

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	25221203	研究期間	平成25年度～平成29年度
研究課題名	コレステロール恒常性の鍵をにぎる ABC 蛋白質の作用機構解明	研究代表者 (所属・職) (平成30年3月現在)	植田 和光 (京都大学・大学院農学研究科・教授)

【平成28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
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、生体におけるコレステロール恒常性の維持を担う ABC 蛋白質 (ABC トランスポーター) の作用機構を①最高解像度での3次元構造解析、②新規蛍光プローブを用いた1分子観察、③生化学的・細胞生物学解析等を統合することによって明らかにしようとするもので、既に世界をリードする成果を上げている。具体的には、神経細胞、多能性幹細胞などの機能と ABC 蛋白質の関連を明らかにする中で、新たな標的分子の発見や薬剤の開発にも成功しており、その成果は基礎研究のみならず応用面にも大きなインパクトを与えることが期待される。

また、コレステロールの輸送蛋白質である NPC1L1 の阻害剤開発など当初の計画を超えた進展も見られ、期待以上の成果が見込まれる。

【平成30年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待以上の成果があった。
A+	<p>本研究は、ABCA1 による HDL (いわゆる善玉コレステロール) の産生機構に関して、従来とは異なるモデルを提唱するとともに、ABCA1 が細胞膜中のコレステロール濃度や分布を変化させ増殖シグナルに関与するなど、ABC 蛋白質による細胞膜の脂質環境の制御を明らかにし、世界トップレベルの成果を上げてきた。さらに、結晶構造解析による ABC 蛋白質の作用機構の解明にも取り組み、その構造から、膜貫通 α ヘリックス構造の隙間から基質を蛋白質内部に取り込んでいることを示した。</p> <p>本研究では、高い目標を達成するのみならず、期待以上の卓越した成果を上げている。さらに、国際的に著名な学術雑誌、シンポジウムにも研究成果が公表されており、成果の公表という面でも申し分ない。</p>