ターゲットタンパク研究プログラム

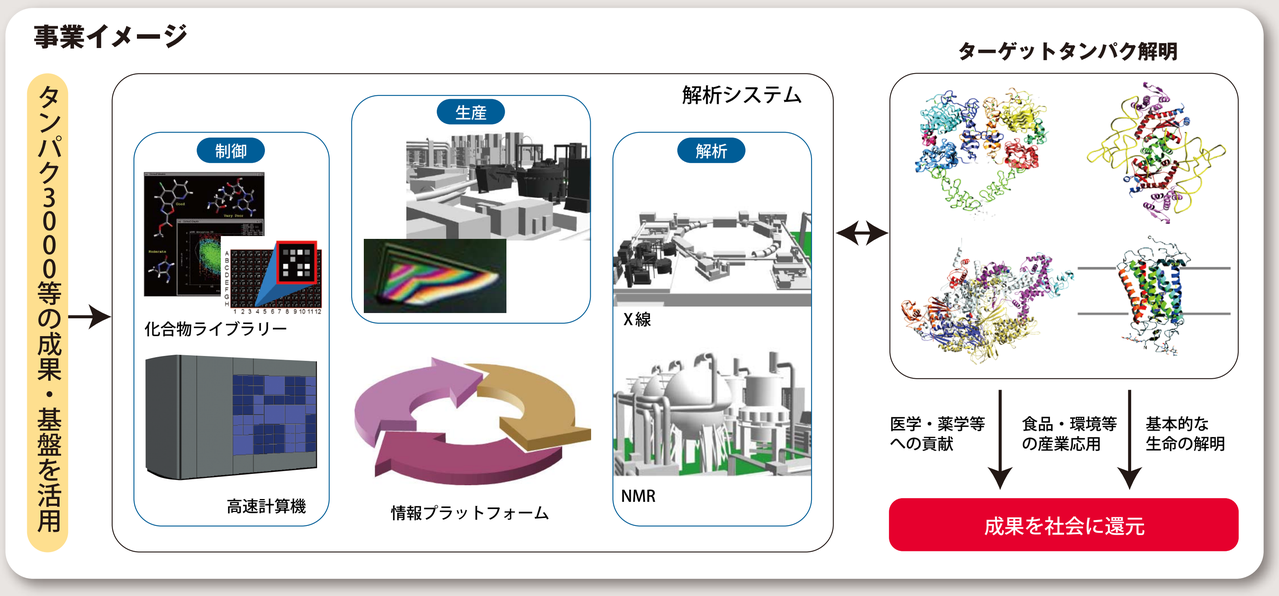
Targeted Proteins Research Program

プロジェクトの目的

ターゲットタンパク研究プログラムは、これまでのプロジェクト等によってもたらされた研究成果や研究基盤（ＮＭＲおよびＸ線結晶構造解析施設等）を活用し、現在の技術水準では構造解明がきわめて難しいものの学術研究や産業振興に重要なタンパク質をターゲットに選定し、高難度タンパク質の構造・機能解析のための技術開発を行いつつ、ターゲットタンパク質の構造と機能の解明をめざすプロジェクトです。「技術開発研究」では、タンパク質試料をつくる「生産」、立体構造を明らかにする「解析」、および機能を操る「制御」の技術開発を、また、「ターゲットタンパク研究」では、基本的な生命現象の解明、医学・薬学等への貢献、および食品・環境等の産業応用に向けてターゲットとなるタンパク質群の構造・機能解析を、一つのプロジェクトとして進めています。

期待される成果

本研究プログラムから生み出される成果は、病気の診断・治療法の開発、劣悪な環境でも生育可能な植物や高生産性の食用作物の開発、環境修復に役立つ高機能化酵素の開発などの産業応用につながることが大いに期待されます。また、プログラムを進める過程でタンパク質研究における構造・機能解析の革新的な技術が開発され、現在の技術では研究がきわめて難しいタンパク質の機能が明らかになると期待されます。このことは、タンパク質が担う新たな生物機能の発見など、学術面での成果に直結するでしょう。



技術開発研究

①「生産」②「解析」、③「制御」、および、④生産・解析・制御の情報を効率的に共有化するための「情報プラットフォーム」の各領域で展開される技術開発を対象としています。これらはさらに、本研究プログラム支援のために共通性・汎用性の高い技術を開発し、その技術を生かすためのシステム整備を行う課題（区分Ｃ）と、高難度タンパク質の構造・機能解析のための革新的技術の開発に挑戦する課題（区分Ｄ）に分かれています。

ターゲットタンパク研究

◎「基本的な生命の解明」分野◎

対象としたタンパク質の立体構造と機能の解析を通して、生命科学に新たな展開をもたらすようなタンパク質ネットワーク、シグナル伝達経路あるいは代謝経路等について、その基本的なしくみの解明をめざしています。

◎「医学・薬学等への貢献」分野◎

重要と考えられるにもかかわらず、現在の治療方法では十分とはいえない疾患と関わるタンパク質群を対象としています。ごく低濃度で効果のある薬剤の創成など応用可能な技術の開発を視野に入れ、健康を害するような異物から身を守るしくみや、病気になり症状が現れるまでのしくみなどの解明をめざし、対象タンパク質群の構造・機能解析を進めています。

◎「食品・環境等の産業利用」分野◎

食糧生産や食品の消費、あるいは、身近なものから地球規模までさまざまな環境問題の解決等、衣食住と密接に関わり、また、学術的にも興味深いタンパク質群を対象としています。これらタンパク質群の構造・機能研究は、将来の我が国の産業を持続的に成長させていくために重要です。

構造解析と機能解析の連携

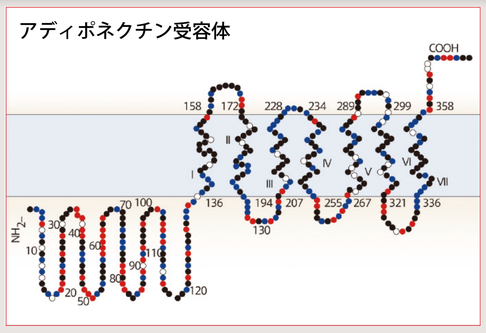
タンパク質の中には、構造を見ただけで、「このポケットにあの分子が結合して反応するのか」というように機能がすぐにわかるものがあります。しかし、高難度タンパク質の場合は、そもそも構造を解析するのがたいへんです。さらに、「何かが結合する場所」がいくつもあることが多く、それらが機能にどのように貢献しているのかを知ることは容易ではありません。また、何かが結合することにより、構造が大きく変わる場合もよくあります。

このため、高難度タンパク質の研究では、機能解析で得られた情報を用いて構造解析を進め、構造解析で得られた情報を機能解析に生かすというように、構造解析と機能解析が互いを少しずつ前進させるような地道な取り組みが行われています。

例えば、アディポネクチン受容体の場合、機能解析の側から、この受容体が細胞膜にどのように埋まっているのかについて重要な情報がもたらされました。この受容体の膜への埋まり方は、多くの膜タンパク質とは違っていると考えられ、構造解析も多くの膜タンパク質よりさらに難しいことがわかったのです。しかし、機能解析からは、このタンパク質の大量合成や結晶化を行うのに必要な情報も次々にもたらされており、それをもとに構造解析への挑戦が続いています。

構造解析が進むと、「何かが結合しそうな場所」が明らかになってきます。アディポネクチンはどこに結合するのか、それより強い作用を示す天然物質はどこに結合するのか。結合したときに構造はどのように変化するのか。こうした構造解析からの情報が、より詳しい機能解析に役立ち、その機能解析からの情報が、さらに精密な構造解析へとつながります。こうした研究の積み重ねが、効果の高い薬の開発へと発展していくのです。

もちろん、このような「構造と機能のキャッチボール」で理解が進むのは、アディポネクチン受容体だけではありません。これまで構造が解析されず、機能も十分に解析されてこなかった数々のタンパク質について理解が進めば、さまざまな病気の治療や予防に役立つのはもちろん、細胞の活動、ひいては、広く生物科学の世界に新たな見方がもたらされる可能性もあるのです。

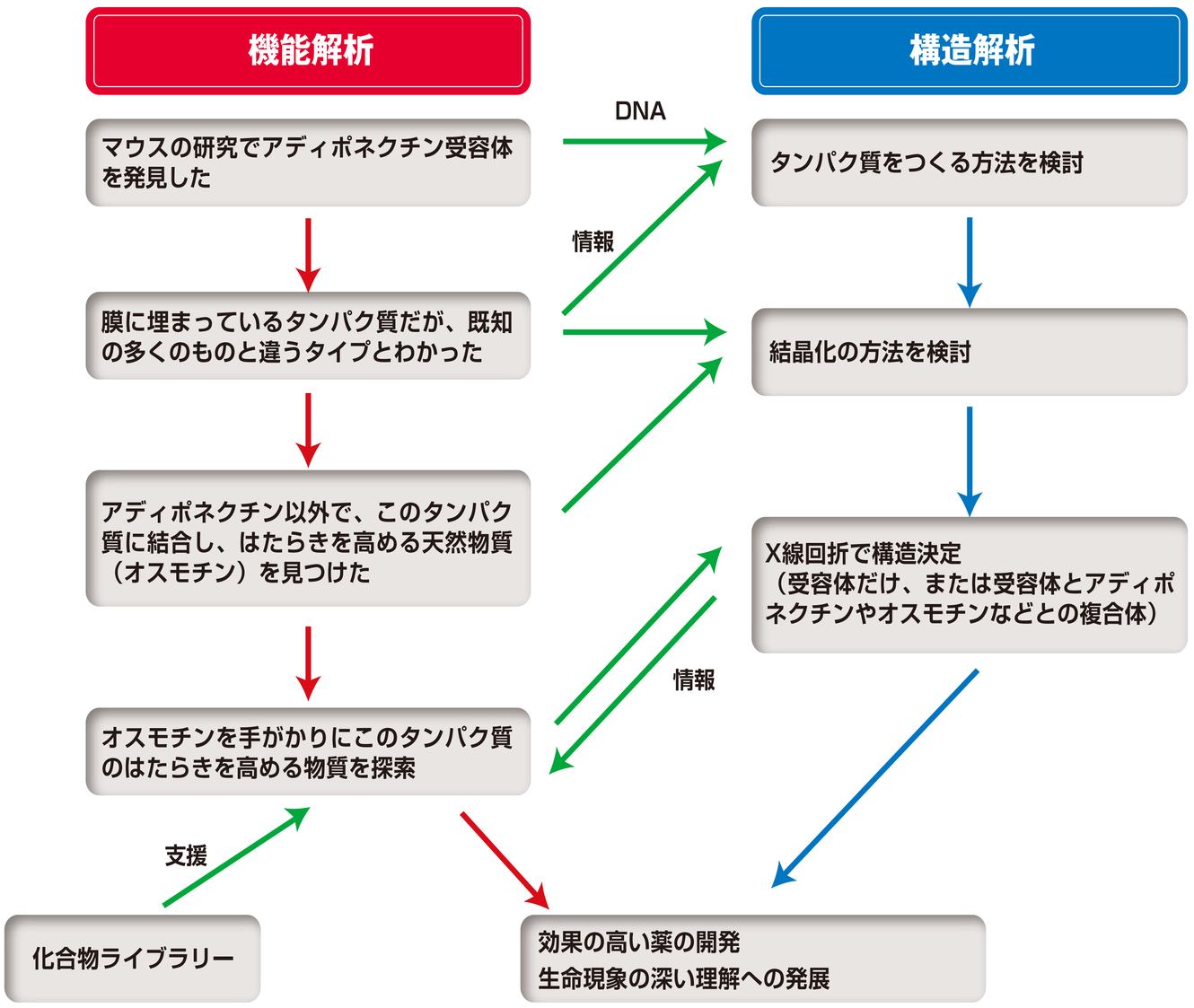


メタボリックシンドロームや糖尿病の主因は、肥満とそれに伴うアディポネクチン作用の不足であり、アディポネクチン受容体の活性化をはじめとする Ad 経路の活性化が治療の鍵と考えられる。

アディポネクチン受容体は、タンパク質のひもが細胞膜を貫いて往復するかたちに折りたたまれていると考えられている。タンパク質のひもには始まりと終わりがあり、多くの膜タンパク質は、細胞膜の外側に始まりがくるが、この受容体では内側にきている。つまり、この受容体は、多くの膜タンパク質とは膜に埋まるときの向きが逆である。

膜タンパク質である上に、きわめて珍しいタイプなので構造解析は難しい。このため、機能解析と構造解析の密接なやりとりで構造解析を進めると同時に機能についての理解を深める。その結果がメタボリックシンドロームの治療や予防に貢献するとともに、生命現象の深い理解にもつながる。

図版提供：門脇 孝 教授（東京大学大学院医学系研究科）



ターゲットタンパク研究プログラム

Targeted Proteins Research Program

「ターゲットタンパク研究」33 課題

「基本的な生命の解明」分野

テーマ	代表研究者	代表機関
細菌のタンパク質分泌装置と輸送基質タンパク質群の構造・機能解析	今田　勝巳	大阪大学大学院生命機能研究科
巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構	田中　啓二	東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所
オートファジーに必須なAtgタンパク質群の構造的基盤	稲垣　冬彦	北海道大学大学院薬学研究院
クロマチン上での基本転写因子、転写制御因子、ヒストン修飾因子の構造生物学	西村　善文	横浜市立大学大学院国際総合科学研究科
新規膜電位センサー蛋白群の構造と機能の解明	岡村　康司	大阪大学大学院医学系研究科
小胞輸送を制御するタンパク質複合体の構造機能解析	若槻　壮市	高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所
細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究	匂坂　敏朗	神戸大学大学院医学研究科
発癌性物質や酸化ストレスに応答する生体防御系センサーの構造基盤	山本　雅之	東北大学大学院医学系研究科
H^+-ATP合成酵素膜内在Foの機能構造と不正規構造の固体NMRによる解明	阿久津秀雄	大阪大学蛋白質研究所
ミトコンドリア呼吸の作用機序の全容の解明を目指す高分解能立体構造解析と機能解析	吉川　信也	兵庫県立大学大学院生命理学研究科
創薬に繋がるV-ATPaseの構造、機能の解明	岩田　想	京都大学大学院医学研究科
非翻訳RNAによる高次細胞機能発現機構の解明	濡木　理	東京大学医科学研究所

「医学・薬学等への貢献」分野

テーマ	代表研究者	代表機関
自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析	審良　静男	大阪大学免疫学フロンティア研究センター
タンパク質構造に立脚したDOCK2シグナル伝達機構の解明と創薬研究への応用	福井　宣規	九州大学生体防御医学研究所
神経細胞死に関与する活性酸素発生源の解明と構造生物学的手法を駆使した阻害剤創成	住本　英樹	九州大学生体防御医学研究所（九州大学大学院医学研究院）
アルツハイマー病治療薬創出に向けたγセクレターゼの構造解析と機能制御	富田　泰輔	東京大学大学院薬学系研究科
核酸およびレドックス調節パスウェイを標的とする抗トリパノソーマ薬の開発	北　潔	東京大学大学院医学系研究科
メタボリックシンドローム・糖尿病の鍵分子アディポネクチン受容体AdipoR／AMPK／ACCタンパク群の構造解析とそれに基づく機能解明及び治療法開発	門脇　孝	東京大学大学院医学系研究科
ケモカイン-ケモカイン受容体-シグナル制御分子フロントファミリーの構造・機能ネットワーク解析からの免疫システムの解明および創薬開発	松島　綱治	東京大学大学院医学系研究科
核内レセプターの新規機能解析と構造情報に基づいた線維化疾患治療法の開発	柳澤　純	筑波大学生命環境科学研究科
がんや様々な疾病に関与するNPPファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで	青木　淳賢	東北大学大学院薬学研究科
セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発	熊ノ郷　淳	大阪大学微生物病研究所（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）

「食品・環境等の産業利用」分野

テーマ	代表研究者	代表機関
害虫の繁殖抑制に応用可能なリガンドと受容体膜タンパク質の構造・機能解析	永田　宏次	東京大学大学院農学生命科学研究科
抗生物質やその他の有用物質生産に利用可能な鍵酵素の構造・機能解析	堀之内末治	東京大学大学院農学生命科学研究科
乾燥・高温ストレス耐性作物の開発に役立つ転写制御タンパク質の構造・機能解析	田之倉　優	東京大学大学院農学生命科学研究科
環境ストレス耐性作物の開発に役立つ転写制御タンパク質の構造・機能解析	松岡　信	名古屋大学生物機能開発利用研究センター
多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポート・マシーナリーの構造生物学	村上　聡	東京工業大学大学院生命理工学研究科
齧歯類ペプチド性フェロモンファミリーの構造と機能の解明：ネズミの環境問題の解決に向けて	寺沢　宏明	熊本大学大学院医学薬学研究部
新規味物質・味評価法開発に重要な味覚受容体の構造・機能解析	山下　敦子	理化学研究所播磨研究所
多糖の輸送・分解に関わる細菌由来超分子の構造生物学とその食品・環境分野への応用	橋本　渉	京都大学大学院農学研究科
新規炭酸固定系を構成する酵素群の構造機能解析と機能改良	三木　邦夫	京都大学大学院理学研究科
キラル化合物の産業生産に有用な酵素の触媒反応機構の解明と高機能化	清水　昌	京都大学大学院農学研究科
バイオマス植物の開発および食糧増産に役立つ植物環境応答タンパク質の構造・機能解析	島本　功	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科

「技術開発研究」10 課題

生産

テーマ	代表研究者	代表機関
タンパク質生産技術開発に基づく「タンパク質発現ライブラリー基盤」の構築	横山　茂之	理化学研究所横浜研究所
新規タグ技術を中心とした膜蛋白質・細胞外蛋白質の高品質生産と精製システムの開発	高木　淳一	大阪大学蛋白質研究所
膜タンパク質結晶化の革新的支援法の開発	加藤　博章	京都大学大学院薬学研究科
抗体を用いた膜蛋白質結晶化技術の確立	岩田　想	京都大学大学院医学研究科

解析

テーマ	代表研究者	代表機関
高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発	若槻　壮市	高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所
固体NMR膜蛋白質複合体構造解析技術	藤原　敏道	大阪大学蛋白質研究所
SAIL法による蛋白質構造解析技術の多様化	甲斐荘正恒	名古屋大学大学院理学研究科

制御

テーマ	代表研究者	代表機関
化合物ライブラリーの基盤構築とタンパク質制御技術の開発	長野　哲雄	東京大学大学院薬学系研究科

情報プラットフォーム

テーマ	代表研究者	代表機関
ターゲットタンパク研究情報プラットフォームの構築運用	菅原　秀明	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所
タンパク質の複合体構造を推定するための構造バイオインフォマティクス	由良　敬	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科

ターゲットとなるタンパク質

基本的な生命の解明　12課題

- 物質の輸送
- タンパク質分解（品質管理、量の調節）
- 遺伝子の複製、発現
- シグナル伝達
- 酸化ストレス応答
- 細胞接着
- 好気呼吸

などに関わるタンパク質群

医学・薬学等への貢献　10課題

- メタボリックシンドローム
- 神経疾患（アルツハイマー、神経細胞死）
- 自己免疫疾患
- 感染症（致死性の寄生虫）
- がん
- 炎症
- 線維化疾患（肝硬変、腎硬化症）

などに関わるタンパク質群

食品・環境等の産業利用　11課題

- 植物の環境ストレス応答
- 植物の成長制御
- 有用物質生産
  （抗生物質、キラル化合物、機能性糖類）
- 害虫や害獣の繁殖制御
- 新規CO_2固定系
- 甘味や旨味の受容

などに関わるタンパク質群