

研究課題別事後評価結果

7. 研究課題名： 新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明

8. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

中川 敦史（大阪大学 蛋白質研究所 教授）

主たる共同研究者

岡村 康司（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

鷹野 優（広島市立大学大学院情報科学研究科 教授）

神取 秀樹（名古屋工業大学大学院工学研究科 教授）

9. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本研究課題は、既存の分子とは異なる仕組みで電気信号を細胞内へ伝達する新規電位センサータンパク質を対象として、電気信号による情報伝達の動的な機構を解明するとともに電気シグナルを可視化するツールを開発し、病態の解明や創薬につながる研究への発展を目指して研究が進められた。

具体的な目標としては、Voltage-Sensing Phosphatase (VSP)、電位依存性プロトンチャネル VSOP (Voltage Sensor Only Protein) および小脳特異的に発現している VSOP2 について分子構造を明らかにして、その活性制御機構・基質認識機構と生理学的意義を解明することであった。

VSP については、当初は難航していたが、LCP 法を導入することで、最終的には 2.2 Å の高分解能な構造を解くことに成功した。特に細胞膜貫通ドメイン（電位センサー）VSD について、静止状態、活性化状態、中間状態の構造解析から電位依存的な活性化機構について明らかにした。また、VSP はがん抑制遺伝子ホスファターゼ PTEN との配列相同性があるものの、基質との結合様式が不明であったが、本研究課題にて、多くの VSP 基質複合体の構造を明らかにしたことから、PTEN の作用機序についても有益な情報を与えると思われる。また、電位センサーのみからなる電位依存性プロトン (H⁺) チャネル VSOP については、静止状態以外の構造解析には成功していないが、赤外分光法と計算科学を組み合わせ、新しい亜鉛イオン結合モデルを提案し、また、VSOP2 のカルボキシル末端側のコイルドコイル領域の構造解析に成功し、VSOP とは異なるに二量体会合構造の可能性を示唆した。

いずれもチャレンジングな分子であり、構造解析に関して難解な多くの構造を巧みに解いていることを評価する。できるだけ早い論文化をしてもらいたい。

技術開発としては、新規タグ (GFP-nanobody) の開発や新規蛍光プローブツールの開発にも取り組み、良好な結果を得た。新規タグについては、発現から構造解析にまで応用が可能とのことで、知財出願も行っている。この成果についても、論文化を急いでもらいたい。

以上