

1. 研究領域名：タンパク質の一生：細胞における成熟、移動、品質管理

2. 研究期間：平成13年度～平成18年度

3. 領域代表者：吉田 賢右（東京工業大学・資源化学研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

細胞の中でポリペプチドのヒモとして出現した新生タンパク質は「成熟」し、しかるべき区画に輸送され、そこで機能を発揮して働く。傷ついたタンパク質は修復あるいは解体され、時にそれから逸脱して手におえない凝集をひきおこしたりする。細胞中に無数にあるタンパク質は、各々がこうした「タンパク質の一生」の過程のどれかを経過しつつあり、細胞側には、それらの構造状態間の遷移を監視し制御するシステムが用意されている。本領域研究では、タンパク質の一生を監視し制御し変換する細胞システムの全体像を明らかにすることを目指し、以下の目標を設定した。

タンパク質の構造状態（ノンネイティブ状態、凝集を含む）を認識し、支配し、取り扱う細胞内の仕組みを解明する。

このシステムの主役である分子シャペロン、タンパク質の膜透過装置、ATP 依存性プロテアーゼの分子機構を解明する。

このシステムによる細胞のタンパク質の品質管理の機構、その破綻の結果引き起こされる細胞病態、を明らかにする。

(2) 研究成果の概要

多くの意義の大きい発見があった。具体的に列挙する。細菌において新生 SecM がリボソームのトンネル内でひっかかって翻訳停止し分泌系を制御する機構の発見、輸送モーター因子 SecA の結晶構造解析、ペリプラズムタンパク質の SS 結合形成を行う DsbB-DsbA の結晶構造の決定と作動機構の謎の解決、細菌のリポタンパク輸送因子 LolA、LolB の立体構造の解明と輸送システムの提案、タンパク質のミトコンドリア外膜・内膜通過を共役させる多くの新因子の発見、小胞体品質管理において異常タンパクの認識を担う EDEM の発見、Derlin-2 の同定による異常糖タンパク質の逆行輸送の道すじ（カルネキシン EDEM Derlin-2 p97）の解明、基質のジスルフィド結合を還元し逆行輸送を促進する還元酵素 ERdj5 の同定、ペルオキシソームの形態制御に関わる諸因子の発見と役割の解明、一分子観察に基づくシャペロニン機構の新モデルの提案、凝集タンパクの可溶化・再生を担う ClpB の立体構造の解明と作動機構の提案、酵母プリオンの一線維観察に基づく Hsp104 の線維形成制御の機能解明、「単量体」のポリグルタミンが神経毒性を持つ発見、真核細胞のシャペロニンによるポリグルタミン凝集形成の阻害と神経細胞死抑制の発見、小胞体ストレス応答活性化をモニターできるトランスジェニックマウスの作製、動物における小胞体ストレス応答を担う翻訳後修飾と転写後修飾による新経路の発見、Akita マウスにおける糖尿病が小胞体誘導性アポトーシスによっておこることの発見、糖タンパクを認識する新規レクチン型ユビキチンリガーゼの発見と立体構造決定に基づく異常タンパク認識機構の解明、プロテアソームの分子集合を媒介する新因子の発見、等々。いずれも教科書的、あるいは準教科書的な貢献である。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

合成から分解に至る大規模なタンパク質研究が行われ、質、量ともに国際的に非常に高い水準の多数の成果が得られた。若手人材育成にも力を注ぎ、優れた研究者が多数育成された。分子シャペロンに関する優れた成果をはじめプリオンやアミロイドに関する興味深い結果、小胞体ストレス応答の研究進展など、タンパク質の総論、各論に渡る良質の成果が得られた。一方、各研究班はそれぞれ優れた業績を著しているが、特定領域研究として期待される共同研究が生む研究発展の効果について、各班がいかに有機的な連携を成せたかをさらに明瞭にすべきではなかったか。例えば領域代表とは異なる発想の班員を加え、研究を多角的な観点から照準を当てる工夫をすることなどにより、タンパク質の構造機能相関に関する大規模研究での特定領域研究の価値や重要性を一層意義づけられたと思われる。