

生命活動を 生体高分子への 修飾から俯瞰する

研究代表者 岩井 一宏 | 京都大学大学院医学研究科教授



タンパク質、DNA、脂質などの生体高分子はいつも一様な機能を発現しているのではなく、修飾によって機能が調節されている。修飾する因子、様式には多様性があり、その違いによって機能制御メカニズムが異なるが、多くの共通点もある。本研究では専門領域にとらわれることなく生体高分子の修飾に関する研究者を一堂に会し、修飾の特徴、役割の観点から多様な生命現象の制御機構について俯瞰し、生命科学に新たな視点を提供することを旨とする。

参加研究者リスト

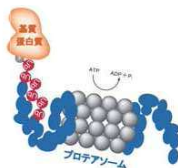
氏名	所属・役職
岩井 一宏	京都大学大学院医学研究科教授
有田 誠	理化学研究所統合生命医科学研究センター チームリーダー
五十嵐 和彦	東北大学大学院医学系研究科教授
石濱 泰	京都大学大学院薬学系研究科教授
稲田 利文	東北大学大学院薬学系研究科教授
大隅 良典	東京工業大学科学技術創成研究院特任教授・栄誉教授
木下 タロウ	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授
白川 昌宏	京都大学大学院工学研究科教授
鈴木 聡	神戸大学大学院医学研究科教授・九州大学生体防御医学研究所客員教授
田中 啓二	東京都医学総合研究所所長
仲野 徹	大阪大学大学院生命機能研究科教授
西田 栄介	京都大学大学院生命科学系研究科教授
山本 雅	沖縄科学技術大学院大学細胞シグナルユニット教授
吉田 稔	理化学研究所吉田化学遺伝学研究室主任研究員

研究目的と方法

これまで、生体高分子への修飾は関連する生命現象の研究者コミュニティ内でのみ議論されていることがほとんどであった。DNAのメチル化やヒストンのアセチル化、メチル化などはエピジェネティック制御の研究者間で、タンパク質のリン酸化はシグナル伝達研究の枠組みの中で、タンパク質のユビキチン化は発見の経緯もありタンパク質分解系の研究者のコミュニティ内で議論されてきた。

しかし、修飾から生命現象を観察すると異なった視点から現象を理解できる。ユビキチンのポリマーであるポリユビキチン修飾がタンパク質分解のシグナルとして機能している。ユビキチンはタンパク質であり、そのポリマーは修飾因子としては非常に大きいので、ポリユビキチン鎖のみでシグナルとして機能できるから分解シグナルとして選択されたのだろう。一方、塩基対の形成に影響を与えないためにはDNAの塩基の修飾はメチル化など小さな修飾でなければならない。すなわち、制御対象となる生命現象に応じて、それに適した修飾因子、修飾様式が選択されていると考えられる。

そこで、本研究では専門を問わず、生体高分子に対する修飾が関与する種々の生命現象、種々の生体高分子の修飾、修飾による生体高分子の機能変換機構、種々の修飾の同定などの研究に従事している広範な分野の研究者が集い、修飾が関与する生命現象制御に関する話題を持ち寄り、修飾因子の視点から議論する。それらの議論を通して、生体高分子の修飾の生命現象の制御における役割を明確とし、生体高分子の時空間的制御モードと生命現象との関連を明確とすることを旨とする。



2016年度実績報告

本プロジェクトでは研究プロジェクトメンバーのみならず、修飾される生体高分子、修飾因子の多様性踏まえ、タンパク質、核酸、脂質、糖の修飾が関与する生命現象を研究している研究者を話題提供者としてお迎えし、修飾の観点から60分以上の時間を掛けて詳細な話題提供をして戴き議論を進めた。過去2年間の話題を踏まえメンバーで議論し、これまでに明らかにされた研究成果からでは制御対象となる生命現象に応じて、それに適した修飾因子、修飾様式が選択される理由を推測が可能な段階に至っていないと想定された。そこで本年度は、主たる機能分子であり種々の生命現象で状況に応じて可逆的に修飾されるタンパク質に焦点を絞って、修飾によるタンパク質機能制御に関する研究を展開しておられる研究者に話題提供をお願いした。また、専門領域に偏らない広い視点から生命科学を俯瞰する本研究プロジェクトは将来の生命科学の発展を担う研究会に若手にも有益であると考え、プロジェクトメンバー関連の若手研究者にも簡単な話題提供をお願いした。

まず、新潟大学の小松雅明博士はオートファジーに関連するタンパク質修飾系に関しての話題を提供した。オートファジーは本メンバーの1人である大隅良典博士の

ノーベル生理学・医学賞の受賞で有名になったが、研究者コミュニティではオートファジーの始動へのユビキチン様タンパク質修飾系の関与がよく知られている。ユビキチン様修飾因子、ATG8(LC3)の集積をマーカーとして用いたオートファゴソームの解析がオートファジー研究推進の一翼を担ってきた。小松氏は選択的オートファジーのアダプターであるp62を中心にオートファジーと疾患との研究の近年の動向を紹介するとともに、新たなユビキチン様タンパク質修飾因子であるUFM1に関する研究を紹介した。

続いて九州大学の松本雅紀博士が質量分析を用いたプロテオミクス研究の最先端の話題を提供した。質量分析を用いたタンパク質の検出には、タンパク質をトリプシンのプロテアーゼで分解して生じるペプチドを検出するが、生成されたペプチドの種類により質量分析計での検出の容易さが異なる。松本氏は質量分析で検出されやすいトリプシン切断ペプチドを検索し、質量分析でほぼ全てのヒトタンパク質を定量的に検出できる方法の開発に関して紹介した。また、リン酸化ペプチドの同定方法も紹介した。

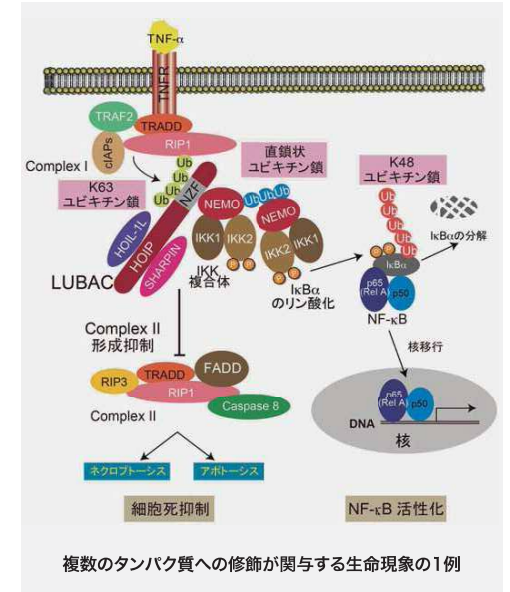
タンパク質の網羅的な解析は他の生体高分子の網羅的解析と比べ、難易度が高く再現性が低いのが難点である。産業医学総合研究所の夏目徹博士はヒト型ロボット「まほろ」を用いた再現性の高いプロテオーム解析方法の樹立について話題を提供した。夏目氏が開発したヒト型ロボットはピペティング等の操作を非常に再現性高く作業できるので、実験手技の再現性が非常に高い。夏目が開発した質量分析を用いた高感度タンパク質複合体解析手法をロボット化し、他の研究室で再現できることを確認している。さらに、同ヒト型ロボットはヒトの手、腕の種々の動きを忠実に再現できるように加え、その動きを容易に組み合わせるプログラム化出来るので、種々の実験手法をロボット化することが可能であり、種々の修飾タンパク質プロテオミクスの実験手技をロボット化出来れば、再現性の高いタンパク質修飾プロテオミクスが実現可能であると考えられた。

次に東京大学の村田茂徳博士がプロテアソームに関する最新の話題を提供した。プロテアソームはユビキチン化されたタンパク質を分解する高分子タンパク質分解酵素複合体であり、ガンなどで増加することが知られている。プロテアソーム活性が低下時には転写因子NRF1が活性化してプロテアソームが増加することが報告されている。村田氏はNRF1の制御機構について紹介した。NRF1はERの内腔側に転写因子活性部位が局在しており、ER関連分解系によって活性部位が内腔側から細胞質側へ移送された後にプロテアソームで分解される。同機能の低下時にはプロテアソーム分解から免れ、HIVプロテアーゼに相同性を有する新規プロテアーゼで切断されて活性を有する部分がER膜から遊離して転写因子として機能しプロテアソーム量を増加させることを示した。

今後の計画・期待される効果

本プロジェクトでは、生体高分子への修飾の視点を意識しつつ種々の生命現象の研究に従事する第一線の研究者の方々へ話題提供をして頂いた。生物には修飾因子、修飾様式が異なる多様な生体高分子の修飾系が存在しており、状況に応じて生体高分子の機能を調節している。3年間の研究を通して、本プロジェクトの究極の目的である、ある特定の生命現象の制御に特有の修飾が選択される理由を推測するためのデータが不足していることが明確となった。その達成には、種々の生命現象が惹起された場合に、経時的にかつ高感度、再現性高く複数の修飾因子による修飾を検出し、それらの膨大なデータからそれぞれの生命現象のキーとなる修飾を発見する手法の樹立が不可欠である。本年度は上記を踏まえ、修飾による生物の主たる機能分子であり、種々の生命現象で数多くの修飾を受けるタンパク質の機能制御に焦点を絞って議論を深めた。質量分析を用いたタンパク質の網羅的な解析は飛躍的に進歩しているが、難度が高く、再現性が低いことが難点である。しかし、ヒト型ロボットと種々のタンパク質修飾プロテオミクスを組み合われば、再現性の高い、高感度のマルチ修飾タンパク質オミクスの開発が可能であり、状況に応じた修飾によるタンパク質の機能制御とその生命現象のキーとなるタンパク質の修飾を明確にすることができる可能性が見出された。今後、そのような研究グループの樹立に注力したい。

ユビキチンは76アミノ酸から構成される翻訳後修飾因子であり、7個あるリン残基あるいはN末のメチオニンを介したユビキチン間結合によってユビキチン鎖を形成する。細胞内ではリンシ6、63を介したユビキチン間結合が多い。近年、1つのユビキチンの複数のリン残基にユビキチンが結合する分岐ユビキチン鎖が注目を集めている。東京医科学総合研究所の大竹史明博士は存在比の多いリンシ63、48を介したユビキチン間結合が1つのユビキチンから形成される分岐鎖をエレガントな方法で同定し、その生理学的な意義の一端を紹介した。



複数のタンパク質への修飾が関与する生命現象の1例
最後に理化学研究所の高橋恒一博士がAIの生物学への適応の現況に関して話題提供を行った。数理モデルの作製のみとは異なる機械学習からの視点の紹介であり、示唆に富んだ内容であった。