【学術変革領域研究（B）】

翻訳と反応場から考える蛋白質の新しい社会像

研究代表者	徳島大学・先端酵素学研究所・准教授 小林　穂高（こばやし　ほたか）　研究者番号：80802975
研究課題情報	課題番号：25B306　研究期間：2025年度～2027年度 キーワード：翻訳、反応場、蛋白質（タンパク質）、mRNA

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

生命を支える蛋白質は、数多くの素過程を経て最終的にその機能を発揮する。DNAがmRNAへと転写され、mRNAが蛋白質へと翻訳されるというセントラルドグマだけでなく、翻訳によって新規合成された蛋白質は、さらにフォールディング・複合体形成・輸送・局在化といった多段階の素過程を経てその機能を発揮する（図1A）。しかしながら、蛋白質が最終的に機能を発揮するまでの素過程は、本当に現在の生命科学の教科書にあるように、一つ一つ順番に、そして独立して起こっているのだろうか？ここ最近の研究により、どうも実際はそうではない可能性が提示されはじめている。例えば、ドイツのBernd BukauとGünter Kramerの研究グループは、翻訳と同時にホモダイマー形成が起こる例を報告しており（Bertolini, Fenzl et al., 2021, Science）、フランスのBenoit Palancadeの研究グループは、核膜孔の構成因子が核膜孔付近で翻訳される例を報告している（Lautier, Penzo et al., 2021, Mol Cell）。さらに、本領域のメンバーの七野は未発表ながら、ある複合体Xでは、翻訳・複合体形成・局在化といった複数の素過程がリソソーム上で同時に起こることを示唆するデータを得ている（図1B）。また、メンバーの松尾が全容解明に挑むリボソームの生合成プロセスも、細胞質で各パーツが翻訳され、核内で複合体形成が起こり、再び細胞質で機能するという、全く教科書的ではない流れを経る（図1C）。こうした最新のデータから見えつつあるのは、いうなれば「蛋白質が最終的に機能を発揮するまでの素過程は、まるで人間社会のように製品ごとに状況ごとにしなやかに最適化されている」姿である。例えば、日本で織った着物を米国に輸出するのは理にかなっているが、日本で握った寿司を米国にデリバリーして食べてもらうのは無理がある。同じように蛋白質も、細胞質のどこかで翻訳してリソソーム上へ輸送・局在化させれば問題ないものもあれば、リソソーム上で翻訳や複合体形成をカップルさせなければ都合が悪いものもあるようである。すなわち、研究者泣かせではあるが、実際は教科書にあるようなシンプルで分かりやすい姿（図1A）ではなく、蛋白質は人間社会のように、作る・加工する・運ぶ・受け取る・消費するといった素過程を、製品や消費者などの都合に合わせて最適化している姿が浮かび上がりつつある（図1B,C）。そこで、本領域では、蛋白質が作られる過程である「翻訳」と、蛋白質が実際に機能する「反応場」という始点と終点の双方に着目した研究を行う。これにより、従来の教科書的な理解とは異なり、蛋白質が翻訳されてから反応場で機能するまでの各素過程の順番や組み合わせが、まるで人間社会のようにケースバイケースに最適化されている姿に光を当てることで、既存の枠に収まらない「蛋白質の新たな社会像」を開拓する。

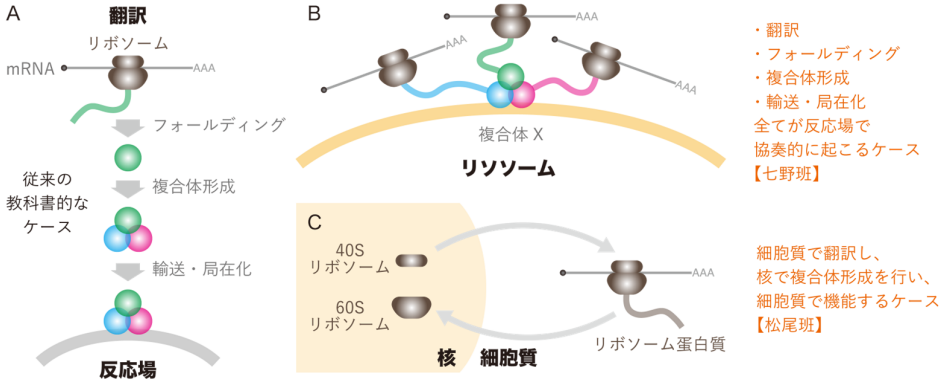

図1　本領域が開拓する「翻訳」と「反応場」の新しい世界

それでは一体なぜ、本領域が目指すような研究は過去に行われてこなかったのだろうか？その原因は一重に、「技術の不在」にある。というのも、これまでの蛋白質研究は、基本的に試験管内において、いわゆるin vitroの生化学的な解析が行われてきた。こうした古き良き解析手法は、それぞれの素過程を担う責任因子やその分子メカニズムに迫るうえではこのうえなく強力であるものの、その責任因子が細胞内において「一体どこで生まれて、どこで機能するのか」という空間情報は得ることができない。蛋白質の細胞内局在などを可視化する細胞生物学的なアプローチなどは世界中で行われているものの、こうした基本的なイメージング手法では蛋白質の居場所が分かるだけで、「翻訳」と「反応場」の関係性については検証できなかった。こうした状況の中、本領域の若手研究者5名は、古き良き蛋白質研究をリスペクトしつつも、同時にその限界に問題意識を抱き、それぞれが「翻訳」と「反応場」の世界に踏み込むことのできる独自の武器をこれまで磨いてきた（図2）。これらの武器を有する若手研究者5名が手を取り合えば、これまで検証するすべがなかった「翻訳」と「反応場」の世界を開拓することができる。そして、蛋白質の新たな社会像を打ち立てることができる。そう着想し、本領域の応募に至った。

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

本領域では、各メンバーが有する先端的技術を融合させた4つの計画研究を介して、これまでは検証するすべがなかった「翻訳」と「反応場」の関係性を開拓することで、従来の教科書的な理解とは異なる「蛋白質の新たな社会像」を打ち立てることを目指す。具体的には、反応場で限局的に翻訳が起こる「局所翻訳」、ストレスに応答して局所的に翻訳を調節することで反応場が再編成される「局所ストレス応答」、細胞質で各パーツが翻訳され、核内で複合体形成が起こり、再び細胞質で機能する「リボソーム生合成（局所複合体形成）」について、それぞれの分子機構と意義の解明を目指す。

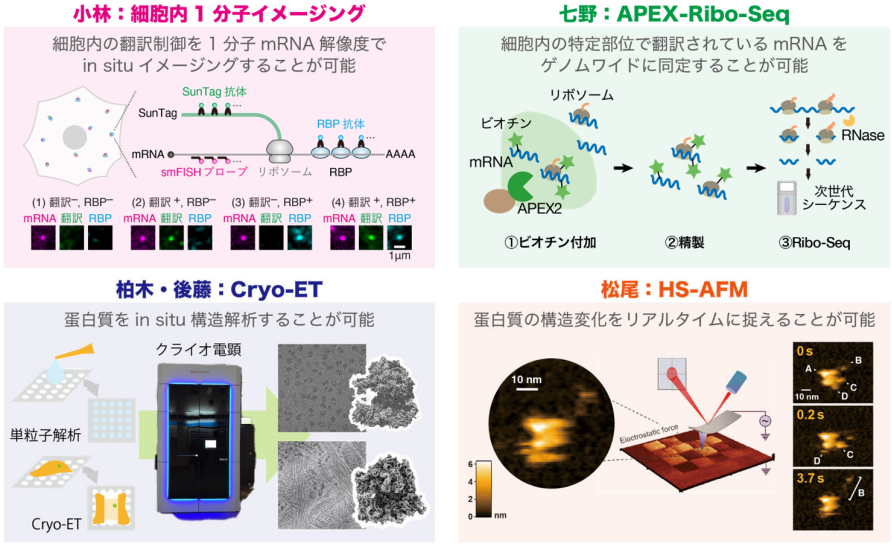

図2　「翻訳」と「反応場」の世界を切り拓く、本領域の4つの武器

A01 小林班：細胞伸長部位を「反応場」とするアクチンの局所翻訳をモデルに、局所翻訳の正しい実証法の確立と、局所翻訳の意義の解明を目指す。

A02 七野班：リソソーム膜上という「反応場」における翻訳・複合体形成・局在化の3反応に着目し、それらの協奏的制御の分子機構と生物学的意義の解明を目指す。

B01 柏木・後藤班：ミトコンドリア近傍で生じる統合的ストレス応答（ISR）経路を介した翻訳調節過程の理解を目指す。

B02 松尾班：細胞質で各パーツが翻訳され、核内で複合体が形成され、再び細胞質で機能するというリボソーム生合成の全容解明を目指す。

ホームページ等	領域ホームページ：https://sites.google.com/view/translation-and-reaction-sites 領域代表者ホームページ：https://sites.google.com/view/h-kobayashi-lab