

令和元年6月18日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26116001

研究課題名(和文) 新生鎖の生物学

研究課題名(英文) Nascent-Chain Biology

研究代表者

田口 英樹 (Taguchi, Hideki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：40272710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 40,100,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内の全てのタンパク質は、生命のセントラルドグマにおける翻訳途上の新生ポリペプチド鎖(新生鎖)の状態を経由して産まれてくる。本新学術領域研究「新生鎖の生物学」は、近年さまざまな生命現象に積極的に関わることがわかってきた「新生鎖」を主役に据えた研究を推進するものである。本領域の総括班では、全体領域会議の開催、連携研究の推進、国際シンポジウム、国内関連学会などでのシンポジウム/ワークショップの開催、海外研究者との交流・共同研究支援、若手育成、広報活動を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全ての生命現象にタンパク質は関わるので、そのタンパク質ができてくる過程(翻訳過程)に未知の生物学があることを明確にして分野を確立した点が、本領域の最も重要な学術的意義と考える。実際、本領域の期間内に翻訳レベルでの遺伝情報の発現制御は従来想定されているよりずっと重要、かつ未開拓であることが認識されるようになった。本領域の基礎研究から有用タンパク質の生産などのバイオテクノロジー、創薬研究など、より応用性の高い研究への橋渡しが始まっており、今後さらなる展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：All proteins in cells are synthesized as nascent polypeptide chains (nascent chains) via a process called translation in the central dogma of biology. The program "nascent chain biology" aims to understand the roles of the nascent chains in the gene expression and cellular homeostasis in this collaborative team. To facilitate the research activity of this program, we supported the following activities: organization of domestic/international meetings, stimulating collaboration, encouraging young researchers and public relations.

研究分野：蛋白質科学

キーワード：蛋白質科学 RNA 翻訳 リボソーム フォールディング 新生ポリペプチド鎖 シャペロン リボソーム品質管理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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、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こと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。本新学術領域は、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て発足した。

2. 研究の目的

本領域は、「新生鎖の生物学」という新しい分野を「a. 新生鎖の翻訳速度調節」「b. 新生鎖の品質管理機構」「c. 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し、さらに「d. 新生鎖研究のための新たな方法論の開発と応用」にも注力することで、班員間での有機的な連携研究を行うものである。本領域の総括班では、領域研究の目標達成に向けて、計画班員、公募班員間に活発な議論の場を設定することで連携研究の促進、関連する海外の研究者との国際的な協調、若手育成、領域活動や成果のアウトリーチ活動などを行うことで、この分野の発展に貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

本領域の総括班では以下のような活動を行うことで領域研究の発展を支援する。

- (1) 全体領域会議を開催する。
- (2) 連携研究を推進する。
- (3) 国際シンポジウムを開催する。
- (4) 国内関連学会などでのシンポジウム/ワークショップを開催する。
- (5) 海外研究者との交流、共同研究を支援する。
- (6) 若手ワークショップを開催する。
- (7) 広報活動 (ウェブサイト、ニュースレター発行、アウトリーチ活動など) を通して領域の活動や成果を発信する。

4. 研究成果

(1) 領域会議の開催

- ・ 2014 年度: 領域設立キックオフミーティング (2014 年 9 月 30 日 東京工業大学キャンパスイノベーションセンター国際会議室、田町)
- ・ 2015 年度: 第 1 回全体領域会議 2015 年 6 月 13 日 東京工業大学キャンパスイノベーションセンター国際会議室 (東京・田町)、第 2 回全体領域会議 2015 年 11 月 13-15 日 ほほえみの宿滝の湯 (山形・天童)
- ・ 2016 年度: 第 1 回は国際会議 (2016 年 9 月 1-3 日、河口湖) を全体領域会議とした。第 2 回全体領域会議 (2017 年 1 月 8 日 東京工業大学すずかけ台キャンパス、横浜市)
- ・ 2017 年度: 全体領域会議 2017 年 11 月 8-10 日、別府湾ロイヤルホテル (大分)
- ・ 2018 年度: 第 1 回は国際会議 (2018 年 8 月 26-29 日、比叡山延暦寺会館、滋賀) を全体領域会議とした。第 2 回全体領域会議 (2019 年 1 月 22 日 東京工業大学すずかけ台キャンパス、横浜市)

(2) 連携研究の推進

新学術領域研究の枠組みの中で領域期間内に多くの連携研究が開始、進展し、打ち合わせにとどまらず実際に研究がスタートしたもので少なくとも 73 件、そのうち論文発表されたものは 21 件にのぼる (以下の「5. 主な発表論文等」に記載)。

- ・ 多くの班員に共通の実験技法を紹介し、共同研究につなげるために技術ワークショップを開催した (2015 年 9 月 28 - 30 日の若手ワークショップと同時開催)。

(3) 国際シンポジウムの開催。

領域発足 2 年目から毎年開催し、合計 5 回の国際会議を実施した。

- ・ 2015 年度: 第 1 回 国際会議: Nascent-chain Biology Meeting 2015 in Tokyo (2015 年 10 月 1 日 東京大学弥生講堂一条ホール)
- ・ 2016 年度: 第 2 回 RNA2016 satellite-symposium 2016 年 6 月 27 日 (京都大学芝蘭会館、京都)、第 3 回 International Symposium on Nascent Chain Biology 2016 年 9 月 1-3 日 (富士レークホテル、河口湖、静岡)
- ・ 2017 年度: 第 4 回 International Symposium on Protein Quality Control 2017 年

6月4日(東大寺総合文化センター、奈良)

- ・ 2018年度: 第5回 International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave" (京都産業大学タンパク質動態研究所との共催) 2018年8月26-29日(比叡山延暦寺会館、滋賀)

(4) 国内関連学会などでのシンポジウム/ワークショップ共催。

本新学術領域との共催で多くの学会、研究会でシンポジウム/ワークショップを共催した(以下に主なものを記載)

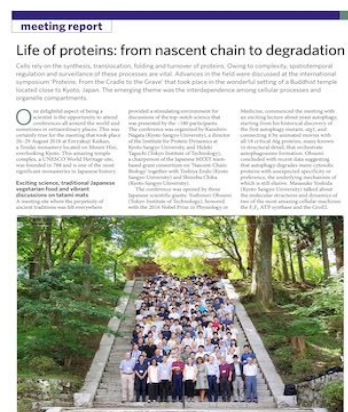
- ・ 2014年度: 第14回日本蛋白質科学会年会「細胞内の蛋白質の一生: 新生から死に至るまで」(オーガナイザー: 田口、遠藤斗志也) 第87回日本生化学会大会「新生鎖の生物学」(オーガナイザー 田口、稲田)
- ・ 2015年度: 第15回日本蛋白質科学会年会「再構成アプローチから迫る新生鎖の生物学」(オーガナイザー 田口、稲田) 第17回RNAミーティング、第53回生物物理学会年会「新生鎖の合成と構造形成過程に潜む生物物理学」(オーガナイザー 稲葉、田中) 第38回日本分子生物学会年会-第88回日本生化学会大会 合同大会(BMB2015)「新生鎖が奏でる細胞機能制御」(オーガナイザー 田口、稲田)
- ・ 2016年度: 第16回日本蛋白質科学会年会(2016.6.7-9 福岡)「蛋白質科学の視点から迫る新生鎖生物学」(オーガナイザー: 田口、稲葉) リボソームミーティング(2016.9.17,18 大阪) 第89回日本生化学会シンポジウム(2016.9.25)「発現制御中心装置としてのリボソーム」(オーガナイザー 田口、稲田) 第39回日本分子生物学会年会(2016.12.2) 大阪大学蛋白質研究所セミナー(2017.1.26-27) "New Frontiers in Protein Misfolding and Aggregation"
- ・ 2017年度: 日本細胞生物学会年会(2017.6.15)「RNAによる生体制御と情報変換の分子機構」(オーガナイザー 稲田、廣瀬哲郎) 第17回日本蛋白質科学会(2017.6.21 仙台)「新生鎖が担うオルガネラ恒常性維持機構」(オーガナイザー 稲葉、藤木)
- ・ 2018年度: 第18回日本蛋白質科学会年会(2018.6.26-28)「拡大する蛋白質の世界: Anfinsenのドグマを超えて」(オーガナイザー 田口) 第40回日本分子生物学会年会(2018.11.28-30)「新生鎖によるリボソーム制御の分子機構から新規翻訳産物の生理機能へ」(オーガナイザー 千葉、田口)「新生鎖オルガネラ膜タンパク質局在化と品質管理」(オーガナイザー 藤木、川原裕之)

(5) 海外研究者との交流、共同研究支援

国際活動支援班を元にした国際共同研究にて論文発表があっただけでなく、海外の有力研究者、ジャーナル編集者との交流も深め、主たる国際会議(2016 河口湖、2018 延暦寺)の両方にてNature 姉妹紙にてミーティングレポートを掲載した。さらに、2018年の延暦寺での国際会議では、Nature 誌と Nat Struct Mol Biol 誌からエディターが会議を通して参加した。これらの活動により、本領域のコンセプトや活動内容・成果を世界に発信した。

【2016年 河口湖】 Wilson DN, Clark PL. Climbing to the peak of nascent-chain knowledge. *Nat Struct Mol Biol* 23, 949-951 (2016)

【2018年 延暦寺】 Herrmann JM, Carvalho P, Hayer-Hartl M, Yoshihisa T. Life of proteins: from nascent chain to degradation. *Nat Struct Mol Biol* 25, 996-999 (2018)



NSMB 誌でのミーティングレポート

(6) 若手ワークショップの開催

領域期間内の全年度で若手ワークショップを開催した。各回50~70名程度の参加者が集い、活発な議論が展開された。

- 第1回 2015年3月8-10日(東京都八王子市)
- 第2回 2015年9月28-30日(山形県蔵王市)
- 第3回 2016年5月23-25日(兵庫県淡路市)
- 第4回 2017年8月29-31日(京都府京都市)
- 第5回 2018年5月14-16日(山形県蔵王市)



第5回 若手ワークショップ(蔵王)

(7) 広報活動

- ・ ウェブサイト: 領域公式ウェブサイト
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/nascentbiology>
を初年度に立ち上げ、領域活動・研究成果などを定期的に掲載した。

- ・ ニュースレター発行
毎年1号ずつ発行し、領域内ニュースのみならず、新たなトピックスの解説、領域バイオニアへのインタビュー（Randy Schekman 博士 2013年ノーベル医学生理学賞受賞）なども盛り込んだ。
- ・ アウトリーチ活動

書籍：一般向けの生命科学入門書「池上彰が聞いてわかった生命のしくみ」池上 彰、岩崎 博史、田口 英樹（朝日新聞出版）248p（2016）にて、生命のセントラルドグマにおける新生鎖の重要性を紹介。

小中高での講義、公開講座など：田口英樹：ウインターレクチャー（お茶の水女子大附属高校）2018年12月14日、高校出張講義（開智高校 2015年5月23日、国立高校 2015年6月4日、吉祥女子高 2017年11月25日、吉祥女子高 2018年6月9日）などを含めて合計50件。



ニュースレター第2号の Schekman 博士インタビュー記事

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計411件)

領域内での共同研究、国際共同研究が論文発表に実った研究のみを以下に記載（全て査読あり、班員に下線）。

1. Chadani Y, Niwa T, Izumi T, Sugata N, Nagao A, Suzuki T, Chiba S, *Ito K, *Taguchi H. Intrinsic ribosome destabilization underlies translation and provides an organism with a strategy of environmental sensing. *Mol Cell* 68, 528-539 (2017)
2. *Fujiwara K., Sawamura T., Niwa T, Deyama T, Nomura MS, Taguchi H, Doi N. *In vitro* transcription-translation using bacterial genome as a template to reconstitute intracellular profile. *Nucleic Acids Res* 45, 11449-11458 (2017)
3. Chadani Y, Niwa T, Chiba S, *Taguchi H, *Ito K. Integrated in vivo and in vitro nascent chain profiling reveals widespread translational pausing. *Proc Natl Acad Sci USA* 113, E829-E838 (2016)
4. Uemura E, Niwa T, Minami S, Takemoto K, Fukuchi S, Machida K, Imataka H, Ueda T, Ota M, *Taguchi H. Large-scale aggregation analysis of eukaryotic proteins reveals an involvement of intrinsically disordered regions in protein folding. *Sci Rep* 8, 678 (2018)
5. Sugita S, Watanabe K, Hashimoto K, Niwa T, Uemura E, Taguchi H, *Watanabe YH. Electrostatic interactions between middle domain motif-1 and the AAA1 module of the bacterial ClpB chaperone are essential for protein disaggregation. *J Biol Chem* 293, 19228-19239 (2018)
6. Ikeuchi, K., Tesina P, Matsuo Y, Sugiyama T, Cheng J, Saeki Y, Tanaka K, Becker T, *Beckmann R, *Inada, T. Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2 driven quality control pathways. *EMBO J*. 38 (2019) doi: 10.15252/embj.2018100276.
7. Matsuo, Y., Ikeuchi, K., Saeki, Y., Iwasaki, S., Schmidt, C., Udagawa, T., Sato, F., Tsuchiya, H., Becker, T., Tanaka, K., Ingolia, NT., Beckmann, R. and *Inada, T. Ubiquitination of Stalled Ribosome Triggers Ribosome-associated Quality Control. *Nat. Commun.* doi: 10.1038/s41467-017-00188-1 (2017)
8. R. Ushioda, A. Miyamoto, M. Inoue, S. Watanabe, M. Okumurae, K. Maegawa, K. Uegaki, S. Fujii, Y. Fukuda, M. Umitsu, J. Takagi, K. Inaba, K. Mikoshiba, and *K. Nagata Redox-assisted regulation of Ca²⁺ homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5 *Proc Natl Acad Sci USA* 113(41):E6055-E6063(2016)
9. Tsuchiya Y, Saito M, Kadokura H, Miyazaki J-I, Tashiro F, Imagawa Y, Iwawaki T, *Kohno K. IRE1-XBP1 pathway regulates oxidative proinsulin folding in pancreatic cells. *J Cell Biol* 217, 1287-1301 (2018)
10. Fujimoto T, Nakamura O, Saito M, Tsuru A, Matsumoto M, Kohno K, Inaba K, *Kadokura H. Identification of the physiological substrates of PDIp, a pancreas-specific protein disulfide isomerase family member. *J Biol Chem* 293, 18421-18433 (2018).
11. Okumura M, Noi K, Kanemura M, Kinoshita M, Saio T, Inoue Y, Hikima T, Akiyama S, *Ogura T, *Inaba K. Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. *Nat Chem Biol* 15, 499-509 (2019)
12. Ishii E, Chiba S, Hashimoto N, Kojima S, Homma M, Ito K, Akiyama Y, *Mori H. Nascent chain-monitored remodeling of the Sec machinery for salinity adaptation of marine bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 112, E5513-E5522 (2015).

13. Sohmen D, Chiba S, Shimokawa-Chiba N, Innis A, Berninghausen O, Beckmann R, Ito K, *Wilson D. Structure of the Bacillus subtilis 70S ribosome reveals the basis for species-specific stalling. *Nat. Commun.* 6, 6941 (2015).
14. Yura T, Miyazaki R, Fujiwara K, Ito K, Chiba S, Mori H, *Akiyama, Y. Heat shock transcription factor σ^{32} defective in membrane transport can be suppressed by transposon insertion into the genes for a restriction enzyme subunit or a putative autotransporter in *E. coli*. *Genes & Genetic Systems* 93, 229-235 (2018)
15. *Ito K, Mori H, Chiba S. Monitoring substrate enables real-time regulation of a protein localization pathway. *FEMS Microbiology Letters* **365**, fny109 (2018) (mini-review)
16. *Iwasaki S. Iwasaki W., Takahashi M., Sakamoto A., Watanabe C., Shichino Y., Floor SN., Fujiwara K., Mito M., Dodo K., Sodeoka M., Imataka H., Honma T., Fukuzawa K., *Ito T., *Ingolia NT. The translation inhibitor Rocaglamide targets a bimolecular cavity between eIF4A and polypurine RNA. *Mol Cell.* 73:1-11. (2019)
17. Yokoyama T, Machida K, Iwasaki W, Shigeta T, Nishimoto M, Takahashi M, Sakamoto A, Yonemochi M, Harada Y, Shigematsu H, Shirouzu M, *Tadakuma H, *Imataka H, *Ito T. (2019) HCV IRES captures an actively translating 80S ribosome. *Mol Cell* published : May 09 2019, doi:10.1016/j.molcel.2019.04.022
18. Inoue M, Sakuta N, Watanabe S, Zhang Y, Yoshikaie K, Tanaka Y, Ushioda R, Kato Y, Takagi J, Tsukazaki T, Nagata K, *Inaba K. Structural basis of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b regulation via transmembrane helix interplay. *Cell Reports* 27, 4, 1221-1230 (2019)
19. Hayashi N, Sasaki S, Takahashi H, Yamashita Y, Naito S, and *Onouchi H, Identification of Arabidopsis thaliana upstream open reading frames encoding peptide sequences that cause ribosomal arrest, *Nucleic Acids Res.*, 45, 8844-8858 (2017)
20. M.Karimiavargani, S. Tada, N. Minagawa, Y. Shimizu, T. Hirose, Y. Ito, T. Uzawa “Phosphorogenic and spontaneous formation of tris(bipyridine)ruthenium in peptide scaffold” *J Pep Sci* 25, e3158 (2019)
21. Furukawa A, Yoshikaie K, Mori T, Mori H, Morimoto YV, Sugano Y, Iwaki S, Minamino T, Sugita Y, Tanaka Y, *Tsukazaki T. “Tunnel Formation Inferred from the I-Form Structures of the Proton-Driven Protein Secretion Motor SecDF.” *Cell Rep* 895-901 (2017)
22. Daimon Y, Masui C, Tanaka Y, Shiota T, Suzuki T, Miyazaki R, Sakurada H, Lithgow T, Dohmae N, Mori H, *Tsukazaki T, *Narita S, *Akiyama. Y. The TPR domain of BepA is required for productive interaction with substrate proteins and the β -barrel assembly machinery (BAM) complex. *Mol. Microbiol.* **106**, 760-776 (2017)

〔学会発表（国際学会での招待講演）〕（計100件）領域代表関連の一部のみ以下に記載。

1. Hideki Taguchi, “Nascent chain-induced ribosome dynamics regulation.” International Symposium on Proteins: From the Cradle to the Grave, August 26-29, 2018, Enryakuji, Japan,
2. Hideki Taguchi, “Conversion of a chaperonin GroEL-dependent substrate protein into GroEL-independent folders.” Conference on Conformational Transitions in Proteins, May 3-6, 2018, Venice, Italy,
3. Hideki Taguchi, “The chaperonin GroEL and its substrates: key features that define the GroEL dependency.” 3rd International Symposium on Protein Folding and Dynamics, November 8-11, 2016, Bangalore, India,

〔その他〕

ホームページ： <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/nascentbiology>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

稲田 利文（INADA, Toshifumi）東北大学 大学院薬学研究科・教授
研究者番号：40242812

田中 元雅（TANAKA, Motomasa）

国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター・チームリーダー
研究者番号：40321781

稲葉 謙次（INABA, Kenji）

東北大学 多元物質科学研究所・教授
研究者番号：10423039

河野 憲二 (KOHNO, Kenji)
奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構・特任教授
研究者番号：50142005

藤木 幸夫 (FUJIKI, Yukio)
九州大学 生体防御医学研究所・特任教授
研究者番号：70261237

千葉 志信 (CHIBA, Shinobu)
京都産業大学 総合生命科学部・准教授
研究者番号：20523517