

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	25000013	研究期間	平成25(2013)年度 ～平成29(2017)年度
研究課題名	クライオ電子顕微鏡による生体分子モーターの立体構造と機能の解明		
研究代表者名 (所属・職)	難波 啓一（大阪大学・大学院生命機能研究科・教授）		

【平成28(2016)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
	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

（評価意見）

本研究は、生体分子モーターに関して、クライオ電子顕微鏡により機能発現状態の立体構造を解析することで、モーターの力発生や制御の仕組みを解明することを目的にしている。①クライオ電子顕微鏡の高性能化、②分子モーターのクライオ電子顕微鏡による構造解析、③1分子光学ナノ計測による回転ステップ素過程の計測の3つの大きな研究計画が柱となり、研究対象としてアクチン・ミオシン、微小管・キネシン、微小管・ダイニン、鞭毛モーターを取り上げている。

CMOS カメラの搭載や試料ステージの改良により①の課題はほぼ目標を達成しており、これを用いて構造解析を行う段階に達している。②はアクチン・ミオシン系、微小管・ダイニン系、鞭毛モーターについて、重要な構造情報を得ている。③については鞭毛モーターの回転計測からブラウンラチェット機構を示唆する興味深い研究成果が得られており、構造と合わせた分子論的解析が期待される。このように個々の課題については、順調に研究が進捗していると判断できる。ただ、機能発現中の構造解析においては、弱結合している複合体が試料調整の過程で解離してしまうという問題が生じている。研究目的の達成には避けて通れない問題であり、克服するよう期待する。

一方で、当初の目的に沿った力発生や制御の仕組み解明に向けては、これらを総合的に解析する必要があり、より一層の組織的・統合的な研究が望まれる。また、立体構造に基づいた創薬や省エネルギーで動作するシステムの実現が、本研究の緊急性として研究計画調書に記載されているが、これらについては実績報告書では触れられていない。研究計画調書に沿ってバラ

ンスよく研究を進めることにより、残りの研究期間での卓越した研究成果を期待したい。

【令和元(2019)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待通りの成果があった。
A	本研究において、クライオ電子顕微鏡解析法の工夫がなされたことにより、骨格筋のアクチン及び細菌べん毛の異なる生体モーターの作用原理の解析が進展し、非対称な分子間相互作用によって分子の動きを一方向性に偏向させるという共通の物理法則が働くことで、両分子が高速・高エネルギー効率で動作することが明らかになりつつある。さらに複数の構成分子も含めた、統合的な研究が必要ではあるものの、これらの生体モーターの構成分子の突然変異による疾病の治療薬開発や省エネルギーで動作するデバイスやシステムの開発に向けた構造基盤の一端が明らかになった。