

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スウェーデン研究交流）

1. 研究課題名：「ミトコンドリアβバレル型外膜タンパク質の輸送と膜組込み機構及びタンパク質相互作用の解明」
2. 研究期間：平成21年7月～平成25年3月
3. 支援額： 総額 25,638,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Paul Horton	産業技術総合研究所	研究チーム長
研究者	遠藤斗志也	名古屋大学	教授
研究者	山野晃史	名古屋大学	博士研究員
研究者	塩田拓也	名古屋大学	博士課程後期課程
研究者	今井賢一郎	産業技術総合研究所	研究員
研究者	傅思縉	産業技術総合研究所	研究員
参加研究者 のべ			11 名

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Arne Elofsson	ストックホルム大学	教授
研究者	Sikander Hayat	ストックホルム大学	博士研究員
研究者	Nanjiang Shu	ストックホルム大学	博士研究員
研究者	Christoph Peters	ストックホルム大学	大学院生
参加研究者 のべ			4 名

5. 研究・交流の目的

日本とスウェーデンが交流を通じて、バイオインフォマティクス的手法と生化学的実験手法という互いの研究分野の強みを活かし、ミトコンドリアへの蛋白質輸送の一部解明を目指す研究を実施した。特にミトコンドリアβ型外膜蛋白質のファミリー数の推定と、ミトコンドリアへの蛋白質輸送を担うTOM複合体の構造と機能について研究を行った。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

グラム陰性バクテリア、ミトコンドリア、葉緑体は内膜と外膜という二重の生体膜に包まれている。これらの膜には、多くの蛋白質が存在し、外膜だけには樽型の構造を持つ「β型膜蛋白質」が存在する。バクテリアには100種類以上のβ型膜蛋白質が知られているが、ミトコンドリアには4種類しか確認できていない。そのひとつであるTom40は、TOM複合体という蛋白質の輸送複合体のポアとなっている。ミトコンドリアの外膜は他の生体膜と同様に、蛋白質に対して、選択的な透過性を持っているが、ミトコンドリアではTOM複合体が、細胞質からミトコンドリアの中に取り入れるべき蛋白質を認識し、ミトコンドリア内へ運ぶことにより、ミトコンドリアの機能を維持している。

本研究の成果は次の3点にまとめることができる。1) ミトコンドリア  $\beta$  型外膜蛋白質のファミリー数は、非常に少ない(4種類からそれほど増える見込みはない)ことを示すと共に、葉緑体の新規  $\beta$  型膜蛋白質候補を発見した。2)  $\beta$  型膜蛋白質のアミノ酸配列から、膜貫通領域の位置とそのトポロジーを高精度で予測できる予測手法を開発した。3) TOM 複合体の生合成と蛋白質を認識するメカニズムに関する重要な知見(例えばミトコンドリア外膜の外側で一旦認識された蛋白質がどのようにしてミトコンドリアに入ってくるかなど)を得た。4) 架橋実験データを基にした TOM 複合体の暫定的な構造モデル(Tom40-Tom22 複合体)を構築した。そして、配列解析による機能部位予測と構造モデルから、蛋白質の輸送に重要な Tom40-Tom22 複合体の相互作用部位を見つけることができた。

## 6-2 人的交流の成果

本研究交流では、毎年、両国のグループの数人が、お互いの研究室を訪問し、研究を行うことで、有意義な人的交流成果が得られた。例えば、ストックホルムには、産総研のグループの研究テーマのひとつである細胞内局在予測の分野において著名な研究者がいる。今回の交流を通して、Elofsson 教授の計らいで彼らと交流を持つことができ、今後の研究において重要な人脈を作ることができた。大学院生の訪問においては、国際的なコミュニケーション能力を高めることができ、卒業後の海外での研究室でポスドクのポジションを得ることに役立った。また、本研究交流で主催した「JST Vinnova Japan-Sweden Joint Workshop」では、日本とスウェーデンの蛋白質の細胞内局在の分野で著名な研究者が一堂に会し、それぞれの研究者が新たな人脈を築く良い機会となった。このワークショップが基で、新たな共同研究も今後生まれると期待できる。

本研究交流の期間は終了したが、TOM 複合体の構造モデリングの研究は、現在も進行中であり、ストックホルム大学、産総研、名古屋大学の交流は今も続いている。さらに、この研究は広がりを見せ、ドイツの研究者との交流も生まれている。蛋白質の輸送機構においては、さまざまな未解決問題が残されているが、バイオインフォマティクスの手法と実験的手法の融合がなくしては、これらの問題解決はないと感じている。したがって、今後、本研究交流で得た人脈を基に、協力体制を築き、新たな問題に挑戦することがあると考えられる。

## 7. 主な論文発表・特許等(5件以内)

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Kenichiro Imai, Sikander Hayat, Noriyuki Sakiyama Naoya Fujita, Kentaro Tomii, Arne Elofsson & Paul Horton, "Localization prediction and structure-based <i>in silico</i> analysis of bacterial proteins - with emphasis on outer membrane proteins", <i>Methods Mol. Biol.</i> , <b>939</b> :115-140, 2013.	共著, 総説
論文	T. Shiota, M. Maruyama, Y. Tamura, K. Yamano, M. Esaki & T. Endo, "The Tom40 assembly process probed using the attachment of different intramitochondrial sorting signals", <i>MBoC</i> , <b>23</b> (20):3936-47, 2012.	
論文	Sikander Hayat & Arne Elofsson, "BOCTOPUS: improved topology prediction of transmembrane $\beta$ barrel proteins", <i>Bioinformatics</i> , <b>28</b> (4):516-522, 2012.	
論文	Takuya Shiota, Hide Mabuchi, Sachiko Tanaka-Yamano, Koki Yamano, Toshiya Endo, "In vivo protein-interaction mapping of a mitochondrial translocator protein Tom22 at work", <i>PNAS</i> , <b>108</b> (37):15179-83, 2011.	
論文	Kenichiro Imai, Naoya Fujita, M. Micheal Gromiha & Paul Horton, "Eukaryotic-wide sequence analysis of mitochondrial $\beta$ -barrel outer membrane proteins", <i>BMC Genomics</i> , <b>12</b> :79, 2011.	