


タンパク質寿命が制御するシシ・バイオロジー（タンパク質寿命）

	領域代表者	東京大学・大学院薬学系研究科・教授 村田 茂穂（むらた しげお） 研究者番号: 20344070
	研究領域情報	領域番号: 23A301 研究期間: 2023年度～2027年度 キーワード: タンパク質分解、質量分析、標的タンパク質分解、ユビキチン

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

タンパク質は生命体を構成する必須の機能素子であり、細胞・組織は数千から数万種類に及ぶタンパク質のセットと存在量（プロテオーム）により機能が形作られている。プロテオーム形成において、DNA情報に基づいたmRNA転写・タンパク質翻訳合成と両輪をなすのがタンパク質分解である。タンパク質分解は常に作動しており、各タンパク質の合成量と分解量の均衡を取ることでタンパク質全体の恒常性が保たれている。このように、タンパク質分解を常時行う態勢を取ることで、細胞内外の環境に迅速に応答することが可能となっている。個々のタンパク質は数分から数年と千差万別の寿命を持つ。しかし、タンパク質は形作られた後に、どのように寿命が決定されるのか、その仕組みは未だ明らかではない。また、細胞が分化するときや機能を大きく変化させるときなどには、タンパク質の構成を大幅に作り替える必要がある。このような場合のタンパク質合成の変動はよく知られるが、同時にタンパク質分解もダイナミックに変動している。しかし、様々な生命現象や病態によって、時間軸を伴った選択的かつ大規模なタンパク質分解が生じる機構は不明である。この機構を明らかにすることによって、生命現象・病態の新しい真の姿の理解が可能となることが期待できる。

そこで本領域では、タンパク質分解、分析化学、バイオインフォマティクス、ケミカルバイオロジーなどの研究者を結集し、タンパク質寿命の仕組みを「識る」、「測る」、「操る」ことにより「タンパク質寿命が制御するシシ・バイオロジー」（シシは新/真/深を表す）の理解を目指し、生命現象の理解に新たなパラダイムを構築することを目指す。

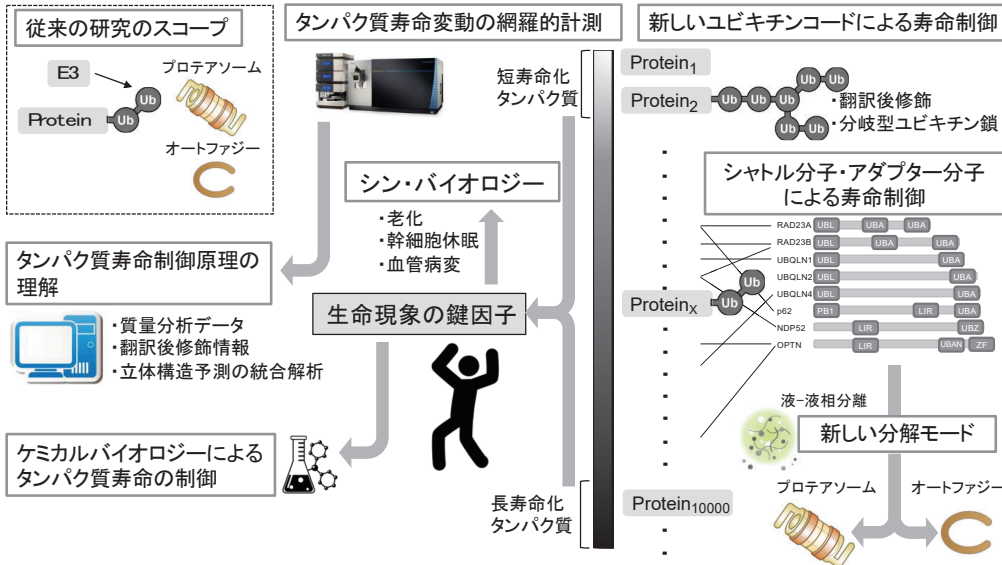


図1 本領域が目指す研究の全体像

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究領域では、タンパク質分解、分析化学、バイオインフォマティクス、ケミカルバイオロジーの国内リーダー研究者を結集し、タンパク質寿命を制御する分子機構の解明、タンパク質寿命の網羅的経時的計測、タンパク質寿命の操作手法の開発、タンパク質寿命を規定する原理の理解、タンパク質寿命が制御する生命現象の新しい理解を目指し、以下に示す3つのプロジェクトを並行して推進する。

- **タンパク質寿命動態のバイオロジー** 細胞・組織が機能を大きく変化させるときなどには、タンパク質分解をダイナミックに変化させることにより構成を大幅に作り替える必要がある。網羅的にタンパク質の半減期を理解することが、細胞・臓器でどのようなイベントが起こっているかを知る、感度の高い重要な手がかりになる。プロテオームワイドにタンパク質寿命変動を計測し、変動するサブセットを決定し、その制御機構を解明することにより、生命現象の新しい理解につなげる。
- **タンパク質寿命決定の仕組み** 真核細胞の2大分解系であるユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系をはじめとした身体に備わっているタンパク質分解系によるタンパク質寿命を制御する新しい基本原理を探索する。標的分子へのユビキチン鎖付加を分解の主要な目印とする場合が多く、分岐鎖ユビキチンによる機能増幅・変換、ユビキチン鎖を認識・運搬するシャトル分子の多様性による分解基質の選別、液-液相分離によるタンパク質分解促進機構といった、新しい分解制御モードが最近次々と明らかになり、タンパク質寿命が幾重にも複雑に制御されていることがわかってきた。
- **タンパク質寿命の計測と制御** 高深度（包括的かつ網羅的）にタンパク質寿命を測定する技術確立し、様々な生理的・病態的環境下において、大規模なタンパク質構成変動を駆動するタンパク質分解制御機構を明らかにする。また、タンパク質の配列情報、翻訳後修飾情報、予測立体構造を統合することにより、タンパク質分解研究開始以来の謎である「タンパク質の寿命が千差万別なのはなぜか」という根源的な問いに挑む。さらに、タンパク質寿命を自在に制御する新技術をケミカルバイオロジーにより創出し、細胞・組織機能や病態を操作する手法を確立する

本研究領域で創成する「タンパク質寿命学」による視点は、基礎研究として大きなインパクトをもたらす。同時に、あらゆる生命現象にタンパク質寿命制御に関わることを考えれば、本領域によって新たな視点を導入されたタンパク質動態研究は、あらゆる生命科学全般へ大きな波及効果をもたらす。さらには、タンパク質寿命の理解と制御による疾患治療、バイオマーカーの同定など、医療分野にも大きな波及効果をもたらすことが期待される。

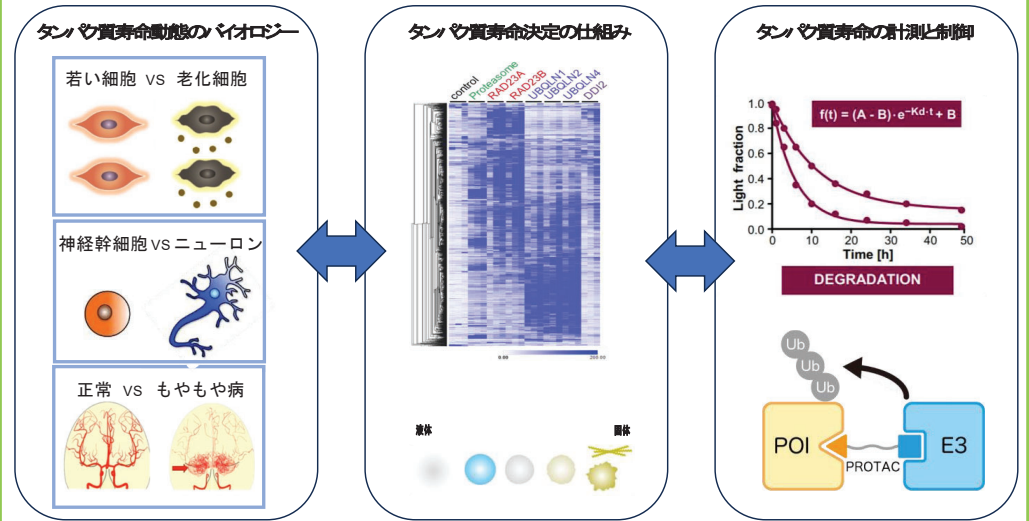


図2 「タンパク質寿命学」創出のための研究戦略