

「構造生理学研究」

平成 16～20 年度 特別推進研究

「膜を介する（チャネルおよびGPCRを中心とした）情報伝達の分子機構研究」

所属（当時）・氏名：京都大学・大学院理学研究科・教授・藤吉 好則
 （現所属：名古屋大学・大学院創薬科学研究科・特任教授）

本研究では、膜タンパク質を中心とする情報伝達と制御の分子機構を構造の視点から理解することを目的として研究を進め、膜の構造生理学ともいふべき研究分野の創設を目指した。

1. 研究期間中の研究成果

・背景

チャネルとGPCRを中心とした膜タンパク質のように解析が困難であった膜タンパク質の構造研究をできる限り生理学的な条件で進めることで、構造生理学と命名した新しい研究分野を創設し、発展させようと考えて、水チャネル、イオンチャネル、GPCR の 3 つの研究課題を掲げて研究を進めた。

・研究内容及び成果の概要

AQP0 の構造を 1.9 Å 分解能で解析して、“Hydrogen bond isolation mechanism” と名づけたモデルの位置に水分子が存在することを確認した (Nature 438, 633-638 (2005): Articles, 表紙)。さらに速い水透過を行う AQP4 の構造を 2.8 Å で解析することによって、チャネル内の水分子 8 個を全て可視化した。図 1 の右に示すように小さい温度因子が、その密度図の質の良さを示している (JMB 389, 694-706 (2009): 図 1)。AQP4 のアレイ形成制御機構を解明した (BBA 1778, 1181-1189 (2008))。ギャップ結合チャネルの閉じた構造を解析し、教科書を書き換えるプラグゲーティングモデルを提案した (PNAS 104, 10034-10039 (2007))。

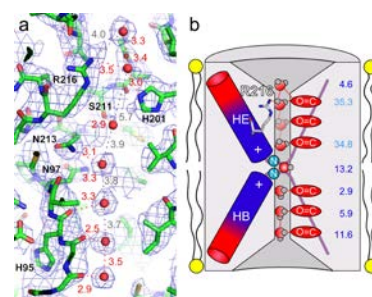


図 1 AQP4 チャネル内の水分子の構造と模式図。

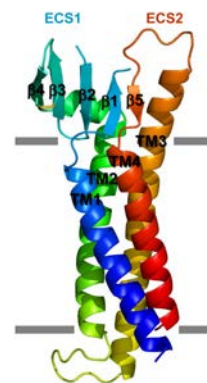


図 2 クローデインの構造

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

Na⁺チャネルの C-末端に形成される 4 ヘリカルバンドルの構造解析を行い、速い不活性化機構を解明した (Nature Commun., 3 739 pp1-8 (2012) 等)。電子線結晶学を用いて Na⁺チャネルの 2 つの状態の構造解析を行った (JMB 425, 4074-4088 (2013) 表紙)。アセチルコリン受容体のゲーティング機構を解明した (JMB 422, 617-634 (2012))。野生型の Cx26 の構造を X 線結晶学で解析し、チャネルが開いた状態の構造を解明した (Nature 458, 597-602 (2009))。タイトジャンクションの中心となるクローデインの構造を解析した (Science, 344, 304-307 (2014): 図 2)。この構造解析によって、クローデインの立体構造が初めて明らかになると共に、重合してストランドを形成する分子機構も明らかになった。クローデインとホモロジーのある IP39 の構造も解析した (Nature Commun., 4, 1766 pp1-8 (2013))。ET_BR の安定化変異体の大量発現系を確立し、精製結晶化することに成功した。

・波及効果

創薬の標的として重要な膜タンパク質の構造が解析されるようになり、「構造に指南された創薬のための基盤技術」の開発が期待できるようになった。