

2011S2-005 「ターゲットタンパク研究プログラム」 Targeted Proteins Research Program (2011.10 - 2012.3)

研究代表者：月原富武 (兵庫県立大学)

平成19年度から5年間の国家プロジェクトとして、「ターゲットタンパク研究プログラム」が開始された。そこでは、「タンパク3000プロジェクト(平成14年度から平成19年度)」や「タンパク質解析基盤技術開発(平成18年度)」で産み出された成果、及び整備された基盤技術を最大限に活用し、現在の技術水準では解明が極めて困難であるものの、学術研究や産業振興に欠かせない重要なタンパク質をターゲットに選定し、それらの構造・機能解析を行うことを目指している。領域としては、基本的な生命の解明、医学・薬学等への貢献、食品・環境等の産業応用に絞り、ターゲットとなるタンパク質の選定を行う。また、困難なターゲットの解析を成功に導くために、タンパク質の「生産」「解析」「制御」「情報」等の専門グループが一体となり、構造・機能解析のための技術・研究開発を行う。PFは「解析」グループとして理研播磨や北大、京大、阪大とチームを組み、微小結晶からの構造解析を可能とするマイクロビームビームライン、結晶のハンドリング技術や構造解析の方法論などの開発を行っている。PFとSPring-8それぞれで開発しているマイクロビームビームライン(BL-1A, BL32XU)は平成22年度5月以降にリユーザー公開されている。本プログラムで対象となる高難度サンプルでは微小結晶しか得られないことが多く、結晶のスクリーニング実験を効率的に行うためには放射光を継続的かつタイムリーに利用できることが必要不可欠である。本実験課題は、高難度タンパク質のスクリーニング実験を含めた回折実験を支援し、プログラムの推進に寄与することを目的としている。新ビームラインが完成して運転が軌道にのるまでの平成20、21年度は、既存の構造生物ビームライン(PF-BL-5A, 17A, NW12A, NE3A, およびSPring-8 BL41XU)のビームタイムを継続的かつタイムリーに配分することを行ってきた。22年度からはこれに専用ビームラインを加え配分を行っている。SPring-8と窓口を共通化し、ウェブによるビームタイム予約システムの開発・運営を通して利用申請から最短2週間程度で実験が可能な体制が整備されている。ビームタイム配分に関しては、両施設の担当者及び課題責任者からなる利用調整WGを設置して調整を行っている。これらは、先行の課題2008S2-001(2008 - 2010)と本課題によって遂行された。

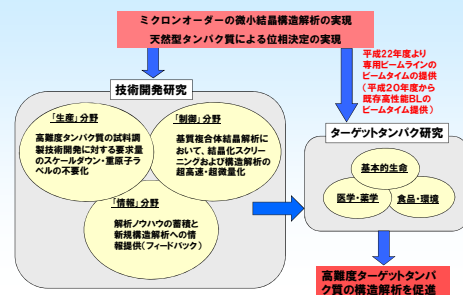
課題C(解析):高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発

目的: 疾病や老化に関連したヒト由来タンパク質X線結晶構造解析の実現

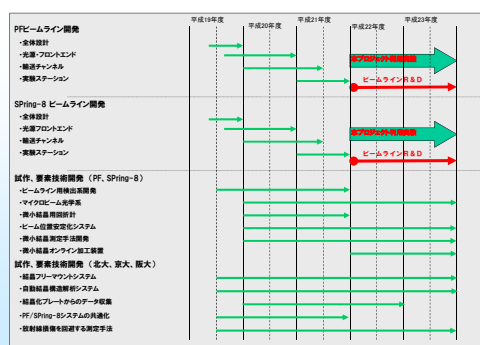
極めて低い発現レベル・結晶化の困難さ → 解析に不十分なサイズあるいは低品質の結晶



本事業への貢献、他分野との連携



開発スケジュール



専用ビームライン稼働まで高難度ターゲット研究を進める必要性!

既存高性能ビームラインの活用

2010年度から専用のマイクロフォーカスビームラインSPring-8 BL32XU, PF BL-1Aが稼働

ターゲットタンパクビームタイム

- ターゲットタンパク研究プログラムにおいて、専用BL完成までKEK/PF及びSPring-8をタイムリーに使用できる体制を確保する。
- プログラム内で効率的かつタイムリーにBTを配分できるよう、ビームタイム利用調整WGを設置する。

ターゲットタンパクビームタイム運用方法

放射光施設の利用体制の整備

KEK/PF: 2008S2-001, 2011S2-005として実行
SPring-8: 成果公開優先利用課題で留保枠を利用
(各利用者の利用料負担なし)

利用調整ワーキンググループ

メンバー
・月原富武・鈴木守・中川敦史・若槻壮市・松直道宏・山本雅貴・熊坂崇・河野能嗣

役割
・放射光施設の利用を効率的に実施するためのシステムの検討
・ビームタイム等を使用希望する課題への時間配分及び調整

配分に関する基本的な考え方

- 必要ときにすぐに使えるように、随時募集に近い形態にする
- 一般課題では通りにくい結晶スクリーニング実験も受け付ける
- 応募者に均等配分することを原則とする

2009年度からWEBによる予約システムが稼働中

項目	現在
BT予定告知	情報PF上スケジュール掲載と自動メール連絡
BT希望書	情報PF上のスケジュールへの直接入力
BT配分作業	情報PF上でBT案作成と確定
BT連絡	情報PF上で確定後、自動メール送信
BT利用申込	情報PF上で集約し、一本化
BT利用報告	情報PF上で集約し、一本化を図る?
全体の流れ	可能な限り共通化を探る

2011年度までの利用実績(2008S2-001を含む)

	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度
KEK-PF (BL-5A, 17A, AR-NW12A, NE3A)	46件/552時間	27件/324時間	14件/168時間	8件/86時間
KEK-PF BL-1A	—	—	86件/1032時間	42件/477時間

本課題を利用して得られた成果の一部(プレスリリースされたもの、2008S2-001での成果を含む)

タイトル	課題	ジャーナル	発表年	ビームライン
イオン輸送性ATPaseの輸送のメカニズムの一端を解明	生命B4	Proc Natl Acad Sci USA	2008	BL26B1
タンパク質を膜透過させる装置の構造変化の解明6	生命B5	Nature	2008	NW12A, BL41XU
ジベレリン受容体の構造が明らかに - 植物の自在な生長調節を可能にする「第2の緑の革命」の起爆剤	食環A4	Nature	2008	BL41XU
ピロリ菌mRNA合成における翻訳の直交性の分子構造基盤	生命B5	Nature	2009	NW12, BL41XU
らせんタンパクに目印タンパクが結合するしくみを初めて解明 - NEMOタンパク質とポリユビキチン鎖の構造解析に成功	生命A6	Cell	2009	17A
遺伝情報を正しく読み解くための新規な制御機構を解明 - 転移RNAの正しい立体構造を保障する酵素が存在	生命B5	Nature Structural Molecular Biology	2009	NW12A, BL41XU
tRNAリッピン合成酵素が正確な翻訳を行う機構の構造基盤	生命B5	Nature	2009	NW12, BL41XU
植物が乾燥ストレスホルモン「アブジジン酸」に反応する仕組みを解明 - 分子構造に基づく合理的なストレス耐性付与技術の開発に期待	食環A3	Nature	2009	5A
細胞の中の不要なタンパク質に目印をつける仕組みを解明	生命A2	Structure	2010	5A
生きるためのエネルギーを取り出すチロシナーゼ(呼吸酵素)の仕組みの解明	生命B3	Proc Natl Acad Sci USA	2010	BL44XU
細菌のべん毛の数を巧みにコントロールするしくみを解明	生命A1	Proc Natl Acad Sci USA	2010	BL41XU
生物に必須な元素「セレン」をタンパク質に正しく取り込む仕組みを解明	生命B5	Molecular Cell	2010	5A, 17A, NW12A, BL41XU
タンパク質機能の謎を解く新たなカギは小分子化合物	制御C1	Nature Chemical Biology	2010	BL26B2
核酸のように振る舞うタンパク質を明らかに	生命B5	Nature Structural Molecular Biology	2010	5A, BL41XU
tRNAにわざと誤ったアミノ酸を付加して修正する巧妙な仕組みを解明	生命B5生産C1	Nature	2010	NE3A, BL41XU
セマフォリンとその受容体プレキシンの複合体の立体構造を解明	生産D1医薬B4	Nature	2010	17A, BL41XU
細菌の遺伝子発現を阻害する新たな仕組みの発見	生産C1	Nature	2010	BL41XU
がん転移の原因タンパク質の構造解明	医薬B3	nature structural molecular biology	2011	NW12A, NE3A, BL41XU
イオンを利用して細胞の外に蛋白質を運ぶメカニズムを初めて解明	生命B5	nature	2011	NW12A, BL41XU
花咲かんホルモン(フロリゲン)の受容体を世界で初めて発見	食環B6	Nature	2011	5A
V型ATPaseの阻害機構の解明に成功	生産B4	Proc Natl Acad Sci USA	2011	BL26B1
大腸がん発症に関わるAPCタンパク質複合体の立体構造を解明	生産C1	structure	2011	BL26B2
遺伝子「使用禁止マーク」を外す仕組みが明らかに	生産C1	Genes & Development	2011	BL41XU
タンパク質ナノモーターの回転軸の詳細構造を解明	生産B4	Proc Natl Acad Sci USA	2011	BL41XU
光が当たるとイオンを通すメカニズムを明らかに	生命B5	Nature	2012	BL32XU
免疫系細胞が刺激に応答し動く仕組みを原子レベルで解明	生産C1&医薬A2	Proc Natl Acad Sci USA	2012	17A