

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ことなく生体高分子の修飾に関与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目指す。

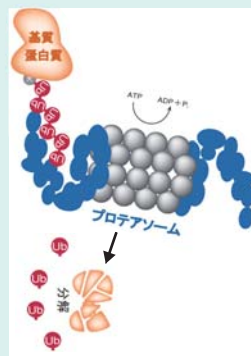


研究目的と方法

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様式と生命現象との関連を明確とすることを目指す。



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
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
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	九州大学生体防御医学研究所教授
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

2015年度実績報告

2014年度には主要な生体高分子の修飾とその現況を把握すること、修飾の観点から生命現象制御を再検討することで修飾の種類と意義の理解を進めた。2015年度には次の研究計画に基づき、研究会を企画開催した。

- 複数の修飾が階層的に協調して制御される生命現象とその制御におけるそれぞれの修飾の役割、種々の修飾が特定の生命現象の制御に関与できるメカニズムなど、修飾が織りなす生体制御メカニズムの包括的な理解を進める。
- 人為的修飾によって内在性のタンパク質の機能をモニターする可能性について考察する。

研究会は2016年2月8日～9日に開催し、質量分析、ケミカルバイオロジーなどを

用いてユニークな視点で生体高分子の修飾を解析している研究者を招き、複数の修飾が階層的に協調して制御する生命現象に関する話題提供があり、議論した。

まず、中西真氏(名古屋市大)は、DNAの維持メチル化におけるユビキチン修飾系の役割について言及した。DNAのメチル化は遺伝子発現調節に深く関与する。DNAのヘミメチル化部位に維持メチル化に関与するDNMT1が集積され、DNAがメチル化される過程ではユビキチン修飾系の着脱が関与する話題を提供し、DNAへの修飾がタンパク質へのユビキチン修飾で調節されていることを示した。

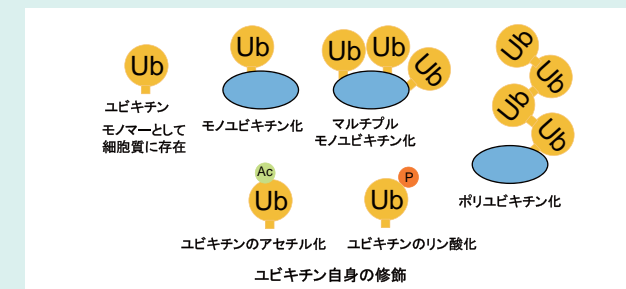
ユビキチンはタンパク質を修飾する因子である。細胞内には数多くのユビキチン修飾が存在しており、その同定と定量はユビキチン修飾の理解に不可欠である。

佐伯泰氏(東京都医学総合研究所)は、高感度質量分析を用いたユビキチン修飾の定量的検出方法を用いたユビキチン鎖、ユビキチン修飾の定量法を紹介した。

また、高感度質量分析を用いた既知のユビキチンの修飾の定量的同定、新規ユビキチン修飾の同定も紹介し、今後のユビキチン研究の方向性を提示された。

松田憲之氏(東京都医学総合研究所)はミトコンドリアの品質管理に関わる2つの家族性Parkinson病の責任遺伝子産物、PINK1キナーゼとParkinユビキチンリガーゼについての話題を提供した。障害されたミトコンドリアにPINK1が選択的に蓄積されるとユビキチンのSer65とParkinをリン酸化することでParkinのユビキチンリガーゼ活性が亢進して障害ミトコンドリアを排除するシグナルとなる。

修飾因子であるユビキチンは小球状タンパク質であり、ユビキチン分子自身がリン酸化、アセチル化などの修飾を受けること、さらにユビキチンは修飾因子としてサイズが大きいので、ユビキチンが種々の修飾のハブとなっている可能性を示唆する知見が得られた。



次に深田吉孝氏(東京大学・理学系研究科)が、生体時計の種々の修飾による制御に関する話題提供を行った。

深田氏は生体時計の制御にはリン酸化、ユビキチン化のみならず、それ以外にも多層なレベルで、多彩な修飾によって制御されているとの話題を提供された。時計遺伝子によって、代謝に関与する酵素群をはじめとして非常に多くのmRNAの発現が調節されている。それゆえ、個体全体の時計だけではなく、個々の細胞でも「時計」は非常に重要な役割を果たしているため、このように多彩な様式で制御されていることが推測された。

有田誠氏(理化学研究所・統合生命医科学研究センター)からは、高感度、網羅的な質量分析技術を根幹にした脂質の代謝・修飾による生体制御の話題が提供された。

質量分析技術の爆発的な発展により、脂質の微細な違いまで検出・分離・同定できるようになり、脂質の視点から脂質を解析できるようになり、従来から進んでいる脂質代謝・修飾に関与する酵素・受容体群の同定と合わせれば、脂質のサイエンスが大きく発展することが感じられた。

鈴木勉氏(東京大学・工学系研究科)がRNA修飾に関する話題を提供した。

タンパク質合成装置であるリボソームはRNAとタンパク質の複合体であるが、その活性中心はRNAである。RNAは生成時には原則として4塩基から構成されているが、塩基が種々の修飾を受けることで機能分子としての役割を発揮するなど、RNA修飾に関する広汎な話題が提供された。それらの修飾によってRNAが多彩な制御を受け、その結果として多様な様式で生命現象の制御に関わるとの話題は新たな知見である。

最後に浜地格氏(京都大学・工学研究科)が内在性のタンパク質を化学的に修飾し、光イメージング技術を利用して、内在性タンパク質の動態や機能を解析する話題と、有機化学等の知識を駆使し、細胞培養、生体への投与によってタンパク質を化学修飾できる低分子化合物を合成し、その化学標識をトレースすることで内在性のタンパク質の機能解析を可能にする技術を紹介した。

2015年度の研究会によって、生体高分子の修飾が複雑に絡み合うことによって多くの生命現象が制御されていること、さらには、内在性のタンパク質の標識が可能であり、その標識を用いて種々の生命現象における分子の動態・役割が解析可能であることが明確となった。

今後の計画・期待される効果

生体高分子の修飾は幾多の生命現象を制御しており、修飾に関してオリジナリティの高い研究の多くは関連する生命現象と深く関連している。修飾の役割を理解するには研究分野の背景等の理解が不可欠であり、長時間の話題提供をお願いしている。

修飾に使われる材料が利用可能な細胞内の局在、生体高分子の本来の役割を妨げないサイズ、電荷などを踏まえて、種々の修飾が選択される可能性は想定されたが、「なぜその特定の生命現象を制御するためには、その修飾でなければならないのか?」との問に答えることは非常に難しいことが明瞭となった。また、質量分析技術の発展が生体高分子の修飾の同定とその機能の理解に大きな役割を演じるため、質量分析技術を活かした脂質研究従事者を新たにメンバーに加える。

2年間の研究プロジェクトを通じた提供された修飾によって制御される種々の生命現象の話題を統合すると、生命現象の制御には1つの修飾だけではなく、種々の修飾が複雑に絡み合って制御していること、修飾因子の修飾の役割が明確になった点が挙げられる。

最終年度では、種々の修飾が複雑に絡み合って生命現象を制御する点を中心にプロジェクトを進め、本プロジェクト終了後には我が国の生命科学の新たな一石を投げられる様な他の研究組織の樹立を目指したい。

また、生命科学全体を俯瞰できる次世代の研究者の育成にも貢献できればと考えており、意欲的な若手研究者の参画を企画する。