

転写マシナリーと核内微細構造のダイナミックプロテオミクス

はまくぼ たかお
浜窪 隆雄

(東京大学・先端科学技術研究センター・教授)

【研究の概要等】

ゲノム解読の後、生命現象の解明には遺伝子のエピジェネティックな発現調節および転写されたmRNAのプロセッシングとその翻訳物であるタンパク質の修飾による相互作用の解析が重要と考えられるようになった。細胞の分化や刺激応答にかかわる遺伝子の転写調節機構はタンパク質複合体が相互に関連しているため、反応に関与する複数分子のダイナミックな挙動を解析する手法の開発が求められている。すなわち、機能的な複合体（モジュールユニット）の同定とその空間的な局在変化の解析が転写調節メカニズムの理解に重要である。本研究は、申請者らが開発してきた細胞内微量タンパク質に対する高親和性モノクローナル抗体の作製手法を用いて、i) ターゲドプロテオミクスにより転写調節における内在性タンパク質複合体の経時的変化を調べること、ii) 抗体プローブを用いた核微細構造の共焦点顕微鏡および超軟X線CT顕微鏡による形態学的解析を行うこと、iii) バイオインフォーマティクスによる多量データの統合的解析法を開発すること、によってタンパク質複合体のダイナミックな変化を解析する手法を確立することを目的とする。

【当該研究から期待される成果】

遺伝子の調節には、クロマチン構造の変化やmRNAプロセッシングのマシナリーなどのダイナミックな変化が協調して起こっていると考えられる。これらの変化を解析するため、マーカーとなる分子に対して高親和性のモノクローナル抗体を作製することにより解析のツールを得ることができる。抗体は、プロテオミクスのみならず立体構造解析やゲノムワイド解析のツールとして波及効果が期待できる。内在性タンパク質複合体のダイナミック解析法が確立すると、核内受容体の転写調節に重要なコファクターやエピジェネティック因子が明らかになり、癌やメタボリックシンドロームの創薬標的の探索につながると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Horiuchi K, Umetani M, Minami T, Okayama H, Takada S, Yamamoto M, Aburatani H, Reid PC, Housman DE, Hamakubo T, Kodama T. Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 14;103(46):17278-83. 2006
- Masuda K, Itoh H, Sakihama T, Akiyama C, Takahashi K, Fukuda R, Yokomizo T, Shimizu T, Kodama T, Hamakubo T. A combinatorial G protein-coupled receptor reconstitution system on budded baculovirus. Evidence for Galpha and Galphao coupling to a human leukotriene B4 receptor. *J Biol Chem*. 278(27):24552-62. 2003.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

151,600,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.lsbm.org/staff/hamakubo.html>