

Structural Biology of Proteins Involved in Cellular Signal Transduction

細胞情報伝達系に関する 蛋白質の構造生物学

プロジェクトリーダー 田 中 俊 之

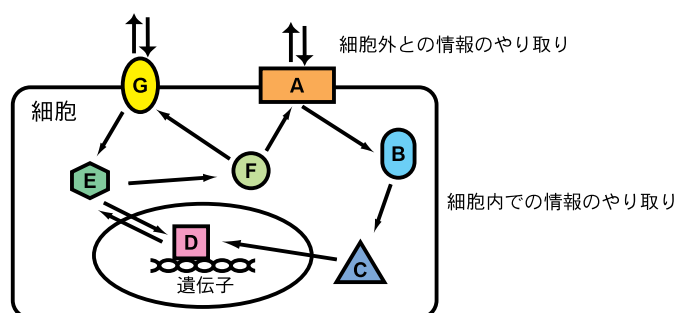
筑波大学
応用生物化学系 助教授



1. 研究の目的

細胞は、外界からの刺激や細胞同士の相互作用によって、細胞内の状態を巧みに変化させ、機能し生存します。例えば、細胞外や小胞体から流入するカルシウムは、細胞内の情報伝達物質として働き、様々な情報伝達系を活性化します。核の中で起こる遺伝子の転写調節もこれらの情報伝達系とカップルしており、細胞は外界からのシグナルを情報伝達系蛋白質を通して伝達することで、細胞自身を構成する分子の組成まで変化させ、多様な形態変化を起こします。この情報伝達系に間違いが起こったり、通常遮断されている情報が誤って流れたりすると、細胞の異常化が起こります。また、情報伝達に関与する蛋白質は、癌や遺伝子病などの様々な疾患と深く関係していることが知られています。

本プロジェクトでは、これらの情報伝達系蛋白質の三次元構造やその状態変化を原子レベルで明らかにし（蛋白質の“形”や“動き”の可視化）、機能を発現するメカニズムや異常が起きる原因を解明することを目的としています。得られた研究成果は、疾患の原因解明やその治療法の開発にも貢献することが期待されます。また、蛋白質の構造と機能の相関を明らかにすることによって、ある機能を発現するモジュール蛋白質や、多機能を有するハイブリッド蛋白質や機能性蛋白質を創出することが出来るようになり、医薬品や人工臓器などの開発にも活用することが可能になります。

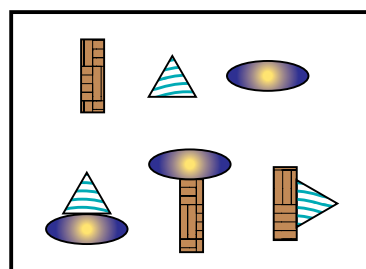


↓
"形"の可視化
"動き"の可視化



蛋白質Cの構造

↓
機能構造の抽出



↓

医薬品・人工臓器・食品

各蛋白質の構造と機能の相関を解明
情報伝達機構を原子レベルで解明

癌・遺伝疾患の原因解明
治療法の開発

一機能を発揮するモジュール蛋白質の作成
ハイブリッド蛋白質、機能性蛋白質のデザイン

2. 研究の内容

細胞情報伝達機構を理解するためには、情報伝達に關与する蛋白質の三次構造とその変化を知ることが重要です。すなわち、情報伝達物質とその標的蛋白質の間の相互作用、さらには情報伝達に關与する蛋白質 - 蛋白質間の相互作用、蛋白質 - 核酸相互作用、蛋白質 - 脂質相互作用を原子レベルの分解能で解き明かす必要があります。本プロジェクトでは、核磁気共鳴（NMR）法を中心とした構造生物学的アプローチを用いて、情報伝達系蛋白質の三次構造及びその分子間相互作用を三次元的に解明し、情報伝達機構の詳細に迫ります。

（1）カルシウム情報伝達系の解析

カルシウム結合蛋白質は、カルシウムとの結合により構造変化を起こし、その機能を発現します。この構造変化の解析は、細胞内でカルシウム信号がどのように伝達されるかを知るための重要な鍵です。私たちは、カルモデュリンやリカバリンといったカルシウム結合蛋白質を主なターゲットとして、構造解析を行っています。カルモデュリンは、様々な細胞に存在する普遍的なカルシウムセンサーで、多種多様な標的蛋白質と相互作用し、神経情報伝達や筋収縮などの生理作用の調節に關与しています。これまでに膨大な量の生化学データや構造上の知見が得られていますが、カルモデュリンの機能の最も重要な点である分子認識の多様性については、そのメカニズムがはっきりとはわかっていません。私たちは、カルモデュリンと標的ペプチドの複合体、あるいはカルモデュリンと阻害剤の複合体の構造やダイナミクスの解析を進め、カルモデュリンの標的認識機構を解明しようとしています。

リカバリンは、網膜の光情報伝達系のカルシウムセンサーで、N末端に共有結合している脂肪酸（主にミリスチル酸）を利用して、カルシウム依存的に細胞膜と相互作用するという特徴を持っています（カルシウム - ミリスチルスイッチ）。私たちは、この蛋白質の構造解析を行い、ミリスチル基がカルシウムの存在しない時には蛋白質内部に格納され、カルシウムの結合と連動して飛び出すことを明らかにしました。現在このスイッチ機構の詳細な解析を進めており、得られた情報を集積し、異なるカルシウム結合能力や膜結合能力を持つ新しいカルシウムセンサーの開発を目指しています。

（2）Two-component情報伝達系の解析

大腸菌の細胞膜センサー蛋白質EnvZは、周囲の浸透圧変化を感知し、自分をリン酸化し、さらにレギュレーター蛋白質であるOmpRヘリン酸を転移することで、細胞の外から内へ情報を伝達します。大腸菌は、他の外界の刺激に対しても同様な情報伝達系を利用しています。このリン酸リレーシステムは、植物や菌類でも環境情報や植物ホルモンを受容する際に使われていることが最近明らかになって来ています。しかし、この重要な情報伝達機構の構造的な詳細は不明です。そこで、このメカニズムを解明すべく、關与する蛋白質の構造解析を進めています。

また、これら以外の情報伝達系蛋白質の構造解析や、蛋白質のNMR構造解析をサポートする手法の開発も行っています。

3. 研究の体制

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー2名、研究協力者11名（内日本学術振興会研究員2名）で構成されています。この他に、大学院生や学部生も研究に参加しています。

実施場所：この研究の主拠点は筑波大学先端学際領域研究センターですが、国内外の大学や研究機関と協力してプロジェクトを進めています。

