

アトモスフィア

多数の基本的生命現象発見のチャンス到来!

倉光成紀*

多くの研究者の献身的努力により、ヒトを含めて、1,000種類近い生物のゲノム情報が入手できるようになるとともに、タンパク質のポリペプチド主鎖の立体構造も約7割の成功率で予測できる時代になった。いよいよ、イメージング技術の進歩と相俟って、生命現象をシステムとして原子分解能で理解する時代を迎えつつある。

細胞全体の生命現象をシステムとして、その構成分子の立体構造と分子機能に基づき、原子分解能で理解しようとする、現時点では大きな障壁が存在する。それは、機能不明のタンパク質が、いずれの生物種についても1/3~1/2程度残されているという事実である。ということは、「それらの機能を発見するチャンスがある」ということになる。機能未知タンパク質の中でもとくに、多くの生物に共通なものが、まだ約500種類も残されている。

そこで、進化の起源に近いとも考えられている高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 をモデル生物として利用し、機能未知タンパク質の機能発見を試みつつある**。高温のように極限環境下で生育する微生物の多くは、約2,000種類のタンパク質しか持っていないが、最少培地でも生育可能な遺伝子群(タンパク質)は揃っている。比較的簡便な遺伝子操作系も確立しており、タンパク質の安定性が高いため、その構造・機能解析に適していることが知られている。

それら約2,000種類のタンパク質の中には、多くの生物に共通で基本的生命現象に関与すると考えられる機能未知タンパク質約500種類が含まれる。それらの機能推定には、細胞全体を対象とする mRNA 解析(トランスクリプトミックス)、タンパク質解析(プロテオミックス)、代謝物質解析(メタボロミックス)や、形態観察(フェノミックス)などが役立つ。

基本的生命現象に関与する約500種類の機能未知タンパク質群について、立体構造解析を試みたところ、解析に成功した約100種類のタンパク質のうち、その約6割について機能推定が可能であり、立体構造情報は機能推定に非常に役立つことがわかった。

このようにして機能推定ができれば、個別的研究で分子機能を確認することが可能になる。「機能未知タンパク質が機能既知になった」とする指標の一つは、酵素の場合、「定常状態の k_{cat}/K_m が $10^5 \sim 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 程度を超える基質が明らかになった時」としている。

DNA 修復系や RNA 分解系などを含めたヌクレオチド関連の機能未知タンパク質群について各論的研究を行ってみると、思いがけないものが多数存在する。例えば dNTPase と名付けた酵素の場合、dNTP (N=G, A, T, C) が共存すると分解活性があるが、1種類の基質のみでは活性が存在しない酵素の場合 (Kondo, N. *et al.* (2004) *J. Biochem.*, 136, 221-231), 反応機構もきわめて新奇だが、なぜそのようなタンパク質が存在する必要があるのかという生理的意味も新奇である。

このような「新たな生命現象を発見する糸口となる論文」を投稿してみると、審査員からの評価はあまり芳しくない。このような生命現象は多くの生物に共通なので、その発見は生命科学の発展に幅広く貢献すると思うが、それを説明してもらえなことが多い。歴史が証明してくれるはずなので、そのような論文は *J. Biochem.* に積極的に投稿することにしていく。

人類の長い研究の歴史を考えると、ゲノム解析が完了した直後の時代だからこそ到来した「基本的生命現象が発見できるチャンス」である。*J. Biochem.* の中に、新たな「機能発見研究」のジャンルを創設してはどうだろう。個別研究に優れた多くの研究者が協力し、ゲノムワイドなデータも参考しつつ、得意な研究領域で分子機能研究を展開すれば、多くの発見が得られるであろう。ポストゲノムシーケンス時代の現在、まさに、「基礎的生命現象発見」のゴールドラッシュのアトモスフィアが漂う時代を迎えつつある。

*大阪大学大学院理学研究科/理化学研究所

**その一助になればと思い、*T. thermophilus* HB8 のタンパク質発現プラスミドセットや、遺伝子破壊株作製のプラスミドセットなどは、ほとんどフリーで配布されているとともに、タンパク質発現・精製の情報なども公開されている (<http://www.thermus.org> ならびに、問い合わせ先 kuramitu@bio.sci.osaka-u.ac.jp)。