

解禁日時：

- ・テレビ、ラジオ、インターネット 平成20年10月25日（土）午前1時
- ・新聞 平成20年10月25日（土）朝刊から

掲載雑誌： **Molecular Cell** 2008年10月24日号（Cell Press 社）

アルギニンメチル化暗号（＝コード）の発見

この度、筑波大学先端学際領域研究（TARA）センター・生命情報機能研究アスペクトの深水昭吉教授（センター長）らの研究グループが、アルギニンメチル化暗号（＝コード）を発見し、その役割を解明いたしました。

概要：

生命の設計図（＝遺伝情報）はゲノム DNA に“暗号（＝コード）化”されていますが、ゲノムプロジェクトによって遺伝情報の解読が進みつつあります。ゲノム情報の暗号解読から、遺伝子を特定してタンパク質を推定することが可能となりましたが、タンパク質の中に存在する機能とコントロールに関するタンパク質情報の暗号解読はほとんど進展していません。

TARA センター長・深水昭吉教授らのグループは、タンパク質に“刻印（＝修飾）”される細胞のサバイバル（＝生存→がん化）シグナルを遮断する新しい暗号を発見しました。本研究は、サバイバルシグナルであるリン酸化という刻印（＝修飾）を、「アルギニンメチル化」がブロックするという暗号（アルギニンメチル化コード）が存在することを見出しました。細胞の“生存や死”という複雑な現象をより深く理解するのに役立つだけでなく、新しい創薬の基盤的知見として活用されることが期待されます。

発表者： 筑波大学 先端学際領域研究センター 深水 昭吉

研究の背景：

生命の「いとなみ」を支える数万種類のタンパク質は、20種類のアミノ酸が法則に従って並んでおり、その法則性はゲノムDNAに暗号化されている設計図（*1；遺伝暗号表）を使って解読（＝復号化）することができます。

タンパク質が機能を発揮するためには、アミノ酸が“飾り付け”（*2：翻訳後修飾＝化学修飾；リン酸化、アセチル化、ユビキチン化、メチル化等）される化学反応が重要です。例えば、タンパク質リン酸化酵素B（PKB/Akt）は、法則に従って標的タンパク質の特定のアミノ酸（セリンやスレオニン）にリン酸基を付加し、細胞の生存（＝サバイバル）シグナルを伝える働きを持っています。その法則性は、相手のタンパク質中にある RxRxxS（R；アルギニン、S；セリン、x；不特定のアミノ酸）という並び方を認識してセリンをリン酸化（P）するというものです（図1）。

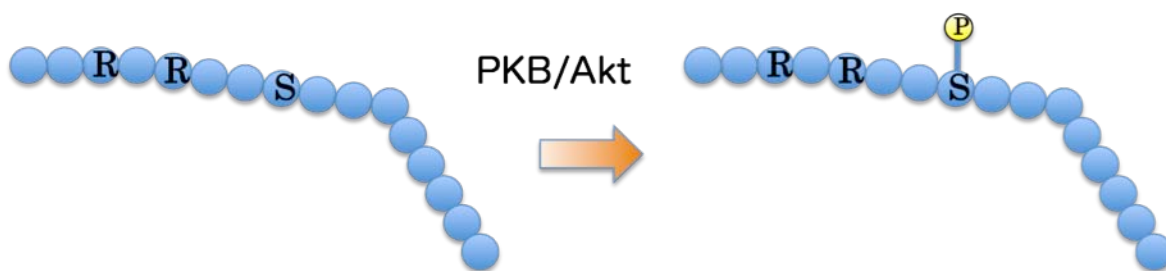


図1 PKB/Aktによるリン酸化反応

興味深いことに、ごく最近、このような化学修飾反応をコントロールすることは、創薬のターゲット（*3：例、リジンへの翻訳後修飾＝抗うつ剤や抗ガン剤）としても注目されています。

研究の成果：

本研究は、『アルギニンメチル化コード』という新しい暗号をタンパク質中に発見し、病気の発症に重要である酸化ストレスの応答性に関連することを明らかにしました。

研究グループは、アルギニンにメチル基転移を触媒する酵素群の一つ（PRMT1）によって、転写因子・FOXO というタンパク質のアルギニンがメチル化（Me）されると、リン酸化酵素 B（PKB/Akt）によるリン酸化（P）反応が遮断される拮抗作用を見出しました（図 2）。さらに、この拮抗的反応は、タンパク質の新しい暗号（制御コード）であり、（糖代謝や高血圧等）医学的にも重要な役割を果たす多数のタンパク質中にコード化されているという仮説を提唱しました。

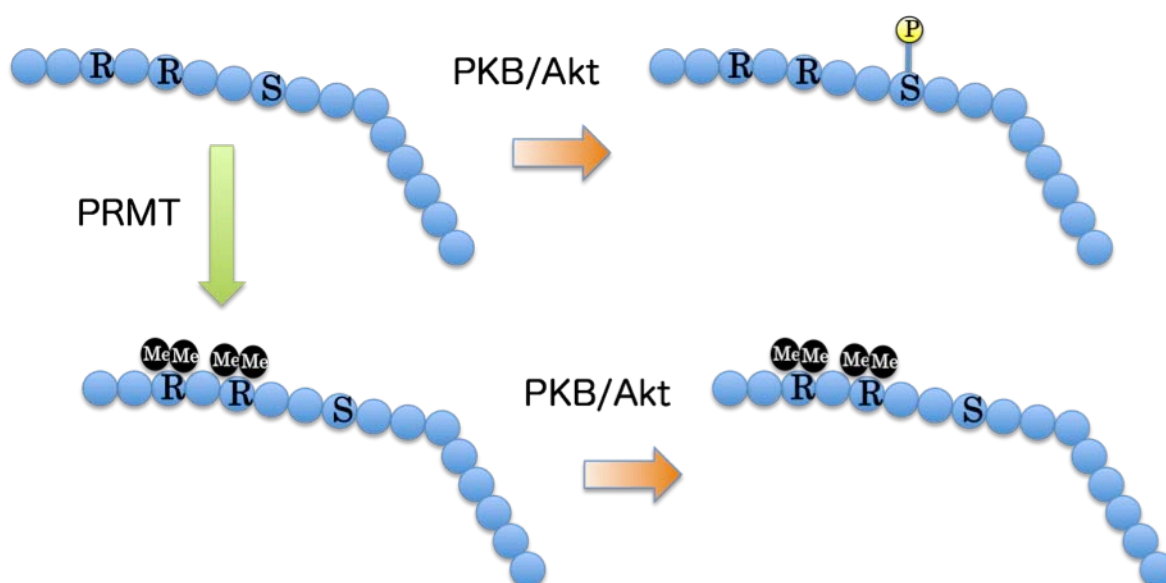


図 2 アルギニンメチル化コード

また、酸化ストレス（*4）に応答して、PRMT1 による転写因子・FOXO のアルギニンメチル化が促進し、細胞のアポトーシス（*5）が誘導されることを証明しました。

今回の研究から、将来的に、酸化ストレスを含む血管機能の破綻と関連した高血圧・糖尿病等の生活習慣病や、妊娠時疾患の発症・維持・進展の仕組みの理解に役立つことが期待され、『アルギニンメチル化コード』の解明によって新しい治療薬の開発につながる可能性を秘めています。

用語解説：

(*1：遺伝暗号表)

DNA 配列の triplet codon (3つ組み) によって、ゲノム情報をアミノ酸情報に変換することが出来る。

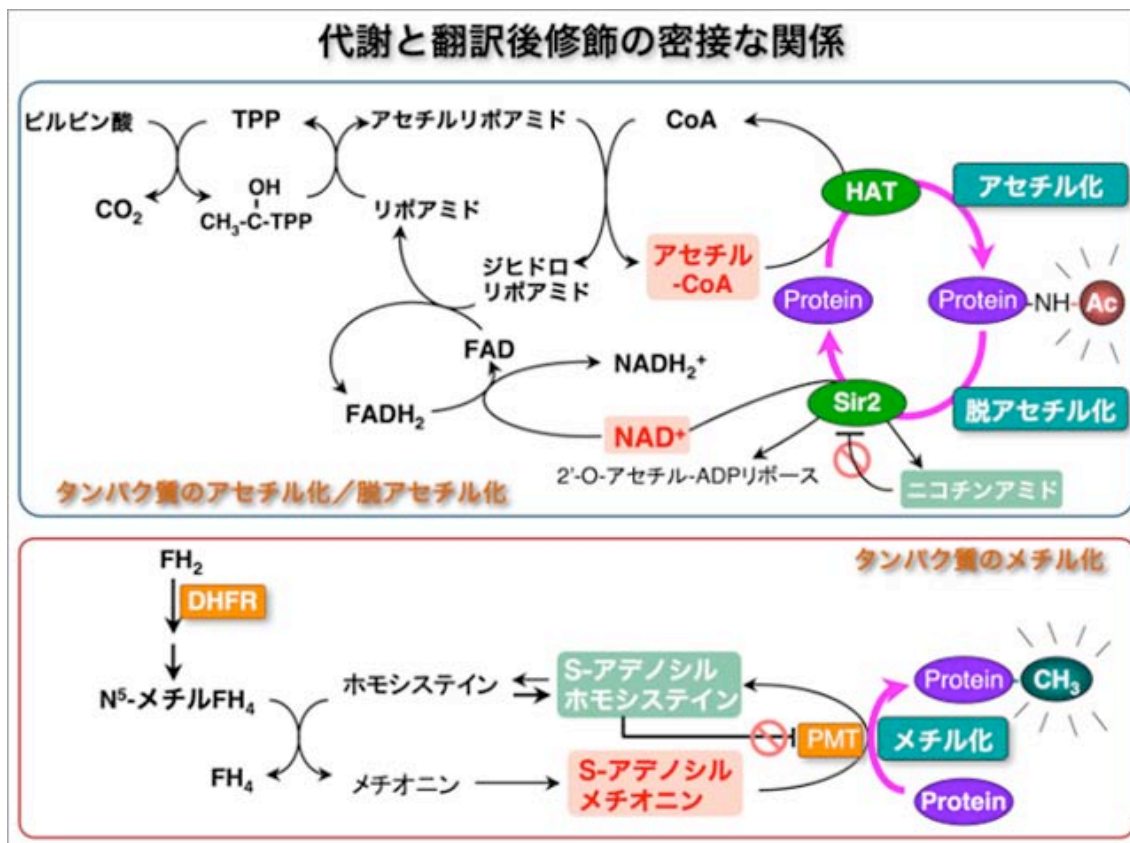
例： CUG = アルギニン (R)

1文字目	3文字目	2文字目			
		U	C	A	G
U	U	UUU Phe (F)	UCU	UAU Tyr (Y)	UGU Cys (C)
	C	UUC	UCC Ser (S)	UAC	UGC
	A	UUA	UCA	UAA Term.	UGA Term.
	G	UUG	UCG	UAG	UGG Trp (W)
C	U	CUU Leu (L)	CCU	CAU His (H)	CGU
	C	CUC	CCC Pro (P)	CAC	CGC Arg (R)
	A	CUA	CCA	CAA Gln (Q)	CGA
	G	CUG	CCG	CAG	CGG
A	U	AUU	ACU	AAU Asn (N)	AGU Ser (S)
	C	AUC Ile (I)	ACC	AAC	AGC
	A	AUA	ACA	AAA Lys (K)	AGA Arg (R)
	G	AUG Met (M)	ACG	AAG	AGG
G	U	GUU	GCU	GAU Asp (D)	GGU
	C	GUC Val (V)	GCC	GAC	GGC Gly (G)
	A	GUA	GCA	GAA Glu (E)	GGA
	G	GUG	GCG	GAG	GGG

(*2: 翻訳後修飾)

ゲノム DNA 情報が RNA を経て、タンパク質に翻訳された後、リン酸化、メチル化、ユビキチン化、アセチル化等の化学修飾を受けること。

例: 生体の代謝と関連する翻訳後修飾

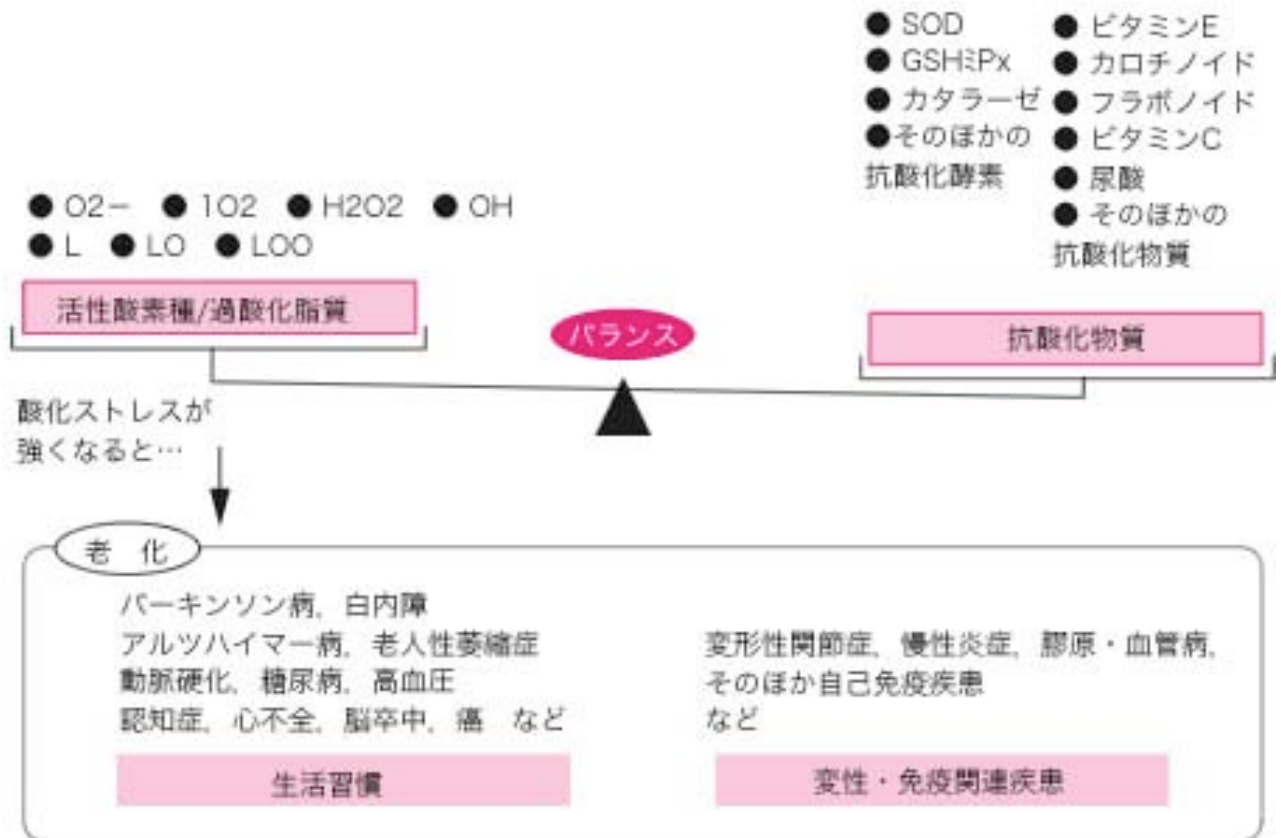


(*3: 創薬のターゲット)

- ・ リジンのメチル化反応の触媒酵素 (=LSD) の阻害剤: 三環系抗うつ剤
- ・ 脱アセチル化反応の触媒酵素 (=HDAC) の阻害剤: 大腸がんの抗がん剤
- ・ 26Sプロテアソーム阻害剤: 抗ガン

(*4：酸化ストレス)

生体内で発生する活性酸素種・フリーラジカル (O₂-等) の酸化損傷力と、抗酸化システムの抗酸化力との差は、酸化ストレスといわれています。癌、生活習慣病、老化の予防のために酸化ストレスをコントロールし、できるだけ抑制することが必要です。抗酸化システムは、スーパーオキシドディスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンリダクターゼ、カタラーゼ、酵素活性を支える微小ミネラルならびにビタミン群、さらにいろいろな抗酸化物質などで構成されます。これらの補充は、食事により支えられており、生体内の抗酸化力は生活習慣に左右されています。



(*5 : アポトーシス)

アポトーシスは細胞死の形態の一つで、貪食細胞によって処理される。そのため、生物の発生や分化、引いてはがん化のメカニズムとも深く関連する重要な生理反応である。一方、ネクローシスは病理的な細胞死であり、周辺組織に大きな影響を及ぼすことがある。

