

平成24年度 科学研究費助成事業（特別推進研究）  
研究進捗評価 現地調査報告書

研究課題名	薬剤開発を視野に入れた膜輸送体の構造研究
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）

【評価コメント】

本研究は、研究代表者が筋小胞体Ca<sup>2+</sup>-ATPaseの研究によって培った経験を活かして、筋小胞体Ca<sup>2+</sup>-ATPaseを初めとするイオンポンプの構造機能の研究に取り組むものである。

研究開始から一年ほどであるが、既にいくつかの進展も出てきている。高等動物培養細胞による組換え蛋白質の大量発現系を構築できたことは、一連の研究を精力的に推進する上で強力な基盤が確立されたと評価できる。

筋小胞体Ca<sup>2+</sup>-ATPaseの中間状態の構造解析では、予期せぬMg<sup>2+</sup>の存在とsarcolipinと考えられる膜貫通ヘリックス構造が見出された。これらの発見に基づくカルシウムポンプの調節機構の研究が進行している。見つかった膜貫通ヘリックス構造は心筋症と深く関わるため、薬剤開発に向けた企業との共同研究も始まっている。また、脂質2重膜の構造を決定する新しい方法を考案して、蛋白質の構造変化に協調して膜も構造を変化させるという発見をした。新しいコンセプトを提案する論文が期待できる。

Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseの反応中間体の構造決定では、目標としている中間体の結晶が得られ、分解能も7Åから3.5Åと順調に向上している。H<sup>+</sup>-PPaseの高分解能構造解析では、蛋白質単体のみならず阻害剤との複合体、基質アナログとの複合体、生成物であるPiとの複合体の高分解能の構造解析に成功して、基質の加水分解によって誘起される構造変化がプロトンポンプを制御する仕組みを明らかにしている。ポンプ機構の研究で新たな展開を切り開くと期待できる。

以上、本研究の成果を薬剤開発に応用する研究事例も出てきており、また高等動物培養細胞による蛋白質の大量発現系も薬剤開発に極めて有用な技術であり、積極的に普及に務めることを期待する。一直線に進む研究ではないが、全体として極めて順調に進んでいると評価する。