

研究領域名 非ドメイン型バイオポリマーの生物学：生物の柔軟な機能獲得戦略

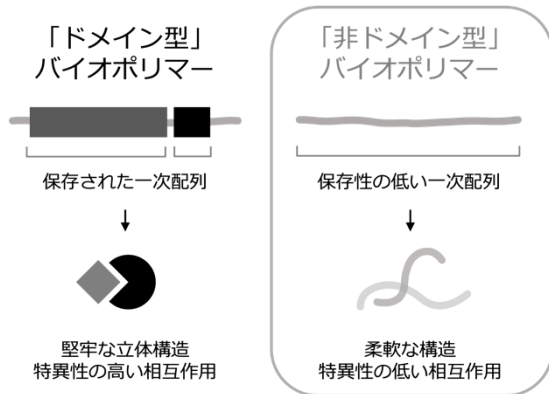
北海道大学・薬学研究院・教授

ながわ しんいち  
中川 真一

領域番号： 21A304 研究者番号：50324679

【本研究領域の目的】

これまでの分子生物学の教義では、重要な機能を果たすRNAやタンパク質などのバイオポリマーの一次配列は異なる生物種間で広く保存されており、そのような保存性の高い配列が特定の立体構造へと折りたたまれることで特異的な相互作用が生じ、様々な生体反応が制御されていると考えられてきました。ところが近年、既知の機能ドメインを持たず、特定の立体構造をとらないまま機能を発揮していると予想される新規のバイオポリマーが、相次いで同定されています。本研究領域では、そのようなバイオポリマーを「非ドメイン型バイオポリマー」と定義し、個体レベルでどのような生理機能を果たしているのかを明らかにしつつ、それらの分子群に共通した、分子・細胞レベルでの新たな動作機構を解明することを目的としています。



【本研究領域の内容】

非ドメイン型バイオポリマーは、塩基配列やアミノ酸配列などの一次配列への機能依存性が低いため、機知分子への配列の相同性からその機能を予測するような分子生物学の常套手段を適用することが困難です。一方、ヒトやマウスなどのゲノムには、配列から機能を予測することができない機能未知の遺伝子が、実はまだ多数残されています。本研究領域では、これらの遺伝子の変異体を作製し、その表現型を解析することで、新規の機能性非ドメイン型バイオポリマーを同定することを目指します。

また、すでに重要な機能を持つ事が明らかとなっている非ドメイン型バイオポリマーとして、非膜オルガネラ・パラスペククルの骨格として働く長鎖ノンコーディングRNAであるNEAT1や、病原性の分子凝集体形成を強力に抑制するHero超天然変性タンパク質群、あるいはクマムシが持つ際立った環境耐

性能力に寄与するDsupなどが挙げられます。しかしながら、これらのバイオポリマーが具体的にどのような分子機構でその機能を発揮しているのか、その詳細は明らかになっていません。例えば、Heroタンパク質の一部は、アミノ酸の一次配列をランダムにシャッフルさせてもその機能が失われないという、驚くべき性質を示します。つまり、非ドメイン型バイオポリマーの分子動作機構を理解するためには、一次配列が機能を規定するという従来の分子生物学の根幹をなす教義とは別の考え方が必要になるはずです。本研究領域では、従来型の構造解析やオミクス解析等のアプローチに加え、網羅的な変異分子解析や分子動力学計算、クライオ電顕や超解像顕微鏡を用いた分子複合体解析を行い、非ドメイン型バイオポリマーに特徴的な分子の振り舞いや固有の分子動作原理を明らかにすることも目指してゆきます。

【期待される成果と意義】

非ドメイン型バイオポリマーの働きや共通原理を理解することで、これまで見過ごされてきた、生物の新たな機能獲得戦略を明らかにすることができます。また、そのような基礎研究としての成果だけではなく、様々な技術開発も期待できます。例えば、ALSをはじめとした多くの神経変性疾患において病理性凝集体の形成が見られますが、Heroタンパク質の強力な凝集体形成抑制活性を利用して、それらの難治性疾患に対する新たな治療法の開発が見込まれます。また、超天然変性タンパク質が持つタンパク質・細胞の保護効果や安定化活性を利用することで、高効率な生化学反応の開発や、ストレスに強い有用細胞の開発も期待されます。

【キーワード】

- ・RNA
- ・超天然変性タンパク質
- ・天然変性領域
- ・非膜オルガネラ
- ・相分離
- ・神経変性疾患

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－7年度  
1,112,400千円

【ホームページ等】

<http://www.nondomain.org>  
[nakagawas@pharm.hokudai.ac.jp](mailto:nakagawas@pharm.hokudai.ac.jp)