

## 研究課題別 中間評価結果

1. **研究課題名:** 遺伝暗号翻訳装置の機能的統合および機能的分散の構造的基盤の解明

2. **研究代表者:** 濡木 理(東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授)

### 3. 研究概要:

本研究では、先ず第1に遺伝暗号翻訳のアダプター分子として働くトランスファーRNA (tRNA) のプロセッシングおよび転写後化学修飾の過程に注目し、それぞれの過程で働く CCA 付加酵素 (RNA ポリメラーゼ) および MnmA チオ化ウリジン合成酵素と tRNA (前駆体) との複合体について、各反応ステップの複数の結晶構造 (スナップショット) を決定することで、高精度・高特異的な化学反応を触媒する動的なメカニズムを原子分解能で明らかにし、動画として視覚化した。さらに、真核細胞やその祖先となる古細菌の翻訳系酵素は、複数のタンパク質が超分子複合体を形成し、統合された化学反応 (チャネリング反応) を触媒すると考えられることを示した。

第2に、tRNA の化学修飾に働くチャネリング複合体 (TusE-tRNA-MnmA、TYW1-4、boxC/D snoRNP)、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) 超分子複合体 (MARS) の再構成と予備的な結晶化に成功し、構造研究を推進している。また、古細菌において 3 つの連続した化学反応を触媒して Gln-tRNA<sup>Gln</sup> を合成する GatDE アミド基転移酵素と tRNA<sup>Gln</sup> との複合体の X 線結晶構造解析を行い、統合された連鎖反応の触媒機構、さらにアンモニア分子を輸送する分子トンネルを明らかにした。

第3に、真核細胞の MARS を構成する aaRS は、タンパク質合成に働くのみならず、細胞の状態に応じて細胞外に分泌され、細胞死、免疫系の活性化、細胞の分化に働く。本研究では、マクロファージの活性化やがん細胞の浸潤制御に働くヒト由来リジル tRNA 合成酵素 (hLysRS)、血管新生抑制や顕著な抗腫瘍活性を持つ p43 タンパク質の大量調製系を確立し、予備的な結晶化に成功した。これらについて X 線結晶構造解析を行い、超分子複合体の構成因子が分散して細胞内と細胞外で異なる機能を示すメカニズムを解明する。

第4に、タンパク質が細胞内から膜を隔てた細胞外へ輸送される一般的なメカニズムを解明するために、細胞膜 (真核細胞では小胞体膜) を介した新生ペプチドの輸送を行うトランスコロン (超分子複合体) を構成する膜タンパク質、SecYE と SecDE の X 線結晶構造解析を行い、予備的な構造決定に成功した。真核細胞では小胞体、ゴルジ体を経た積荷タンパク質は輸送小胞に包まれて輸送され、細胞膜上で開口放出される。本研究では、輸送小胞と細胞膜の融合を誘起する Sec4p (Rab) GTPase とその GEF 因子である Sec2p の複合体の X 線結晶構造解析に成功し、Sec2p による Sec4p の動的な活性化機構を解明した。さらに、より一般的な膜輸送として、金属トランスポーターの X 線結晶構造解析に成功し、金属イオンにより輸

送孔の開閉が制御される仕組みを明らかにした。

#### **4. 中間評価結果**

##### **4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み**

タンパク質合成に関連する分子の、細胞死・免疫系の活性化・細胞の分化における機能の解明、膜タンパク質のX線結晶構造解析による膜透過のメカニズムの解明等、研究は新たな展開をみせている。また、MARSの構成因子の一つであるaaRSのタンパク質合成以外の生物学的機能の解明、新生ペプチド輸送に関わるトランスロンを構成する膜タンパク質のX線結晶構造解析、金属トランスポーターのX線結晶構造解析等において、世界をリードする成果を上げており、今後も高い成果が期待出来る。

##### **4-2. 研究成果の現状と今後の見込み**

研究代表者の開発した“時分解構造解析”により各反応ステップの複数の結晶構造を決定し、動的なメカニズムを動画として視覚化することに成功した。

本研究の成果は著名な雑誌に多数掲載されており、高く評価出来る。また、著名なアメリカの教科書「Molecular Biology of the Cell」(第6版)に遺伝暗号翻訳系酵素の動的な触媒反応を原子レベルで視覚化した動画の掲載が決定する等、科学的インパクトは非常に高い。

##### **4-3. 総合的評価**

研究成果の多くは国際的にも高く評価されており、世界をリードしている。生命科学の基礎研究として学術面での貢献度も非常に高い。また、費用対効果は非常に優れている。

遺伝暗号翻訳系酵素の分子化学的な解析だけでなく、チャネリング複合体や輸送メカニズムの構造的基盤の解析等、今後のさらなる発展が期待出来る。