

1. 研究領域名：生体膜トランスポートソームの分子構築と生理機能

2. 研究期間：平成17年度～平成21年度

3. 領域代表者：金井 好克（杏林大学・医学部・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

生体膜物質輸送は、生体恒常性の基本であり、それを担う輸送分子（イオンチャネル、トランスポーター、ポンプ）の研究は、その分子実体の解明に到達したものの、近年では個々の分子の機能のみでは説明できない問題が表面化してきている。この「単一分子」のアプローチの限界を克服し、分子クロニングの成果を生理機能の理解へと繋げるために、本特定領域は、今まで個別の独立の実体として研究されてきた個々の輸送分子を、それらがその制御分子や足場タンパク質とともに集積して形成する分子複合体（トランスポートソーム）の一員と見なし、その分子構築と複合体としての挙動、生体膜環境との相互作用、細胞・組織・個体の機能や病態との関わりを明らかにすることにより、「生体膜輸送の機能ユニット」としてのトランスポートソームの意義を明確にすることを目的としている。

領域立ち上げから2年が経過し、内外の動向が「トランスポートソーム」の概念を益々支持する方向へ向かっているが、そのなかで、本特定領域は、「分子複合体」へのパラダイムシフトを積極的に実践することにより、その先導的な役割を果たしている。本特定領域は、トランスポートソームの機能する「場」の役割に重点を置いている点に特徴があり、従来型のタンパク質間相互作用のみでは見えてこない新たな輸送分子間共役も明らかになりつつある。新たな概念の創成に向けて進展が期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域では、分子構築と複合体機能の解析（A01）、生体膜との相互作用の解析（A02）、生理機能とその破綻による病態の解析（A03）の3つの観点からトランスポートソームの解明に取り組んでいる。A01は「存在証明」であり、一酸化窒素により内部共役が実現される多彩な調節が可能なカベオリンを足場としたトランスポートソームの発見、また神経伝達物質開口放出を保證するプレシナプスアクティブゾーンのCa⁺⁺チャネルとシナプス小胞の物理的カップリングの発見は特に重要であり、分子集積による局所反応場の形成、すなわちトランスポートソームの機能的な重要性を実証するものである。これが生化学的な代謝コンパートメントの背景ともなると思われる。A02は、「場（プラットフォーム）」の研究であり、トランスポートソームをサブセラーな視点から研究する。これは、本特定領域の大きな特徴の一つでもあり、ラフトの動態の実証、タンパク質・脂質相互作用を基盤とする輸送分子間共役機構の発見、オルガネラ間あるいはオルガネラ内の輸送分子間共役機構の発見等、大きな成果がすでに上がっている。A03は、トランスポートソームの調節や変動を含む「動き」を追跡する。遺伝子改変動物を用いた個体レベルの研究によりトランスポートソームの新たな側面が浮き彫りにされる例が多く、成果が上がってきている。A03の「動態」に関する情報を参照しながら、A01が示す各トランスポートソームをA02の各プラットフォームに配置し、三研究項目間の連携によりトランスポートソームの類別を行う作業が研究期間の後半で重要となる。

5. 審査部会における所見

A - （努力の余地がある）

本研究領域は、生体膜トランスポートソームの分子機構と生理機構の包括的理解を目指し、その分子複合体としての実体解析（構成と機能）、生体膜との相互作用の解析、調整・生理機構と病態との関連性解析の三つの柱で研究が展開されている。それぞれ個別の研究では質の高いインパクトのある成果が得られており、それぞれのプラットフォーム（場）に立脚した生理機構の理解には重要である。研究の遂行に必要な技術面でのサポートや開発も総括班の指導により積極的に図られており、幅広い分野の班員間における共同研究に十分活用されている。また、公募研究を中心に若手研究者の育成にも配慮されている。しかしながら、全般的に総花的印象が強く、全体目標として掲げられている“トランスポートソーム”の実体についての明確な統合、一般的共通概念の獲得、理解にまで、残された研究期間内に到達できるかはやや疑問である。到達可能な目標を明確に再構築し、今後の研究を進める必要がある。