

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 核酸合成に関わるたんぱく質複合体の構造と機能解析

2. 研究代表者名: 荒木 弘之 (情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授)

3. 研究概要

多くの生命現象では、複数のたんぱく質による複合体の形成とその複合体の構造変換(リモデリング)が重要な機能を担っています。この研究では、染色体 DNA 複製の開始と RNA の核外輸送に関与するたんぱく質複合体に焦点をあて、これら複合体の形成と構造変換の制御機構を明らかにします。さらにこれらの研究から、細胞内反応を制御する人工分子スイッチの構築や RNA 輸送を制御する抗エイズ創薬の可能性を探ります。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

<荒木G分>

CDK による複製開始機構に関し、Sld2 の Multiple リン酸化反応に伴う Dpb11 への結合を複製開始因子集合の分子スイッチと見なして、各要素の結合の分子機構を解析した。この成果は高く評価できる。Sld2- Dpb11 の相互作用が、CDK による S 期開始反応の分子基盤であることを証明した。しかし、当初の計画に提案されている生細胞内での結合様式を可視化する技術の開発は当初予想以上に困難とわかり進展していない。また、核酸と蛋白質の分子間相互作用を理解するためには高次構造情報が必要であるが、構造解析は進展していない。

<大野G分>

核外輸送に際し、mRNA としてのアイデンティティを明らかにし、「イントロン」と「RNA の長さ」が規定するという発見は、独創性の高い成果として高く評価される。HIV-1 Rev タンパク質の RNA 輸送に関し、タグの書き換えが宿主の mRNA 経路を遮断するという発想も独創性が高い。ただし、HIV関係の研究は当初計画に比べ大幅に遅れている。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

<荒木G分>

国際的にも高い評価を得られる輝かしい成果が出ているにもかかわらず、国際的なジャーナルに掲載された論文は多くはない。投稿中の論文もあるので、今後の成果公表に期待したい。

<大野G分>

mRNA のアイデンティティに関する研究を中心に基礎的な研究は、順調に進展している。今後の展開への見通しも明るい。ただし、論文発表は、得られている成果に比べ活発とはいえない。投稿中の論文が速やかに公表されることを期待している。

当初計画において、目玉の一つであったHIVの創薬への応用面が、あまり進行していない。研究者の移

動など、事情は理解できるが、今後どのようなアプローチを取るのか、早急に策定すべきであろう。

4-3. 今後の研究に向けて

<荒木G分>

現状でも高く評価できる成果を出しているが、今後、以下の点も配慮して研究の展開をはかって欲しい。

- 1 本来的に基礎的な研究であり、純理学的な研究の進捗が第一義的に重要と考えるが、大型のプロジェクトであることも心に留め、特に分子スイッチの応用面を検証することは、当初計画にも盛り込まれていることを忘れないで欲しい。
- 2 X線やNMR解析を行ってる group との共同研究など構造解析にも力を注ぐよう望みたい。
- 3 In vitro 系再構築の方向性を加速してほしい。
- 4 Sld2- Dpb11 システムの普遍性について解析して欲しい。本研究で明らかになった制御システムが哺乳動物までに適用できるか否かの解析は興味深くできれば手を伸ばしてほしい。

<大野G分>

基本的には注目を浴びる成果を挙げており、これまでの進行から今後の見通しも明るいですが、以下の点に留意して研究の進展を図ることを希望する。

- 1 構造研究にも本腰を入れ、輸送因子群複合体の結晶構造解析など複合体の分子実体の直接的なエビデンスにアプローチすることが望まれる。このためには共同研究も視野に入れてはどうか。
- 2 応用への展開も心がけてほしい。HIV-1 関連の研究は縮小など方向変換することなく、再構築してほしい。このためには研究員の配備など組織体制の再編を考慮すべきでないか。
- 3 リボソームRNA上のUV障害修復の分子機構を調べる研究は、中心的な課題との関連が今ひとつ明確でない。

4-4. 戦略目標に向けての展望

<荒木G分>

本研究は生命現象の根幹をなす複製開始反応を理解する上で多大な貢献をするとともに、反応を人為的に制御できる分子スイッチ構築への基盤を与えるものである。複製開始機構の分子解明は、多くの疾病に関連するので、直接的な応用とは別に、社会還元に大きく貢献する可能性がある。

<大野G分>

基盤的な研究の展開の見通しは申し分ない。反面、HIV-1 Rev タンパク質による選別的な RNA 輸送経路の発見は、エイズを予防・治癒し得る新薬開発に繋がる可能性がある。しかし現時点では、この面の研究が停滞している。

4-5. 総合的評価

<荒木G分>

レベルの高い研究を行っているので、平均点以上の高い評点が与えられるには違いないが、基礎研究としての成果が上がっている反面、論文発表が少ないこと、研究の幅が当初の期待ほど広くなく、構造解析や分子スイッチとしても可能性の検討などの課題が取り残されている。今後の展開に期待する。

<大野G分>

基礎的な研究は独創性が豊かで、極めて高い評点が与えられる反面、応用面の研究が計画から遅れている。