

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>数千から数万種におよぶ細胞内のタンパク質は、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、新生鎖はポリペプチド合成反応の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、新生鎖が自分自身の機能化や品質管理も含めて、細胞全体の生命現象の制御と調節に積極的に関わる事が明らかになってきた。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。このように生命現象の根幹に関わる新生鎖の重要性が認識されはじめているものの、まだ未開拓の分野である。そこで本領域では、新生鎖を主役に据えた「新生鎖の生物学」を設定することで、新生鎖をハブとする遺伝情報発現と細胞機能制御のネットワーク解明および分子機構を理解し、「新生鎖を介した細胞機能の恒常性維持」という新しいパラダイムを構築することを目的とした。本領域の主役である新生鎖は生命のセントラルドグマにおいて RNA とタンパク質のインターフェースにある分子であり、本領域が立ち上がることで、異なる研究分野であったタンパク質と RNA の研究者が連携して新たな融合研究分野が生まれた意義は大きい。さらに、新生鎖の新規生理機能や新生鎖自身の運命決定機構の解明は、その破綻に起因するさまざまな疾患の発症機構の解明に今後寄与することが期待される。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>本領域では、新生鎖の生物学という新しい分野を「新生鎖の翻訳速度調節」「新生鎖の品質管理機構」「新生鎖のフォールディング・修飾・局在化」の3つにブレイクダウンするとともに、「新生鎖研究のための新たな方法論の開発と応用」にも注力し、以下のような成果を得た。「新生鎖の翻訳速度調節」では、新規の翻訳一時停止（アレスト）配列を発見し、翻訳アレストの分子機構を解明するとともに、翻訳の一時停止が普遍的な生命現象であることを見出した。さらに負電荷アミノ酸の翻訳時にリボソームが解離して終止コドンとは無関係に翻訳が途中終了する現象を発見した。「新生鎖の品質管理機構」では、翻訳伸長阻害が原因で起こる新生ポリペプチド鎖の品質管理（RQC）の分子機構、構造的な側面、RQC に必須な新規因子 RQT 複合体を同定した。「新生鎖のフォールディング」では、翻訳に伴った膜タンパク質フォールディング、新規の大規模な翻訳時フォールディングアッセイ系の確立、500 種類超の出芽酵母タンパク質の翻訳時フォールディングとシャペロン効果の解析を行った。「新生鎖研究の新しい方法論」に関して、tRNA リボソームプロファイリングや真核生物由来の再構築型無細胞翻訳系を領域期間内に開発した。領域主催の国際会議に Nature 誌を始めとするトップジャーナルの編集者が参加して、ミーティングレポートを複数掲載できたことから、領域の成果は国際的にも認知された。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>
	<p>従来では、新生鎖は、ポリペプチド合成反応の過渡的な反応中間体に過ぎないと理解されてきたが、最近、新生鎖による成熟・品質管理機構の破綻が、恒常性を攪乱し、様々な疾患の原因となることが明らかになってきた。このような状況のもと、本研究領域は、翻訳速度の調節、mRNAの品質管理、フォールディングに焦点を当て、新生鎖の生理的役割の解明を行ってきた。</p> <p>採択時及び中間評価時に不安視されていた、真核生物の再構築型無細胞翻訳系 (PURE システム) の完成に成功し、これによりリボソームにおける翻訳が停止する場合が非常に多いことが明らかになったことは、画期的な成果とみなされる。翻訳の速度調節に、リボソームトンネルと新生鎖の相互作用が関与すること、リボソームのユビキチン化が重要なことなど、翻訳停止の分子基盤の一端を明らかにした。新規のリボソームプロファイリング法の確立は、今後この分野の発展に大きく寄与する。</p> <p>一方、翻訳一時停止の分子機構に関する研究、フォールディング自身に関する研究、タンパク質の個別の研究は遅れが見られた。また、全体としてどのようなネットワークが解明されたのかは明確ではなく、どのような配列がどのような機構で翻訳アレストを誘導するのかといった分子機構や、その全てに機能的意味があるのかといった基本的な問いが解決されないまま残された。</p> <p>本研究領域によって、翻訳速度調節・品質管理・フォールディングの関連性が明らかになりつつあり、領域代表者がこの分野を先導していることの貢献は大きい。今後、この3つを含む新生鎖の特徴ある生物学として新しいパラダイムが確立されることが期待される。</p>