



「電子線結晶学による膜タンパク質構造研究の進展」

(平成 13~15 年度特別推進研究「情報伝達に関わる膜タンパク質(GPCRとイオンチャネル)の構造研究」)

所属・氏名：京都大学大学院理学研究科・教授・藤吉 好則

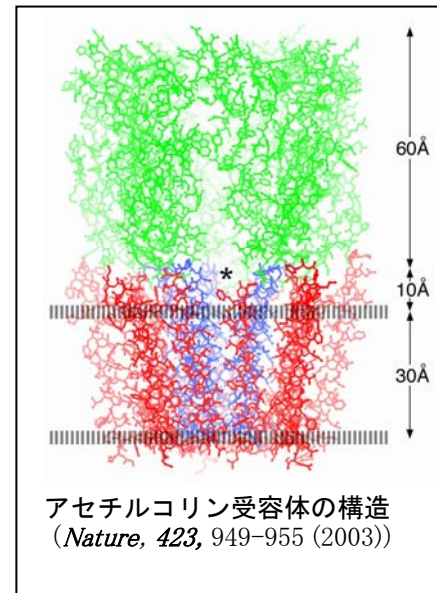
1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明)

独自開発した極低温電子顕微鏡を用いて、膜タンパク質の構造・機能解析を実施。

・研究内容及び成果の概要

水チャネル AQP4 の像撮影上の問題を解決 (*J. Struct. Biol.*, 146, 325-333 (2004))、コネキシン 26 (Cx26) の変異体の解析 (*J. Boil. Chem.*, 278, 1807-1816 (2003))、アセチルコリン受容体 (nAChR) の構造解析 (*J. Mol. Biol.*, 319, 1165-1176 (2002), *Nature*, 423, 949-955 (2003))、Na⁺チャネル構造の単粒子解析 (*Nature*, 409, 1047-1051 (2001))、粒子拾い上げプログラム開発 (*J. Struct. Biol.*, 136, 227-238 (2001))、IP₃R の単粒子解析 (*J. Mol. Biol.*, 336, 155-164 (2004))、Homer の構造解析 (*J. Mol. Biol.*, 318, 1117-1126 (2002))、Co-LET 法開発 (*BBRC*, 295, 756-765 (2002))、PSD-95 の変異体作製・解析 (*J. Biol. Chem.*, 277, 3640-3646 (2002))、ET_BR とカベオリン 1 との相互作用の解析 (*Eur. J. Biochem.*, 270, 1816-1827 (2003))、ロドプシンの構造解析 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 5982-5987 (2002)) などに成功。



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

AQP4 の解析から細胞接着性機能を発見し、Adhennel ファミリー の概念を提案し、結晶性アレイ構造の制御機構を解明し (*J. Mol. Biol.*, 355, 628-639 (2006), *BBA*, 1778, 1181-1189 (2008))、AQP4 のブロッカーを見出した (*J. Struct. Biol.*, in press)。AQP0 の高分解能構造解析 (*Nature*, 438, 633-638 (2005))、Cx26 の構造解析 (*PNAS*, 104, 10034-10039 (2007), *Nature*, 458, 597-602 (2009)) などへと発展。単粒子解析法による TRP チャネルなどの研究が進展 (*J. Mol. Biol.*, 367, 373-383 (2007))。

・波及効果

チャネルでありながら接着機能を有する AQP4、AQP0、Cx26 などを Adhennel ファミリー と命名し、独自に開発した極低温電子顕微鏡を用いて膜タンパク質の構造を解析し、「構造生理学」という新しい分野の創設へと進展。

【科学研究費補助金審査部会における所見】

本特別推進研究は、研究期間内に電子線結晶学による水チャネルやアセチルコリン受容体といった膜タンパク質の構造解析とその機能解明について多くの研究成果を得ており、その成果は、研究期間終了後さらに大きく発展している。具体的には、水チャネル AQP4 を大量発現し、結晶化して構造解析を行い、AQP4 が結晶性アレイ構造をとる機構と細胞接着機構を解明した。また、アセチルコリン受容体の 4 Å 分解能での構造解析から、そのゲーティング機構を解明した。さらに、本研究期間中に発見した水チャネルの研究などから接着機能を有するチャネルを Adhennel ファミリーと命名し、新しい研究分野を発展させつつある。本研究期間内に発表された論文 15 報は、合計で 1,464 回引用されており、そのうちの 4 報は、150 回以上引用されている。このように、研究論文の引用件数という指標で見ても、その波及効果の大きさをうかがうことができる。また、ノーベル賞受賞者を招いて科学の成果を市民にわかりやすく伝える公開講座やシンポジウムを開催するなど、研究成果の社会還元にも積極的に取り組んでいる。この他にも海外からの研究者を継続的に受け入れるなど、国際的な教育や研究にも尽力している。現在、エンドセリン受容体の構造解析をはじめとする挑戦的な研究にも取り組んでおり、今後、さらに成果をあげるものと期待される。