

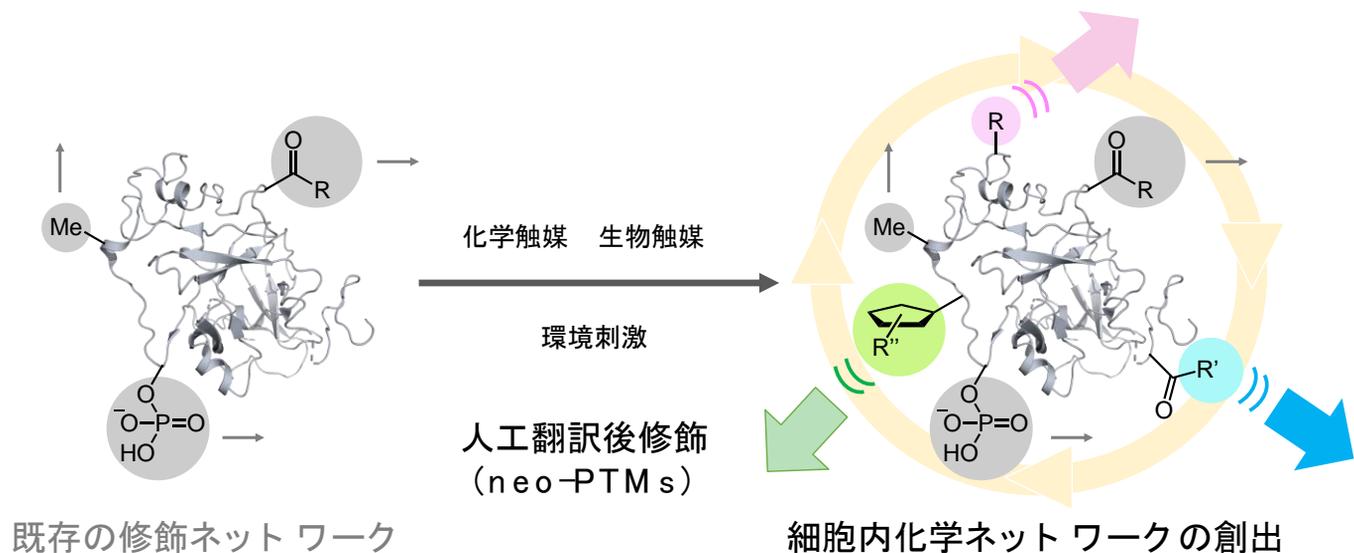


領域代表者	東京大学・大学院薬学系研究科・助教	
	山次 健三（やまつぐ けんぞう）	研究者番号:30646807
研究領域情報	領域番号：22B201 キーワード：翻訳後修飾、細胞内化学、人工修飾、タンパク質、触媒	研究期間：2022年度～2024年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

本研究領域は、細胞内タンパク質に人工的な翻訳後修飾（neo-PTMs）を導入することによる細胞内化学ネットワークの変化を理解し、それを役立てる学理を構築することを目的とする。そのために、neo-PTMsを①導入する、②繋げる、③理解する、3つの課題を設定し、それぞれに技術的独自性を有する3名の研究者からなるチームを編成した。本研究領域により、生体が環境に応答する分子レベルの仕組みを明らかにするとともに、酵素の機能調節を主体とした既存法では不可能な、新たな生体機能制御法を確立する。



達成目標

- ✓ 生体内化学ネットワークを人工的に創出し、理解し、利用する
- ✓ 酵素阻害剤では不可能な新しい生体機能制御法の創出・医薬学的応用へ貢献
- ✓ 生体の環境応答に対する生物学的理解へ貢献

図1 本研究領域の目的

タンパク質は細胞・生体機能の中心を担う分子である。ヒトゲノムにはわずか2万～2万5千のタンパク質しかコードされていないが、様々な翻訳後修飾（PTMs）を受けることで、様々な機能をもったタンパク質が生まれ出される。すなわち、生体分子の化学修飾とそれが造る化学ネットワークによって、生体は多様な機能を獲得する。しかし、化学が構築できる分子の構造と機能は無限大であり、生体分子が受ける化学修飾が元来生体内に見られる修飾に限定されなければならない理由は存在しない。実際、近年になって、アルコールの過剰摂取や食品添加物の摂取などの食餌・環境要因が生体内代謝物の変動を引き起こし、タンパク質、特にヒストンの翻訳後修飾状態を変化させることがわかってきている。これら外因性の刺激に応答した生体分子の化学修飾変化は見出され始めたばかりであり、これらによる生体分子修飾ネットワーク変化の系統的理解や、人工的な翻訳後修飾（neo-PTMs）を積極的に生体に導入することで生体内化学ネットワークを人為的に変動させる試みは未開拓である。

本研究領域では、化学の無限の多様性を人工翻訳後修飾（*neo*-PTMs）の形で細胞に導入し、それによって新たに造られる細胞内ケミカルネットワークを理解し、利用する学理を構築する。本研究領域は、これまで行われてきた細胞機能を観測する化学と細胞生物学の融合とは異なり、細胞内に新たな化学的秩序を造り出す合成化学と、プロテオミクス、細胞生物学とが融合する新興領域である。本研究の達成により、酵素の機能調節を基盤とした従来法では不可能な生体機能制御法が見出され、生物学・医薬学への貢献が期待される。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●本研究領域の目標

本研究領域では、元来生体内には見られなかったタンパク質の翻訳後修飾あるいは、その存在が不明な翻訳後修飾を*neo*-PTMsと定義する。本研究領域の目標は、それを人工的に導入し、それが様々な生体分子やそれらの化学修飾にどのような影響を及ぼすかを理解し、利用することである。これにより、酵素の機能調節を基盤とした従来の方法では不可能だった生体機能制御法を見出し、生物学・医薬学に大きな貢献をもたらすことを目指す。

本領域が研究対象とするタンパク質は、遺伝情報に規定された一次配列に様々な翻訳後修飾が施されることにより、多様な細胞内タンパク質群（プロテオームと呼ぶ）を形成し、それがさらに相互連関しあうことで化学ネットワークを形成している。しかし、その化学修飾の種類は、元来生体に起きているものだけに限定される必要はなく、合成化学を基盤として導入する化学修飾の無限の多様性によって、さらなる広がりを持って活用されるポテンシャルを秘めている。これを実証するため、本研究領域では合成化学（A01班）・化学生物学（A02班）・生物学（A03班）の多方面のアプローチから細胞内タンパク質に*neo*-PTMsを導入し、それによる細胞内化学ネットワークの変動と細胞機能変化を調べることで、*neo*-PTMsによる生体機能制御アプローチのポテンシャルを明らかにする。

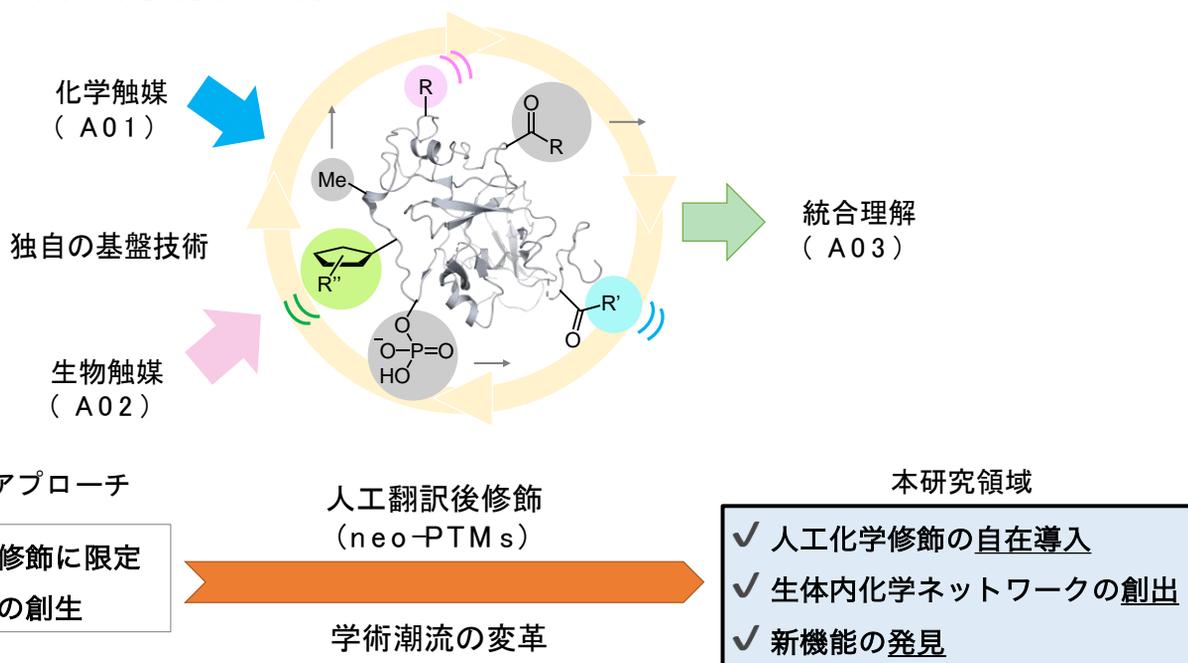


図2 本研究領域の目標・新規性・独創性

●本研究領域の波及効果

タンパク質と同様に、DNA, RNA、脂質などの生体分子も様々な化学修飾を受けることで多様な機能を発揮している。これらは同じ生体分子（例えばタンパク質-タンパク質）同士で互いに化学ネットワークを形成するだけでなく、異なる生体分子（例えばタンパク質-DNA）同士でも互いに影響し合うことで、生体内の複雑な化学ネットワークを構築している。本研究領域はタンパク質の化学修飾に焦点をおくが、本研究領域が提唱する*neo*-PTMsという概念は、タンパク質以外の生体分子にも拡張可能である。本研究領域においてタンパク質を対象とした*neo*-PTMsの考え方を実証したのち、次のより大規模な研究ステージとして核酸・脂質・糖鎖などのそのほかの生体分子の化学修飾とそれが造る広範な生体内化学ネットワークへと研究を展開したい。