

【研究領域名】 「天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現」

【研究期間】 平成21年度～平成25年度

【領域代表者】 佐藤 衛^{さとう まもる}（横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究科・教授）

【領域代表者からの報告】

（1）研究領域の目的及び意義

天然変性タンパク質は単独ではポリペプチド鎖が大きく揺らいだ変性状態として存在するが、ターゲット分子と結合する際に規則正しく折れ畳まれて、固有の立体構造が形成される（結合と連結した折れ畳まり）。このようなタンパク質の分子認識機構は、「アミノ酸配列が立体構造を規定し、立体構造が分子機能を発現させる」という従来型の分子認識機構の枠組みから逸脱しているため、非常に注目を集めている。天然変性タンパク質は原核生物よりも真核生物に、そして細胞質よりも核内に数多く見られ、その多くは細胞内ネットワークにおけるハブタンパク質として働いている。また、翻訳後修飾によって機能が制御されているものが多い。このように天然変性タンパク質は非常に柔軟かく、過度的で、非常に広範囲な親和性があり、しかも翻訳後修飾で制御され、それが天然変性タンパク質の分子機能に密接に関わっているという特異な性質をもっている。このようなタンパク質の構造・機能解析は、既存のX線結晶構造解析や電子顕微鏡などの手法だけでは困難で、新規の手法や方法論の開発が不可欠である。本領域では、構造生物学、分子生物学、情報生物学の3分野の研究者が密接に連携し、天然変性タンパク質のもつ様々な特徴や性質、機能を理論的・実験的に探求することを目的としている。こうした研究活動を推進することで、次世代の生命科学の礎を担う若手研究者をコアとした、そして物理学・化学・生物学が真に融合した新しい学際的な研究領域の構築を目指す。

（2）研究成果の概要

研究グループ間の連携研究が本格化し、独創的な研究成果が生まれ始めた。構造生物学の研究グループでは新たに開発したX線小角散乱法と分子動力学シミュレーションを組み合わせた手法および高速原子間力顕微鏡法により、分子生物学の研究グループが対象にしている天然変性タンパク質の動的構造解析や天然変性領域の同定・構造転移の解析がなされ、天然変性タンパク質の動態解析の手法として注目されている。また、情報生物学の研究者の協力で、分子生物学の研究者が対象にしているタンパク質の多くに天然変性領域の存在が確認され、それぞれ重要な機能を有していることが示された。さらに、NMRによる天然変性領域の同定や分子間相互作用解析も本格化した。特に、構造生物学の研究グループがNMRで決定した天然変性タンパク質とそのターゲットタンパク質との複合体構造について、情報生物学の研究グループがその結合過程を分子動力学法によって解析し、天然変性タンパク質の重要なステップである「結合と連結した折れ畳まり」機構を世界に先駆けて明らかにした研究は特筆される。さらに、天然変性タンパク質のデータベースの構築にも取り組んでおり、その成果は8月15日に公開される予定である。また、研究人材の育成では若手育成を目的とした講習会を2回企画・開催した。いずれも若手研究者の積極的な受講があり、次世代の生命科学の礎を担う若手研究者の誕生に期待がもたれた。

【審査部会における評価結果及び所見】

A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

（1）総合所見

本研究領域は、構造生物学・分子生物学・情報生物学の各グループが連携し、細胞内ネットワークの中核や翻訳後修飾のターゲット領域となる天然変性蛋白質の分子認識・機能発現機構の解明を目指している。蛋白質の動的構造解析を原子分解能レベルで可能にするX線小角散乱と分子動力学法を組み合わせたMD-SAXS法や、NMRと全原子分子動力学法を駆使した蛋白質結合過程の解明など、興味深い成果を含む多数の優れた論文が公表されている点は高く評価される。また、若手研究者育成のワークショップや公開シンポジウムを活発に開催するなどの領域運営つ

いても評価できる。

(2) 評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」とした当該領域において、構造生物学、分子生物学、情報生物学の各グループ間の連携が順調に進んでおり、異分野連携の成果も出ている点は高く評価できる。今後は公募研究を含めた領域全体での領域研究へと発展が期待される。

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」とした当該領域において、天然変性蛋白質に馴染みの薄い分子生物学グループの研究者達にもその概念を共有させるための講習会が企画されるなど、新しい視点から蛋白質の機能解析にせまる方策が講じられている。また、情報生物学グループでは解釈が困難な天然変性蛋白質のアノテーション作業の標準化のための会議が開催されるなど、問題解決のための意欲的な取り組みも高く評価できる。

さらに、「当該領域の研究の進展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」とした当該領域において、天然変性状態の蛋白質の分子認識機構とその機能発現制御の研究は、細胞内ネットワーク解析などに極めて重要であり、他領域にも重要な波及効果があると期待される。また、天然変性領域が翻訳後修飾されることなどエピジェネティクス関与が期待され、エピゲノム研究シンポジウムや構造エピゲノム研究会との連携なども高く評価できる。

(b) 研究成果

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」とした当該領域において、部分的ではあるが共同研究がインパクトのある重要な成果へと結実していると評価できる。

また、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」とした当該領域において、従来の X 線結晶解析や NMR に加えて X 線小角散乱などの生物物理分野の研究者も糾合させて蛋白質の構造解析に取り組んでいる点は高く評価できる。

さらに、「当該領域の研究の進展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」とした当該領域において、現時点では研究成果から直接的な波及効果は見られないものの、情報生物学で天然変性領域の予測法を行い、分子生物学的な解析で機能解析し、NMR による変性構造解析や、構造解析グループによる複合体の構造解析を行うことができれば、広い領域への波及効果が期待できる。

(c) 研究組織

X 線や NMR をはじめとする良い組織構成となっている。ワークショップが有効に機能し、若手研究者育成の取組みが上手く図られている。

(d) 研究費の使用

研究経費に関しては特に問題なく使用された。

(e) 今後の研究領域の推進方策

「情報生物学と構造生物学の融合による動的構造へのアプローチ加え、分子生物学と構造生物学の連携による動的構造と機能に関連する取組を加えた新しい方法論の開発を期待する。」とした領域発足時の意見に対して積極的に取り組んでいる点は高く評価でき、引き続き、従来の構造生物学では不可能であった解析に向けた研究の進展を期待する。また、疾患に関連する天然変性蛋白質の解析や創薬に向けた研究など応用分野への拡大を期待する意見があった。