

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 チャンネルを中心とした構造生理学的研究

名古屋大学・大学院創薬科学研究科/CeSPI・特任教授 **ふじよし 藤吉** **よしのり 好則**

研究課題番号: 15H05775 研究者番号: 80142298

研究分野: 生物学

キーワード: 構造生物学

【研究の背景・目的】

TRP の解析により世界的に注目を浴び始めた単粒子解析法の革命的な進展を受けて、単粒子解析に残された問題点を解決できる IBSA と命名する構造解析法を確立し、電子線結晶学もさらに発展させて、6 種類の膜タンパク質 (ギャップ結合チャンネル、アセチルコリン受容体、水チャンネル、Na<sup>+</sup>チャンネル、H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase、タイト結合) の動的な機能構造を脂質膜内で解析する。この様にチャンネルの構造生理学的研究を進め、チャンネルでありながら細胞接着機能を有する Adhennel と名付けた膜タンパク質を中心に複雑な膜タンパク質の動的機能を構造生理学的に理解する研究を遂行する。

結晶学を用いて、LHC (*Nature*, **367**, 614-21, 1994), bR (*Nature*, **389**, 206-11, 1997), AQP5 (*Nature*, **387**, 624-7, 1997, *Nature*, **407**, 599-605, 2000, *Nature*, **438**, 633-8, 205, *JMB*, **355**, 628-39, 2006 等), AChR (*Nature*, **423**, 949-55, 2003, *JMB*, **422**, 617-34, 2012 等), Cx26 (*PNAS*, **104**, 10034-39, 2007, *Nature*, **458**, 597-602, 2009 等), H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase (*EMBOJ*, **28**, 1637-43, 2009, *Nature C*, **2**, 155pp1-7, 2011, *PNAS*, **109**, 18401-6, 2012 等), Na<sup>+</sup> チャンネル (*Nature*, **409**, 1047-51, 2001, *JMB*, **425**, 4074-88, 2013 等), クローディン (*Science*, **344**, 304-7, 2014, *Science*, **347**, 775-8, 2015) 等の構造を発表してきた。これを発展させると共に、結晶化なしで解析する新しい構造解析手法を開発して、チャンネルを中心とした構造生理学的研究を進めたい。

【研究の方法】

水チャンネル AQP4 の構造解析が示す様に、脂質膜が形成する特徴的な Dielectric constant の分布が、短いヘリックスの helical dipole を大きくして、チャンネル内の水分子を配向させる。それによって、絶妙に配置されたカルボニル基が水分子と結合して水分子の入りやすい位置を形成する。それゆえ、膜タンパク質の生理機能を理解するには、膜タンパク質は図 1 の様に生理的条件に近い脂質膜の中にある状態で構造解析することが望ましい。

電子線結晶学はそれに適しているもので、これをさらに発展させるとともに、結晶化しなくても構造解析が可能な、単粒子解析に似た方法で、脂質膜内で膜タンパク質の構造を解析することができる IBSA と命名する方法を開発して、チャンネルを中心とした膜

タンパク質の構造と生理機能の研究を進める。

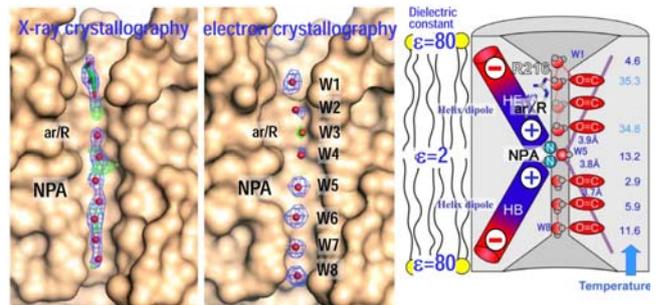


図 1 X線結晶学と電子線結晶学の比較。水分子は脂質膜内で解析しないと分離して観察できない。短いヘリックスが形成する静電場が重要。

【期待される成果と意義】

電子線結晶学をさらに発展させると共に、新しい IBSA 法も活用して、膜タンパク質の動的な機能構造を脂質膜内で解析することで、膜タンパク質の機能を生理学的に詳細に理解できるようになる成果が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- H. Suzuki, T. Nishizawa, K. Tani, Y. Yamazaki, A. Tamura, R. Ishitani, N. Dohmae, S. Tsukita, O. Nureki and Y. Fujiyoshi  
Crystal structure of a Claudin provides insight into the architecture of tight junctions.  
*Science*, **344**, 304-307 (2014).
- Y. Saitoh, H. Suzuki, K. Tani, K. Nishikawa, K. Irie, Y. Ogura, A. Tamura, S. Tsukita, and Y. Fujiyoshi  
Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin.  
*Science*, **347**, 775-778 (2015).

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度 138,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.cespi.nagoya-u.ac.jp/>