

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名:タンパク質修飾の動態とネットワークの網羅的解析

2. 研究代表者:吉田 稔((独)理化学研究所基幹研究所 主任研究員)

3. 研究概要

生体内のタンパク質はさまざまな翻訳後修飾を受け、それらが動的なネットワークを形成し、環境適応と恒常性維持に関与する。特にアセチル化やメチル化は代謝活性と連動するが、その全体像は不明である。本研究ではクローン化した分裂酵母全遺伝子産物の翻訳後修飾を網羅的に解析し、その中で明らかになった重要な代謝関連因子のヒトホモログについて修飾と機能の制御機構の解明と阻害剤開発による代謝制御法の確立を目指す。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

(1)研究の進捗状況

研究は順調に進展している。タンパク質の翻訳後修飾の網羅的な解析で、分裂酵母の約 5,000 種類の全発現タンパク質のアレイを作製し、種々の翻訳後修飾を修飾アミノ酸に対する抗体を使って解析し、修飾タンパク質の同定、修飾の生合成・脱離系、生物機能等の解析を目指している。アセチル化を中心とした翻訳後修飾の網羅的解析では他に例はなく、国際的にも高く評価されている。脱アセチル化酵素阻害剤を活用した新規アセチル化タンパク質の検索法などで見られるように、微生物が生産する翻訳後修飾阻害剤の開発と利用、阻害剤を用いた新規修飾タンパク質の検出法など、他の修飾にも原理的には応用可能な様々な手法を工夫し、ニトロ化、ビオチン化、D体アミノ酸を含む修飾などにも解析を広げている。この間に創出したタンパク質の分析・同定技術、タンパク質のモビリティ解析技術、プロテインマイクロアレイ技術はアセチル化以外のタンパク質の修飾にも応用可能な解析法でインパクトは大きい。研究は軌道に乗って順調に進み、タンパク質の翻訳後修飾に限定されてはいるが、網羅的な解析で戦略目標に沿っている。

(2)研究体制

理研内の二つの研究グループからなる体制で、修飾プロテオミクスに焦点を絞り、コンパクトな体制で代表者のリーダーシップも十分発揮されている。

(3)研究費の執行状況

研究費は採択当時、他のグループに比べ全体枠が少なかったが、その後追加予算の配分等で措置を取った結果、他のグループとほぼ同程度となったことで、研究が加速されたと判断している。研究費の使用状況については特に問題はなく順調と判断される。

(4)その他特記事項

ごく微量のタンパク質試料のアミノ酸分析では通常の方法では検出が不可能だが、無酸素加水分解法を考案して分析し、特許出願するなど創意工夫の後が見られる。

4-2. 今後の研究に向けて

方法論的には現在行っている翻訳後修飾の網羅的な解析を進めることで確実な成果が期待できる一方で、網羅的解析で得られた成果の一部に焦点を合わせ、深化する研究も必要で、この中から大きく発展する研究成

果が出てくると予想される。例えば、ミトコンドリアタンパク質のアセチル化による代謝制御にかかわる SIRT3 の機能解析は重要である。また、修飾阻害物質の発見・開発は創薬に繋がる重要なもので、今後この方面へ力を注ぐことで社会貢献への発展が期待される。網羅的な研究とそれから派生する個別研究、脱アセチル化酵素阻害剤のような薬物の研究など様々な研究があるが、これら多種類の研究を如何に進めるか、マンパワーに限りがあるので、明確な目標を再設定して欲しい。

本研究は重要な成果に繋がる研究と期待を集める一方で、本研究はプロテオーム研究が中心だが、本研究領域の戦略目標を考えると、プロテオームを踏まえてメタボローム領域への発展を目指して欲しい。

#### 4-3. 総合評価

代表者らがこれまで独自に構築してきた分裂酵母の全遺伝子発現系を用いたタンパク質の翻訳後修飾を一挙に解析するシステムを構築し、新規な修飾タンパク質を多数発見している。想定どおり網羅的な研究が順調に進行している中で、新規の重要な発見に繋がる芽も発見され、それを基にした個別研究も展開している。本課題はそもそも酵母タンパク質の翻訳後修飾の網羅的な解析として提案されたので、最初の提案を越える注文とも言えるが、この研究を単に酵母に限定せず、修飾のもつ生物学的意義の解明、ヒトに応用した細胞機能解析や病態解明、創薬研究などにも広げ、単にプロテオミクス研究に終わらせず、その先も視野に入れた研究に発展させて欲しい。それだけ可能性が見え研究が進展したことを意味しているが、様々な可能性の中から何処に焦点を絞って研究し、後半の研究をまとめるか戦略を検討し方向を明確に出して欲しい。