

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	23000014	研究期間	平成23年度～平成27年度
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）		

【平成26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）

本研究課題は、細胞の基本機能であるイオン能動輸送を、構造解析を通じて完全に理解すること及び疾病への応用を目指している。研究代表者は、研究開始時までに既にカルシウムポンプの反応過程のほぼ全ての中間体構造を決定するなど、当該研究分野を国際的に牽引してきた。本研究開始からこれまでの3年間に、未解決であったCaポンプのE1中間体の構造を明らかにし、ポンプ制御因子であるサルコリピンの結合を見いだすなど、予想以上の発見があった。また、Naポンプにおいても、これまで不明であったNa選択性を構造から明白に説明することができた。薬剤開発面では進展に遅れが見られるものの、動物細胞を用いた大量発現系を開発し、病原菌（マラリア、結核菌など）のポンプ蛋白質の精製にある程度成功している。研究期間を通して期待どおりの研究成果が見込まれる。

【平成29年度 検証結果】

検証結果	本研究は、細胞の基本機能であるイオン能動輸送を、構造解析を通じて完全に理解すること及び薬剤開発への応用を目指している。研究代表者は、研究開始時までに既にカルシウムポンプの反応過程のほぼ全ての中間体構造を決定するなど、当該研究分野を国際的に牽引してきた。本研究開始以降、未解決であったCaポンプのE1中間体の構造を明らかにし、ポンプ制御因子であるサルコリピンの結合を見いだしたほか、結晶構造における脂質二重膜の可視化に成功し、脂質膜がポンプ機能に重要な役割を有しているという驚くべき発見をするなど、予想以上の発展があった。また、Naポンプにおいても、これまで不明であったNa選択性を構造から明白に説明した上、ウアバイン、ジギトキシンをはじめとし、臨床試験中の薬剤等のE2P条件下での結合構造の解析に至っている。研究のもう一つの目的は、マラリア原虫や結核菌などの膜輸送体の構造決定から薬剤開発への道をつけることであるが、この面では期待通りに進展していない。動物細胞を用いた大量発現系を開発し、病原菌（マラリア、結核菌等）のポンプ蛋白質の精製に成功しているが、構造解析には至っていない。今後の進展を期待する。
A	