

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

| | | | |
|-------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 課題番号 | 15H05775 | 研究期間 | 平成27(2015)年度 ～令和元(2019)年度 |
| 研究課題名 | チャンネルを中心とした構造生理学的研究 | 研究代表者 (所属・職) (令和2年3月現在) | 藤吉 好則 (東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授) |

【平成30(2018)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 |
| A- | 当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である |
| 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)

本研究は、研究代表者が Adhennel と呼ぶ生理的に重要な6種類の膜タンパク質に対して高分解能構造解析を行うことによって、構造と生理機能を明らかにし、構造生理学という分野を切り拓こうとする意欲的な研究である。

研究対象としている6種類の膜タンパク質のうち4種類は、 $H^+K^+-ATPase$ の阻害剤結合状態についての X 線による高分解能構造解析や、イネキシンの単粒子解析など、世界をリードする成果を上げるとともに、水チャンネルやクロードインについても着実な成果を上げている。また、水チャンネルの阻害剤複合体の解析から、Drug Rescuing という新しい視点での創薬応用を提案したことも特筆される。

一方、 Na^+ チャンネル及びアセチルコリン受容体の解析は必ずしも順調とは言えない。しかし、試料調整方法や装置上の問題など、原因が明確であることから、これらの問題を解決することによって、今後の進展と更なる成果を期待する。

【令和2(2020)年度 検証結果】

| | |
|------|--|
| 検証結果 | 当初目標に対し、期待どおりの成果があった。 |
| A | 当初計画どおりに、膜タンパク質の構造生理学を総合的に進め、 $H^+K^+-ATPase$ と二種の阻害剤との複合体の構造解析、プロトンを通さない AQP4 とその阻害剤との複合体の構造解析、エンドセリンの構造解析を行い、ギャップ結合チャンネルの gating 機構、イオン透過を制御する電位感受性 Na^+ チャンネルの gating 機構に関するモデルを提案した。得られた結果はそれぞれの膜タンパク質の機能を理解する上で極めて重要である。ナノディスクもクライオ電子顕微鏡による構造解析に取り入れられ、新たな gating 機構の提唱につながっている。今後、アセチルコリン受容体についても構造情報を得ることを期待する。 |