

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）中間評価結果（所見）

領域番号	3607	領域略称名	新生鎖の生物学
研究領域名	新生鎖の生物学		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	田口 英樹 (東京工業大学・科学技術創成研究院・教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>細胞内のタンパク質はいきなり完成するわけではない。mRNA の情報がポリペプチド鎖へと変換される過程で、すべて翻訳途上の新生ポリペプチド鎖（新生鎖）の状態を経過する。従来、新生鎖は単なる過渡的な中間体にすぎないと理解されてきたが、最近、リボソームをプラットフォームとして新生鎖が自分自身の機能化や品質管理も含めて、生命現象の制御や調節に積極的に関わることが明らかになってきた。例えば、新生鎖のアミノ酸配列そのものが自らの翻訳速度の緩急を調節して、自身のフォールディング、ひいては機能化や発現量の調節、さらには mRNA のオルガネラ膜への局在を制御しうること、また、異常な新生鎖・異常な mRNA の品質管理にも新生鎖そのものが深く関与することが急速に明らかになりつつある。このように、受動的な反応中間体と考えられていた新生鎖そのものが関与する生命現象は多岐にわたり、その制御機構と生理的意義の解明は急務である。さらに、新生鎖の成熟・品質管理機構の破綻が細胞の恒常性を攪乱し、さまざまな疾患の原因となっていることも明らかになりつつある。</p> <p>そこで本領域では、セントラルドグマの終端において未開の領域である「新生鎖」を主役として、新生鎖に関わるさまざまな生命現象を包括的に解明し、新生鎖のダイナミクスと機能の理解に基づく新たなパラダイムの構築をめざすことを目的とする。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>以下に記載するそれぞれの項目で順調に研究が進展しているだけでなく、当初の予想以上に進展し、研究期間後半で新たな展開が期待できる状況になっている項目もある。</p> <p>【新生鎖のフォールディング・修飾・局在化】 新生鎖フォールディング時のシャペロンやプロテアーゼの関与の程度が解析された（田口）。また、翻訳途上でのジスルフィド結合導入の検出系の構築（稲葉）、翻訳アレストに依存した膜への局在化機構の解析（河野）がなされた。</p> <p>【新生鎖の翻訳速度調節】 田口と千葉の連携により、大腸菌 1000 以上の遺伝子での新生鎖プロファイリングがなされ、翻訳の一時停止は 80%以上の遺伝子で複数回起こっている、すなわち、翻訳の一時停止は、普遍的な生命現象であることが明らかとなった。また、特定の amino 酸配列がリボソームのトンネル内にさしかかると翻訳途上にもかかわらずリボソームが解離するという新たなタンパク質発現機構を見出した（田口・千葉）。</p> <p>【新生鎖の品質管理機構】 真核生物の新生鎖品質管理を開拓した稲田は、翻訳伸長阻害が原因で起こる新生鎖と mRNA の品質管理には Hel2 による 40S リボソームタンパク質の特異的なユビキチン化が必須であることを見出した。さらに、海外との共同研究により関連リボソーム複合体の立体構造をクライオ電顕で決定した。</p> <p>【新たな方法論の開発と応用】 富田・竹内、今高（田口の分担者）は、それぞれ出芽酵母、ヒト因子由来の再構築型翻訳系を完成させた。この真核生物の再構築型翻訳</p>		

	<p>系は国内外で待望されていた手法であり、既に領域内外で多くの連携研究が進行している。</p>
<p>科学研究費補助金審査会 における所見</p>	<p>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)</p>
	<p>本研究領域の設定目的に向けて、遺伝情報の翻訳途上における新生ポリペプチド鎖(新生鎖)をハブとした遺伝情報発現と細胞機能制御のネットワーク解明及び分子機構の研究を進め、その成果として、翻訳中のポリペプチド鎖が、フォールディング、機能獲得、発現量制御、局在など、様々な現象に関与していることの詳細なメカニズムが解明されつつある。特に、新生鎖のプロファイリングから、原核細胞での翻訳一時停止が一般的であることを示した研究は重要であり、今後は真核細胞やオルガネラでの解析に取り組まれることで更なる展開が期待される。</p> <p>新学術領域としての情報発信と、国際連携、若手育成などのためのシンポジウムやワークショップの開催にも注力しており、領域発足時に目標とした、「新生鎖生物学」という新たな分野の創出とその国際発信に成功しつつあると言える。</p> <p>領域代表者を中心に、多くの計画研究では順調に成果が上がっているが、一部遅れが見られるため、研究領域内でのより一層の有機的な連携を強化し、研究領域全体の進展を図る工夫が求められる。</p> <p>本研究領域の基盤的技術となる真核細胞での無細胞翻訳システム、RNA リボゾームプロファイリングなどの確立とその研究領域内への技術移転を早急に進めることによって、本領域研究の更なる発展が期待される。</p>