富山大学
先端ライフサイエンス拠点
News Letter
第4号
平成26年1月

INDEX
目　次

P1 ……年頭あいさつ
P2 ……テニュアトラック教員研究紹介:岡芳美特命助教
P3 ……テニュアトラック教員研究紹介:伊野部智由特命助教
P4 ……活動記録

富山発先端ライフサイエンス若手育成拠点
Toyama Support Center for Young Principal Investigators in Advanced Life Sciences
The special Program adopting Tenure-Track System
—人材養成システム改革:テニュアトラック制の定着を目指して—



国立大学法人富山大学 学長　遠藤　俊郎

「先端ライフサイエンス若手育成事業」が富山大学の人材育成環境に最も相応しいと思っています。その理由として、次の三点が挙げられます。

第一は、富山県にはライフサイエンス関連産業が集積しており、一人当たり生産額は全国第一位を誇っていること。第二は、このような産業発展の背景には多くの先覚者がいることです。ちなみに、ひとりは三百余年前に薬産業の基礎を築いた二代藩主・前田正甫（まえだ　まさとし）です。もうひとりは富山の地に生まれ、医薬分野の研究と産業の育成及び地元経済に貢献し、国際的に活躍した高峰譲吉博士（たかみね　じょうきち）です。第三に、現在の富山大学は、このような歴史的な背景と地元産業界の要請や支援により、各学部に多数のライフサイエンス研究者がおり、一大教育研究拠点を形成しています。

富山大学は、このような大学特性を最大限に生かして、若手ライフサイエンス研究者を育成しますが、その研究者像は、「柔軟な発想力と国際性を備え、独創的な研究から応用を見据えた『現代の高峰譲吉』を育成する」点にあります。

この若手育成事業は富山大学の理念及び第二期中期目標に合致しています。私は高峰譲吉（たかみね　じょうきち）博士が百年前に真に目指されたものは、「大学が社会と経済的、人的、組織的に連関して活動する構造へと変化させる」ことにあったと推察しています。したがって、このことは今日のわが国の大学に最も求められているものであり、事業成果は多くの大学に適用可能な普遍性のあるものと確信しています。

今後、「富山発先端ライフサイエンス若手育成拠点」成果をふまえ、本学のテニュアトラック制の定着を図ってまいります。

テニュアトラック教員研究紹介



渡り鳥の高感度磁気センサーを模倣した微弱磁場センシング・システム

岡　芳美 特命助教

多くの生物は、微弱なシグナルをセンシングする能力に長けており、そのセンシングを危険予知等として、行動に活かしています。本プロジェクトでは、渡り鳥が地磁気をセンシングしていることに着目して、微弱磁場をセンシングできる人工システムの構築を目指しています。生体機能を模倣、活用することにより、将来的に、環境調和型の新しいライフスタイルの提案に繋がるような研究をできればと思っています。

渡り鳥は、網膜内に高感度磁気レセプターを持つことによって、地磁気を利用して方角を間違えることなく渡りを行うことができると考えられており、この高感度磁気センサーとして、青色光受容体タンパク質クリプトクロムがはたらく可能性が強く示唆されています。その機構は、クリプトクロム中のフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)が青色光により励起されたとき、アミノ酸(トリプトファン、Trp)との間で電子移動が起こり、その結果生じるラジカルペアのために、微弱磁場であっても反応効率の差として検出できると推定されています。今までに、ラジカルペアの磁気センシングに関して、完全な人工系(カロテン-ポルフィリン-フラーレン)の報告や天然のタンパク質を再構築した系の報告があります。しかし、生体系により近いフラビンを光受容体として持つ、①分子内ラジカルペアに関する報告、及び、②人工ペプチドとフラビンの分子間ラジカルペアの報告は皆無です。私たちは、将来的に材料展開が期待できるこの領域に着目して、精密分子設計のアプローチにより、構造-磁気受容機能の解明を目指しています。

① 分子内ラジカルペア・システム

最近、(ユニット間の距離をリンカーによって制御した)フラビン-トリプトファン連結分子の合成に成功し、2012年8月本拠点主催の「第2回先端ライフサイエンスセミナー」で、「渡り鳥の化学コンパスと電子スピン」というタイトルでご講演いただいたOxford大学の前田公憲博士たちとの共同研究が本格的に始まりました。この連結分子に、青色光レーザーを照射したとき、ある寿命をもつラジカルペアが生成し、磁場によって3重項ラジカルペアが安定化されると考えられます。Oxford大学での地磁気程度の微弱磁場を用いた過渡吸収測定により、磁気センシング機能が明らかにされることを期待しています。

② 分子間ラジカルペア・システム

また、私たちは、脂質ラフトのモデル膜を利用して、マイクロドメインに対する選択性を設計したフラビン誘導体を合成し、マイクロドメイン反応場における効率的なラジカルペア形成を試みています。この試みは、クリプトクロムの磁気受容(フラビン-トリプトファン・ラジカルペア)に限定されるものではなく、生体内でフラビンが関与する多くの酸化還元反応に対して、効率的な反応場を提供できる可能性があると考えています。

当研究室の宍野研究支援員と共に、上記の可視化にも取り組んでおり、脂質ラフトモデル膜の共焦点蛍光イメージング画像の1例をFigure 1に示します。(a)は非ラフト(ld)相選択性を持つ既知プローブ、(b)は新規フラビンプローブ、(c)は重ね合わせの蛍光画像ですが、(b)のフラビンプローブは、ラフト(lo)相に対する選択性を持つことが確認できました。今後、マイクロドメイン場におけるフラビンの反応についても、評価を進めたいと考えています。

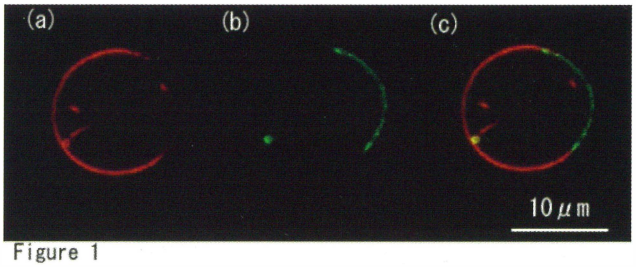


Figure 1



蛋白質分解の司る生命現象の謎に迫る！

伊野部　智由 特命助教

私たちが研究しているユビキチン-プロテアソーム系(ubiquitin-proteasome system: UPS)は、真核生物における最も重要な蛋白質分解システムのひとつです。 UPSは単に不要な蛋白質を分解するだけでなく、細胞機能に関わる制御蛋白質の濃度を分解により調整しています。さらに分解産物も抗原提示されるペプチドとして利用されています。分解を担うプロテアソームは絶妙な仕組みで分解する蛋白質と分解しない蛋白質を見分けており、その選別機構として最もよく知られるのがユビキチン化機構です。この機構により数珠状に取り付けられたポリユビキチン鎖を目印に、ターゲット蛋白質はプロテアソームに認識され、分解されると考えられていました。 ところが、最近、プロテアソームによる効率的な蛋白質分解には、ポリユビキチン鎖のほかに、フラフラと揺らぎ構造を取らないUnstructured領域が必要であることが明らかになりました［1］。このUnstructured領域は、基質蛋白質の分解の起点となると考えられています（図上）。このことは、基質蛋白質のUnstructured領域を制御することにより、プロテアソームによる分解を制御することが可能であるということを示唆しています。そこで、私たちの研究室では、Unstructured領域を介した蛋白質分解制御方法の開発を目指した研究を中心に行っています(図下)。

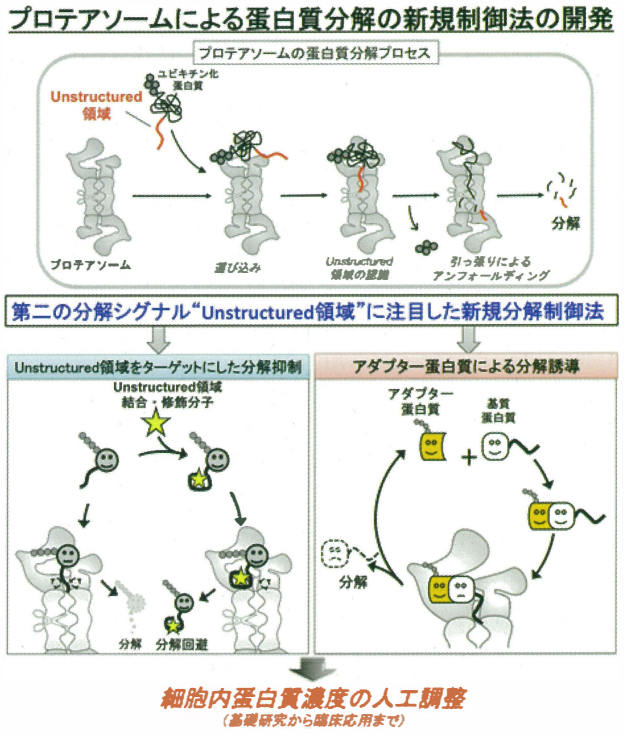
Unstructured領域をターゲットにした分解抑制

私たちはこれまでに第2のプロテアソーム分解シグナルとして働くUnstructured領域の特徴について調べ上げ、効率的な分解を引き起こすUnstructured領域の特徴を明らかにしてきました[2]。この成果を基に、私たちは分解を誘導するUnstructured領域の性質を小分子の結合や修飾により変化させれば、分解を抑制できると考えました(図左下)。まずモデル基質を用いて、Unstructured領域への小分子の結合によって分解が阻害されるかどうかを調べたところ、小分子の結合によって分解が阻害されることが分かりました。このような分解の阻害は、モデル基質だけでなく、幾つかの細胞内の天然変性蛋白質においても観察されています。その中には癌に関わる蛋白質も含まれています。今後、癌などの疾患の治療を目指して、これらの蛋白質をターゲットにした新しい分解制御方法の開発をしていきたいと考えています。

アダプター蛋白質による分解誘導

これまでの研究で、任意の蛋白質をプロテアソームに運び込むアダプター蛋白質の存在が明らかになってきました(図右下)[3]。アダプター蛋白質はプロテアソームと基質蛋白質に同時に結合することができるため、基質をプロテアソームに運び込むことができます。そして運び込まれた蛋白質のうち、Unstructured領域を持ったものだけが分解されます。そこで私たちは、Unstructured領域をもつ不要な蛋白質をプロテアソームに運び込み、分解を誘導するアダプター蛋白質を開発しています。特に神経変性疾患を引き起こす凝集性蛋白質（ポリグルタミン蛋白質やSOD1）を対象としたアダプター蛋白質を設計しており、現在まで*in vitro*での分解誘導効果を確認しています。今後、臨床応用も可能な、高分解効率で小型のアダプターの開発を進めたいと考えています。

以上で紹介したUnstructured領域に注目した分解誘導と阻害の方法は、特定の蛋白質の細胞内濃度を選択的に制御するための有用な戦略であると期待されます。今後これらの技術は基礎研究だけで無く、臨床研究においても利用できるようになると考えています。



1.Inobe, T. and Matouschek, A., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, *in press*.(2014).
2.Inobe, T. *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, **7**, 161-167(2011)
3.Prakash, S. and Inobe, T. *et al.*, *Nature Chem. Biol.* **5**, 29-36.(2009)

産学連携スキルの向上

フォーラム富山「創薬」 第38回研究会

平成25年10月2日㈬、産業連携スキルの向上の一環として、フォーラム富山「創薬」第38回研究会『アカデミアから創薬に向けて』にて、甲斐田大輔、中川崇、Awale, Suresh特命助教(テニュアトラック教員)が彼らの研究成果を講演しました。

フォーラム富山「創薬」は、産学官の研究情報交換や交流の場であることから、製薬企業から数多くの質問がでるなど、活発な意見交換がなされました。





拠点シンポジウム

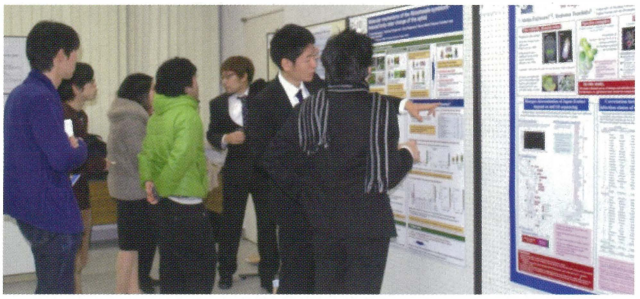
「The 4th International Symposium on Life Science in Toyama」(第4回)
―Symbiosis and Sociality in Insects―

平成25年11月28日㈭、国内外の昆虫における共生及び社会性に関する著名な研究者(Dr.Asgari, Sassan The University of Queensland、野田博明特任上級研究員(独)農業生物資源研究所、辻和希教授琉球大学、前川清人准教授富山大学)の学術的な講演とテニュアトラック教員(土田努特命助教)の研究の進捗発表を行ないました。

ポスターセッションでは、東京農工大学、岐阜大学、及び富山県農業研究所等からの参加があり、学内外の研究者の交流が活発になされ、盛会のうちに終了しました。







編集後記

「富山発先端ライフサイエンス若手育成拠点」事業は、4年度目となり、着実に成果を出し、事業を進めております。今号では平成26年の年頭にあたることから、学長より拠点事業の目指すところを示すお言葉を頂きました。引き続き、テニュアトラック教員の研究紹介と今年度の事業取組である"産業連携スキルの向上"と"拠点シンポジウム"の実施の様子を掲載しています。今後とも、テニュアトラック教員及び本事業にご理解とご支援のほど、よろしくお願いいたします。

富山大学先端ライフサイエンス拠点 News Letter No.4

編集:富山大学先端ライフサイエンス拠点 発行:国立大学法人富山大学 発行年月日:2014年(平成26年)1月発行
〒930-8555 富山市五福3190 電話:076-445-6395/FAX:076-445-6033
E-mail:tenure@adm.u-toyama.ac.jp HP:http://www3.u-toyama.ac.jp/tenure/

リサイクル適性Ⓐ
この印刷物は、印刷用の紙へリサイクルできます。