



研究領域名 翻訳速度調節機構を基盤とした
パラメトリック生物学の創成

京都大学・大学院薬学研究科・教授

どい まさお
土居 雅夫

領域番号：20B307 研究者番号：20432578

【本研究領域の目的】

生物はゆるやかな変化に対応する能力として「パラメトリック型」分子機構を備えている。これは0か1のON/OFF制御ではなく、連続的な反応の「velocityの変化」が担う繊細な制御であり、これまでは往々にして見逃されてきた。本研究はパラメトリック生物学という新分野の中核として、現在刷新されつつある「翻訳速度の可変性」という概念に着目して翻訳パラメトリック生物学の創成を行う。物理化学から生理学まで大きな階層多様性を持つ4計画研究がそれぞれ翻訳速度の定量化・可視化を実現する新規技術を開発し、相互に活用することで翻訳速度を制御する未だ謎の分子機構を多面的な視点から明らかにし、生命の柔軟な機能制御に果たす役割を解明する。

【本研究領域の内容】

分子生物学により生体構成要素が同定され、オミックスによりそれらの量的変動が網羅される中、生命の“しなやかさ”の原理の背後にある生命機能のパラメトリック制御の謎が大きな課題として残されている。

自然環境の変化は天変地異でなければ通常連続的で穏やかであり、生物がそのような変化に適応する機構は、0か1のON/OFF制御ではなく、連続的に進む反応のvelocityの変化により担われる。これまでは急激な細胞状態の「リセット」応答が主に研究されてきたが、生命の真の理解のためにはパラメトリック制御を解明することが重要である。

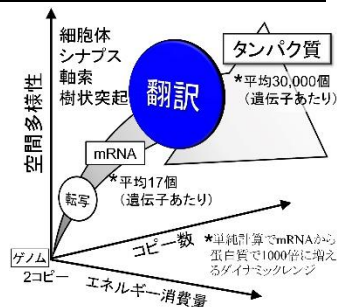
今回我々はこの生命機能のパラメトリック制御の解明に向け、「翻訳」に注目する。



パラメトリックという速度調節の概念は時間生物学の祖となるPittendrighとAschoffが提唱した概念である(1975)。他の生命機構にも敷衍できる基本概念であるが、背後の分子原理が不明である。

分子生物学の黎明期から翻訳はベルトコンベヤーのような定常的製造装置であるという思い込みが世界的にも支配的であったが、現在そのような考え方が見直され始めている。次世代シーケンサーを用いた昨今の技術革新により、翻訳はむしろ細胞内外の状況に応じて速度を変えるダイナミックレンジの広い可変装置である可能性が浮上してきた。とりわけ、翻訳中のリボソームの数をリード数としてカウントするRibo-Seq法の登場と、RNAの化学修飾を同定する次世代シーケンサー技術、RNA-蛋白質集合体による液-液相分離に基づく翻訳制御や細胞内局

所制御という概念が、mRNAの制御を従来の「コピー数による制御」から翻訳速度の調節を介した「物理化学的なパラメトリック制御の場」へと変革させるデータをもたらしつつある。



このような現況において本研究領域ではパラメトリック制御の理解に向け次の4課題を行う：1) 翻訳速度制御を介した睡眠・代謝・体内時計のパラメトリック制御(京大・土居)、2) 新規Disome-Seq: パラメトリックナリボソーム渋滞の網羅的探索(理研・岩崎)、3) 細胞内局所パラメトリック翻訳における物理化学的調節機構の解明(阪大・原田/東大・岡部)、4) 柔軟な神経らしさを作り出すパラメトリック翻訳制御の解明(東大・池内)。翻訳速度の定量化・可視化を可能にする新技術を領域内で共同開発し、その基盤の上に立って上記の研究課題を4計画研究の協働連携体制によって実施する計画である。

【期待される成果と意義】

翻訳速度に可変性をもたらす細胞内機構の本態とそれを構成する複数の制御因子がわかり、生命機能のパラメトリック制御の一端が明らかになると期待される。翻訳は進化的に保存された高度システムであることから、本研究領域で得られる知見や解析技術は他の生命機構の理解にも活用できる可能性が高い。老化、がん、脳神経、免疫、組織再生、エネルギー代謝、さらには植物、菌類、細菌にまで広がる生物種を超えた生命機構の理解に貢献する可能性があると考えられる。

【キーワード】

パラメトリック (parametric)：パラメトリック制御とは、連続的でゆるやかに変化する変化への生命機能のスピード調節による適応機構をさす。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度～4年度 122,000千円

【ホームページ等】

<http://parametric-translation.pharm.kyoto-u.ac.jp/>
<https://www.youtube.com/channel/UCL7n9ND9qnpXL CgVHGDPcyQ>
 doimasao@pharm.kyoto-u.ac.jp