

1. 研究領域名：タンパク質分解による細胞・個体機能の制御

2. 研究期間：平成18年度～平成22年度

3. 領域代表者：水島 昇（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

生体内ではタンパク質の合成と分解が常にバランスよく行われているが、タンパク質分解は単に不要・有害分子の消去を行うだけではなく、さまざまな生体機能を積極的にコントロールする制御系である。細胞内には主要なタンパク質分解系として、「ユビキチン・プロテアソーム系」、「オートファジー・リソソーム系」、「カルパイン系」などが存在する。タンパク質分解研究はそれぞれの分解系ごとに独立した研究領域としてその基盤を構築し、これまでめざましい発展を遂げてきた。一方、近年の細胞生物学、代謝生理学、病態生理学などの進展にともない、これらの分解系の制御機構のさらなる解明や分解系の連携を含めたより統合的なアプローチが、生命現象の理解や病態形成機構の解明に必要であると考えられるようになった。本研究領域では、急速に発展するタンパク質分解のこのような研究背景を踏まえ、タンパク質分解による細胞・個体機能制御を統合的に理解することを目的とし、特に分解制御の分子機構の解明と、分解系の連携を視野に入れた生物学的意義の解明を目指す。タンパク質分解は、代謝・栄養学、発生・再生学、病態生理学、免疫学、細胞周期、癌、細胞死、タンパク質生産など、基礎研究、応用研究、臨床研究の多くの研究分野と密接に関係する。したがってタンパク質分解研究領域からもたらされる成果はこれらの領域に速やかに還元され、種々の生命現象や病態の理解に新しい視点を提供することが期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究領域では、これまでタンパク質分解系の制御機構と生物学的・病態生理的意義の解析の双方で大きな展開があった。代表的成果として、これまでむしろ非選択的と考えられてきたオートファジーにも特異性があることがわかり、その分子機構や生理的意義が解析された。さらに「分解系→基質」という方向の研究を推進することで、ユビキチン系、オートファジー系、カルパイン系などの新しい基質が次々と明らかにされ、その特異性制御機構が解析された。本研究領域では計画研究に構造生物学の専門グループを有しているため、分解基質特異性に関する多くの研究で構造グループとの有機的な共同研究が展開されている。一方、分解系の生物学的・病態生理的意義の解析でも重要なコンセプトが創出されている。例えばオートファジーによる母性タンパク質分解が初期胚発生に必須であることの発見や、胸腺内のT細胞選択に必要な新しいタイプのプロテアソームの発見などは、バイオロジー全体にインパクトを与える成果である。また、特定領域研究という組織を生かした共同研究を推進することによって、異なる分解系間にさまざまな機能的連携があることも明らかになっている。さらに本研究領域のユニークな活動として、自他問わず発表された論文について紹介・討論するウェブサイト「Proteolysis Forum」を開設した (<http://proteolysis.jp/forum/>)。近年多様化しているタンパク質分解研究の最新情報をわかりやすく解説するとともに、班員の研究成果の迅速な一般公開や領域内の恒常的コミュニケーションの場としても役立つ。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

本研究領域は、主要な細胞内タンパク質分解系である、オートファジー系、ユビキチン・プロテアソーム系及びカルパイン系を中心に、それらの制御機構と生物学的・病態生理的意義を明らかにしタンパク質分解の統合的理解を目指すものである。領域全体としては、これまでのところ目的に向けて順調に研究を進展させている。例えば、領域代表者によるp62の発見から、これまで非選択的と考えられてきたオートファジーにも特異性があることが明らかになってきた。また、オートファジーの個体初期発生での役割や、胸腺でのT細胞選択に必要な新規プロテアソームの発見など優れた研究成果が上がり、既に質の高い論文として発表されている。本研究領域の計画研究はこの分野をリードする若手研究者で構成されているが、公募研究にも多くの若手研究者が参加しており、本研究領域の若手研究者育成への貢献は大きいと考えられる。また、領域で企画されたインターネット上のProteolysis Forumは、領域内の自由闊達な討論の場となり、若手育成や領域内コミュニケーションなど領域の活性化に大いに貢献しているだけでなく、領域外の研究者にも貴重な情報を提供しており高く評価する。今後さらなる研究者相互の有機的連携を図り、オートファジー、ユビキチン・プロテアソーム、カルパイン系の相互関係、及び細胞機能における各分解系の役割分担といった観点で研究を遂行することで、タンパク質分解のより統合的な理解へと発展することを期待する。