

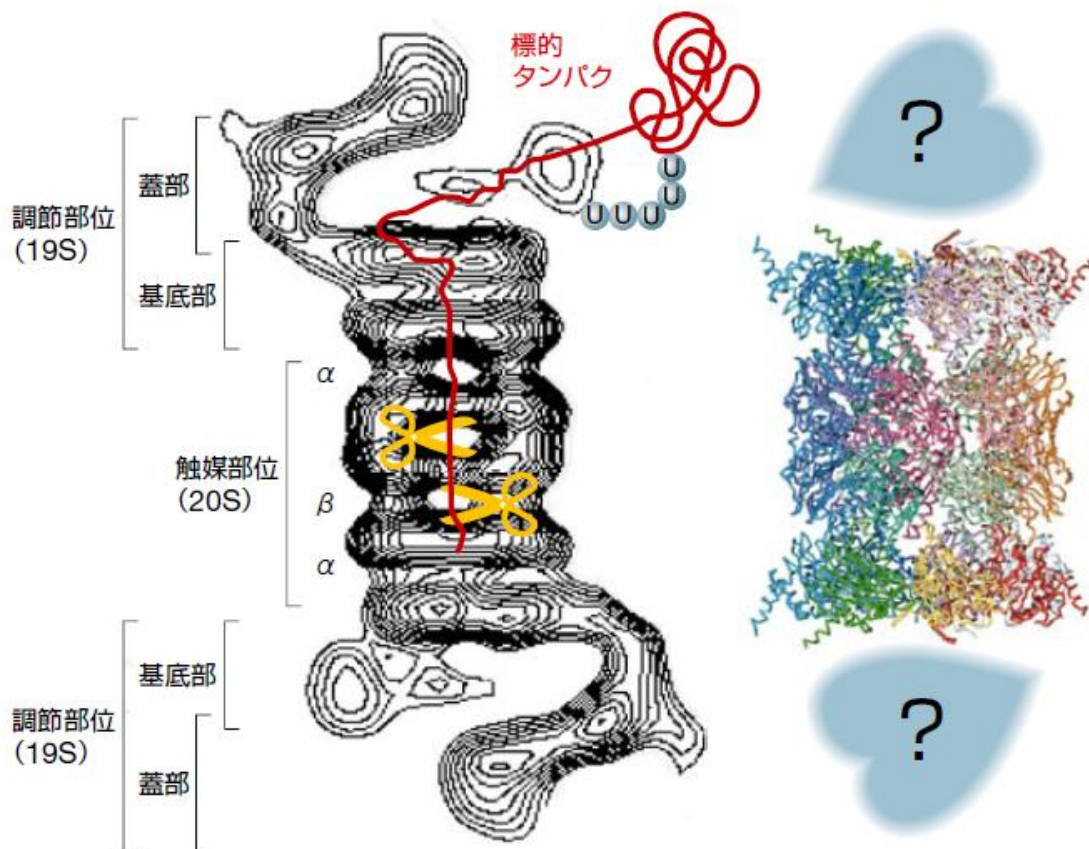
「基本的な生命の解明分野」の成果

タンパク質は、細胞の中でさまざまな働きをする「機械」なので、タンパク質の構造と機能を理解することは、生命現象を理解することにつながります。本プログラムでは、12の課題が研究されており、いずれも成果をあげていますが、ここでは、世界のトップを走っている3グループの研究を紹介しましょう。

不要になったタンパク質を分解する巨大な装置

生命現象というと、細胞が必要とするものを作り出す活動に目がいきがちですが、実は、不要になったものを見つけて分解することも、生命を維持する上ではたいへん重要です。細胞の中には、「プロテアソーム」というタンパク質があって、不要になったタンパク質を分解しています。

東京都臨床医学総合研究所の田中グループは、世界に先駆けて、十数年前からこのプロテアソームの立体構造解析に取り組んでいます。細胞内で不要になったタンパク質には「ユビキチン」という分子が結合し、プロテアソームは、この目印のついたタンパク質を取り込んで分解するのです。



<図説明>プロテアソームによる不要タンパク質の分解。Uはユビキチンを表す。

プロテアソームは、約 100 個の部品（サブユニット）が集まった巨大なタンパク質です。円筒の両端に蓋（ふた）がついたような形をしており、蓋（黄色）とそれを受ける部分（オレンジ色）を合わせて調節部位、円筒の中央部分（薄い青色と濃い青色）を触媒部位と呼びます。プロテアソームができるときには、たくさんの部品が勝手に集まるわけではなく、「シャペロン」というタンパク質が、部品が正しく集まるように手助けします。

田中グループは、触媒部位ができるときに働くシャペロンを以前に突き止めていましたが、本プログラムでは、調節部位の形成に必要な 4 種類のシャペロンを発見し、このうちの 2 つの構造を決定しました。これにより、どのシャペロンがどの部品と結合して調節部位を形成していくのかという過程が明らかになりました。細胞内には、ほかにも大きなタンパク質があるので、この成果は、それらの形成過程を理解するのにも役立ちます。

同グループはすでに、触媒部位の構造を決定していますが、最終目標は丸ごと 1 個のプロテアソームの構造を解析することです。100 個以上の部品がきちんと集まったタンパク質を得て、それを結晶化させるという難題が立ちまわっていますが、長年このタンパク質に取り組んできた同グループは着実に研究を進めています。

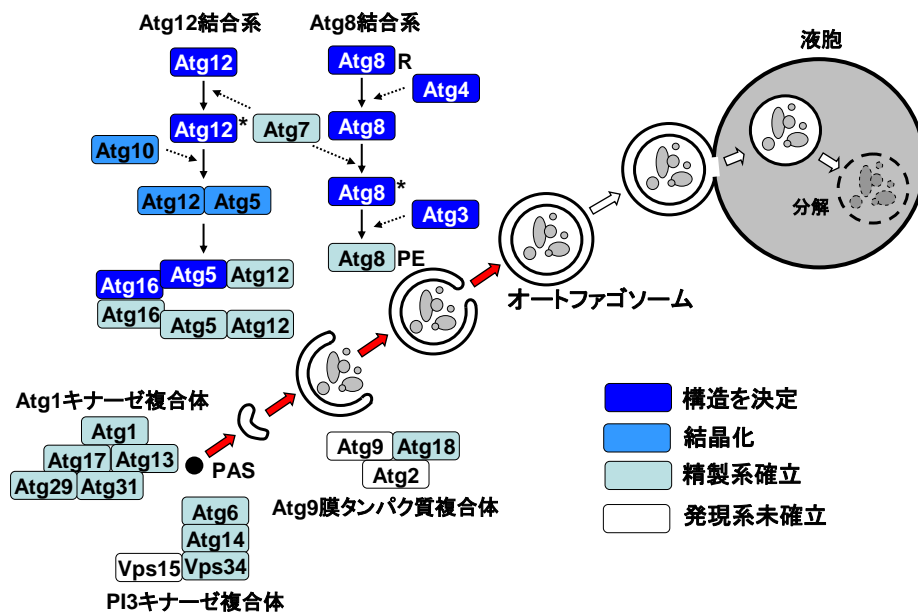
不要になったものを袋に包んで処分する

細胞内で不要になったタンパク質を分解するしくみはもう 1 つあります。それがオートファジーです。オートファジーの研究は世界中でさかんに行われていますが、その機構を世界で初めて明らかにしたのは、北大の稲垣グループに加わっている東工大の大隅特任教授（現）で、日本はこの分野で世界の研究をリードする立場にあります。

オートファジーでは、細胞の中に細胞膜とよく似た膜ができ、これがどんどん大きくなって不要なタンパク質や細胞器官を包み、液胞という場所まで運びます。そして、不要物は液胞で分解されます。たとえば、細胞内でエネルギーを作り出すミトコンドリアのように大きな細胞器官でさえも、機能を果たせなくなるとオートファジーで分解されてしまいます。

不要物を包む膜のタネはどのようにできるのか、比較的短い時間（数時間）で膜がどんどん大きくなるのはどんな機構によるのかなど、オートファジーには謎がたくさんあります。この謎を解くには、オートファジーにかかわるタンパク質の機能を解明する必要があります。しかし、多数のタンパク質がかかわることは知られているものの、それぞれがどんな機能を果たしているのかはほとんどわかっていません。

そこで、同グループでは、それらのタンパク質の構造と機能の解析を進めています。いくつものタンパク質が複合体を作って働くことも多いので、複合体の構造解析も進めています。これらの結果から、ダイナミックな生命現象であるオートファジーのしくみが、かなり明らかになってきました。オートファジーは、アルツハイマー病やパーキンソン病などの原因にも深く関係しているので、病気の理解や医療にもつながることが期待されています。



<図説明>オートファジーのプロセスと、そこにかかわるタンパク質

生命現象の名脇役「非翻訳 RNA」の機能を明らかに

RNA には、DNA の情報に基づいてタンパク質が作られるとき、両者の仲立ちをするという大切な機能があります。しかし、その働きをする RNA (mRNA) 以外にも、細胞の中には、アミノ酸を運ぶ tRNA や、mRNA の分解を引き起こす小さな RNA (miRNA、siRNA) など、さまざまな RNA があります。これまであまり注目されてこなかった、これらの非翻訳 RNA の研究を進めているのが、東大の濡木グループです。

tRNA は、20 種類のアミノ酸のうちの 1 つと結合し、またそのアミノ酸に対応するアンチコドンという 3 個組のヌクレオチドをもっていますが、アミノ酸とアンチコドンを正しく対応させるしくみは非常に複雑です。同グループでは、できたばかりの tRNA に修飾を施す酵素や、tRNA とアミノ酸を結合させる酵素の構造と機能を、X 線結晶解析と他の分析手法を組み合わせることで詳細に調べ、これまで知られていなかったしくみをいくつも明らかにしました。

また、miRNA や siRNA は特定のタンパク質 (Argonaute) と結合することで、mRNA の分解を引き起こし、結果的に細胞内のタンパク質の働き方を調整しています。このため、同グループでは、Argonaute タンパク質と miRNA や siRNA の複合体の構造解析を進めています。miRNA が細胞のがん化にかかわるなど、小さな RNA は病気にも関係しており、構造から機能が明らかになれば、生命現象の理解と医療に大きく寄与すると期待されます。