

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「心臓収縮機能の制御」
2. 研究期間：平成21年9月～平成25年3月
3. 支援額： 総額 14,516,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	豊島 近	東京大学・分子細胞生物学研究所	教授
研究者	小川 治夫	東京大学・分子細胞生物学研究所	准教授
研究者	金井 隆太	東京大学・分子細胞生物学研究所	助教
研究者	米倉 慎一郎	東京大学・分子細胞生物学研究所	助教
研究者	杖田 淳子	東京大学・分子細胞生物学研究所	技術職員
研究者	T. K. Nielsen	東京大学農学生命科学研究科	博士課程学生
参加研究者 のべ 6 名			

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	F. Cornelius	オルフス大学・生物医学教室	准教授
研究者	Y. A. Mahmoud	オルフス大学・生物医学教室	准教授
研究者	A. Lillevang	オルフス大学・生物医学教室	技術職員
研究者	A. M. B. Rasmussen	オルフス大学・生物医学教室	技術職員
研究者			
研究者			
参加研究者 のべ 4 名			

5. 研究・交流の目的

本プロジェクトでは、第一に、強心性ステロイド（配糖体）によるナトリウムポンプ（ Na^+ , K^+ -ATPase）の活性阻害機構を構造的・生化学的に解明すること、第二に、FXVD蛋白質による Na^+ , K^+ -ATPaseの調節機構を解明することを目的とした。具体的には、日本側の蛋白質生産、結晶化技術とデンマーク側の生化学的・生理学的測定技術を組み合わせ、 Na^+ , K^+ -ATPaseの活性調節機構の解明を目指した。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

強心性ステロイドと Na^+ , K^+ -ATPaseとの高親和性複合体の結晶化が第一の目標であったが、デンマーク側が作製した高度に精製された標品を用いることで、未発表ながら高分解能を与える結晶の作製に成功した。それに先立って種々の強心性ステロイドの Na^+ , K^+ -ATPaseに

対する結合に関し、デンマーク側による詳細な生化学的解析と日本側による原子構造に基づいた解釈とを合わせ、論文を発表した。さらに計画外ではあったが、Na⁺, K⁺-ATPaseのNa⁺結合状態の高分解能結晶構造解析に成功し、強心性ステロイドとは異なる阻害剤として知られるオリゴマイシンの詳細な結合様式を明らかに出来た（未発表）。Na⁺, K⁺-ATPaseは本質的にNa⁺のポンプであること、強心性ステロイドとは別のNa⁺, K⁺-ATPaseの制御方法を開拓する意味で、非常に重要な成果と考えられる。

6-2 人的交流の成果

東日本大震災のため2回になったが、デンマーク外からも外国人を招待してワークショップを行うとともに、デンマーク側から留学生1名を受け入れて日本側独自の技術の習得に当たらせ、日本側からは助教1名をデンマークに派遣して、デンマーク側独自の技術を導入するとともに、さらなる発展を試みた。ワークショップには日本側の若手研究者も多数参加し、熱のこもった討論が行われた。このワークショップは非常に好評であり、別予算を使って継続的行われる事になった。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	F. Cornelius, Y.A. Mahmoud and C. Toyoshima: Metal fluoride complexes of Na. K-ATPase. <i>J. Biol. Chem.</i> 286 , 29882-29892 (2011)	共著
論文	C. Toyoshima, R. Kanai and F. Cornelius: First crystal structures of Na ⁺ , K ⁺ -ATPase: New light on the oldest ion pump. <i>Structure</i> 19 , 1732-1738 (2011)	共著
論文	F. Cornelius, R. Kanai, and C. Toyoshima: A structural view on the functional importance of the sugar moiety and steroid hydroxyls of cardiotonic steroids in binding to Na,K-ATPase. <i>J. Biol. Chem.</i> 288 , 6602-6616 (2013)	共著
論文	C. Toyoshima, S. Iwasawa, H. Ogawa, A. Hirata, J. Tsueda and G. Inesi: Crystal structures of the calcium pump and sarcolipin in the E1·Mg ²⁺ state. <i>Nature</i> 495 , 260-264 (2013)	