

変異型アクチンの試験管内生合成

～試験管内で病態機序を再現し、病気の原因を解明する～

工学研究科 応用化学専攻

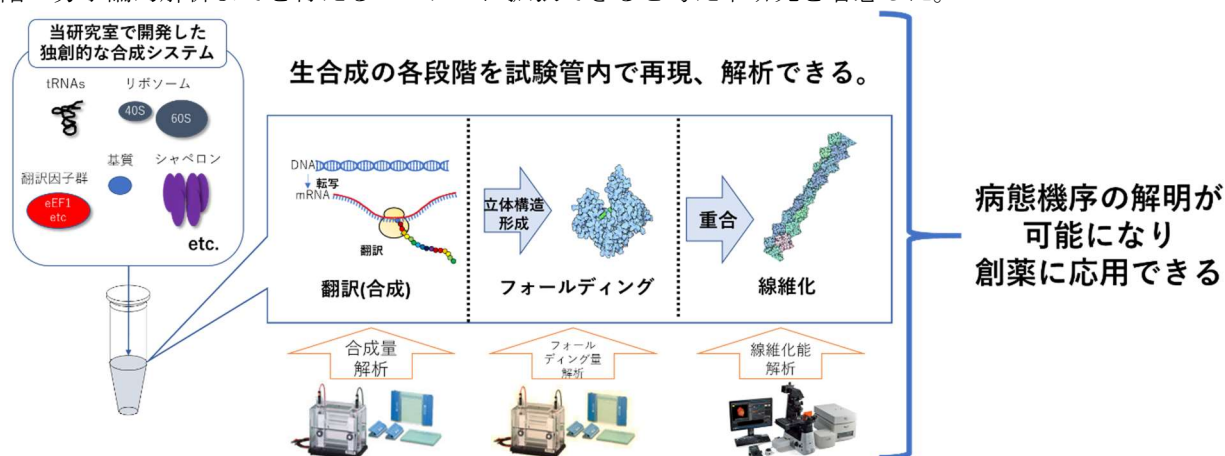
◎M2 みやわきしょうま 宮脇翔馬、教授 いまたかひろあき 今高寛晃、准教授 まちだこうだい 町田幸大

キーワード

アクチン, 試験管内生合成, 遺伝子の変異, 病態機序の再現

研究概要

アクチンはすべての真核生物が最も多く発現する必須遺伝子であり、様々な細胞内機能の調節を行っている。従って、アクチンの機能解析は分野を超えて重要な研究対象とされてきた。これまでのアクチン研究を振り返ってみると、そのほとんどが細胞から精製したネイティブアクチン（野生型アクチン）を出発材料として利用しており、生物、医学、工学的観点から、野生型アクチンの物性と機能、またアクチン結合タンパク質群との相互作用に関する解析などが行われてきた。最近では、アクチン遺伝子の変異が各種疾患の原因になることが明らかにされ、それらの変異はアクチンの「重合」にとって重要と考えられる領域に頻出することも報告されている。しかしながら、個々の変異が「翻訳」「フォールディング」「重合」といった一連の「生合成反応」のどの段階に影響を与えているのかを解明することはできなかつた。なぜなら、変異型アクチンの生合成の分子論的解析に適した（特化した）実験系が存在しなかつたからである。一方、我々の研究グループはこれまでに、ヒトの「翻訳」を試験管内で再現できる再構成型タンパク質合成系の樹立に成功しており、この技術を応用すればワンポッドで変異型アクチンの生合成を再現し、さらに「翻訳」「フォールディング」「重合」の各段階の分子論的解析までを行えるシステムに拡張できると考え本研究を着想した。



再構成型タンパク質合成系を利用して正常型と変異型アクチンの生合成における差を解析した結果、変異型アクチンは正常型アクチンと比べて、フォールディング能力と重合能力が低下していること、また変異型アクチンは正常型アクチンの重合を阻害することが明らかになった。

アピールポイント

本研究では、ヒトの翻訳関連因子のみで再構成した試験管内実験系で、ヒト疾患の原因となる変異型アクチン遺伝子の生合成を再現し、その病態機序（分子論的）解析を実行できるため、得られたデータを直接的に創薬へ応用できる可能性が高い。