胞内カルシウムイオン濃度の一過的上昇によって、トロポニンがカルシウムを結合し、この情報がトロポミオシンを介してアクチンフィラメント全体に伝搬することによって筋収縮が開始される（筋収縮のカルシウム調節）。私たちはこれまでに構成蛋白質トロポニンとトロポミオシンの結晶構造を世界で初めて解明した。本研究ではさらにアクチンフィラメント複合体全体の原子構造を解明する。さらに、その構造の動態を理解することによってカルシウム調節のメカニズムを解明することをめざす。本研究の特徴は、全分子量 1M に近い大きな線形複合体の原子構造解明に挑戦すること、さらに原子構造から構造動態の解明へ、構造動態からメカニズムへの解明へと新しい研究方法の開発を実行する点にある。特に心筋症を引き起こすトロポニン変異に着目し、その動態異常と機能変調の因果関係を理解することによりカルシウム調節のメカニズムを解明する。

【当該研究から期待される成果】

(1) 大きな複合体を構築する技術の開発：アクチンフィラメント複合体の原子構造を解明するために長さの揃ったミニフィラメントを人工的に構築する。これは“生命を識るために生命を作る” 初歩的な試みと言える。(2) 長く伸びた蛋白質複合体構造解析手法の開発：構造生物学的研究での空白分野を解消する。(3) 構造動態研究手法の開発：私たちは蛋白質の構造動態について多くを知らない。本研究では構造動態の理解のために何を計測するか、構造動態の理解を基にどのようにメカニズムを解明するかなど研究方法を開発する。(4) 蛋白質の変異に起因する疾患を蛋白質の構造動態と関連づけて理解しようとする点が新しくこれは構造動態に基づく創薬戦略の基礎となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda S, Yamashita A, Maeda K & Maéda Y. (2003) “Crystal structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca^{2+} -saturated form.” *Nature (London)*, **424**: 35-41.
- Narita A, Takeda S, Yamashita A and Maéda Y, (2006) “Structural basis of actin filament capping at the barbed-end: a cryo-electron microscopy study”, *EMBO J.* **25**:5626-33.
- Oda T, Iwasa M, Aihara T, Maéda Y, Narita A (2008) “The nature of the G- to F-actin transition”, *submitted*.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

158,200,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

なし