

加藤 晃一 (Koichi KATO)

自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター／名古屋市立大学大学院薬学研究科

(Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institutes of Natural Sciences/Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

有限なサイズのゲノムの情報に基づいて作り出されるタンパク質は、翻訳後修飾のプロセスを通じて天文学的ともいえる多様性を獲得している。例えば、自然界に存在するタンパク質全種類の実に半数以上は、糖鎖による修飾を受けているといわれている。また、タンパク質の細胞内機能と運命はユビキチンやリン酸による修飾を通じて決定されている。しかしながら、これまでの構造生物学が研究対象としてきたタンパク質のほとんどは、翻訳後修飾を伴わない、いわば裸のタンパク質であった。そこで、私は糖鎖修飾とユビキチン修飾によってタンパク質が翻訳後に多様化することに着目し、その生物学的意義を高次構造の観点から探究することを目指した。

### (1) 糖タンパク質の構造解析手法の開発と応用

糖鎖の情報はゲノムに直接書き込まれてはならず、化学構造上の不均一性を示す。さらに、糖鎖は運動性に富んでいるため糖タンパク質の結晶構造解析は難しい。こうした理由から、糖タンパク質の構造生物学研究はこれまで著しく立ち遅れてきた。このような状況のもとで、私たちは糖鎖が担う生命情報を分子科学の観点から読み解くことを目指し、糖鎖のプロファイリングから複合糖質の立体構造・ダイナミクス・相互作用に至るまでを系統的に解析するための研究手法の開発に取り組んできた。特に、糖鎖の安定同位体標識技術と超高磁場 NMR 計測を組み合わせることにより、水溶液中における糖タンパク質の動的な高次構造を原子レベルの分解能で観測する道を拓くことができた。これを応用することにより、免疫グロブリンのエフェクター機能が Fc 領域の糖鎖構造に依存して変化する機構の立体構造基盤を明らかにすることが可能となった。

### (2) ユビキチン修飾の分子メカニズムの構造基盤

タンパク質のユビキチン化は、E1、E2、E3 の連続した酵素反応により引き起こされ、様々な細胞内機能を制御している。例えば、Lys48 を介して連結されたポリユビキチン鎖は不要なタンパク質をプロテアソームが分解する際の目印として働いている。私たちは NMR 分光法と X 線結晶構造解析を組み合わせることにより、ユビキチン-プロテアソームシステムの作動メカニズムの解明に取り組んできた。一連の構造生物学研究を通じて、E2 と E3 がいかに連携して標的タンパク質に対して効率的にユビキチン修飾を行い、プロテアソームによる分解へと導くかという分子機構の一端を解明することができた。また、こうしたメカニズムの破綻がパーキンソン病のような疾患を引き起こす仕組みに関しても理解を深めることができた。

### (3) 細胞内における糖鎖修飾とユビキチン修飾の連携機構

糖鎖は細胞表層における分子認識に関与し、細胞間のコミュニケーションやウイルス感染を媒介していることは広く知られている。一方、細胞内における糖鎖は重要な生物機能を担っていることが、特にユビキチン-プロテアソームシステムとの関連で明らかとなってきている。私たちは糖タンパク質のユビキチン化に関わる E3 の構造生物学研究を通じて、糖鎖修飾とユビキチン修飾が細胞内で機能的に連携している仕組みについて、高次構造の観点から明らかにすることができた。

翻訳後修飾を通じたタンパク質の機能・動態の制御機構に関しては、現在も新たな知見が次々と得られている。こうしたシステムは新規な創薬標的としての可能性を秘めており、その詳細な作動機構を理解することは、今後の薬学領域において益々重要な課題となるであろう。

謝辞：過去から現在に至る名古屋市立大学と自然科学研究機構の研究室メンバーならびに多くの共同研究者の皆様に心より感謝申し上げます。