

タンパク3000プロジェクトの成果を活用した研究戦略

タンパク3000プロジェクトで解析されたタンパク質基本構造



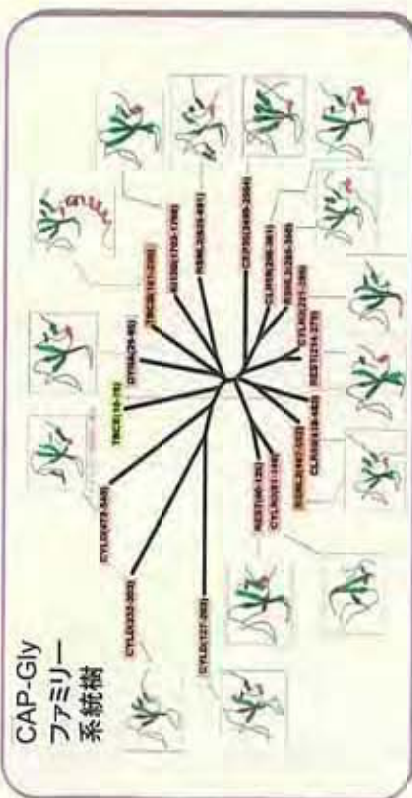
タンパク質の基本構造
(部品)

・決定したヒト・マウスのタンパク質の基本構造のうち、およそ20%が疾病関連タンパク質由来または高い相同性、およそ70%が疾病関連タンパク質の構造推定に有用(30%以上の相同性)

→ タンパク3000で決定したヒト・マウスのタンパク質の基本構造の90%以上が疾病専門委員会で選定したタンパク質の研究に有用

・これは、疾病専門委員会が選定した疾病関連タンパク質のうち、および3/4について、部品の構造情報を与えている。

基本構造を体系的に理解(例)



決定した基本構造に基づいて
ファミリーメンバーの構造を推定

ファミリーメンバーの
多様な機能を解明

タンパク質ネットワーク



タンパク質の動的分子機能・立体構造レベルの解明
→ ネットワーク作用機序解明

ターゲッドタンバク研究プログラム

(ターゲットタンパク研究の進め方)

- ・医学薬学、食品環境、生命現象の解明の3領域から重要な生命機能を担うタンパク質ネットワーク群を選定し、それらを構成するタンパク質群の機能と構造の解析を平行して進めることにより、ネットワーク全体の動きを解明する。
- ・その解析に必要な要素技術(生産・解析)の高度化を図る。また、解析に必要な研究用リソース(化合物等)の供給基盤を整備する。

ターゲットとなるタンパク質ネットワーク (医学・薬学等への貢献)

【実施方法】

- 重要な疾患(癌、生活習慣病、脳・神経疾患、感染症、アレルギー・免疫疾患等)に関わるネットワークについて、それらを構成するタンパク質群の試料を生産し、立体構造を解析
- その構造に基づき活性制御化合物を探索して活用することによりネットワーク作用機序を解明

【達成目標】

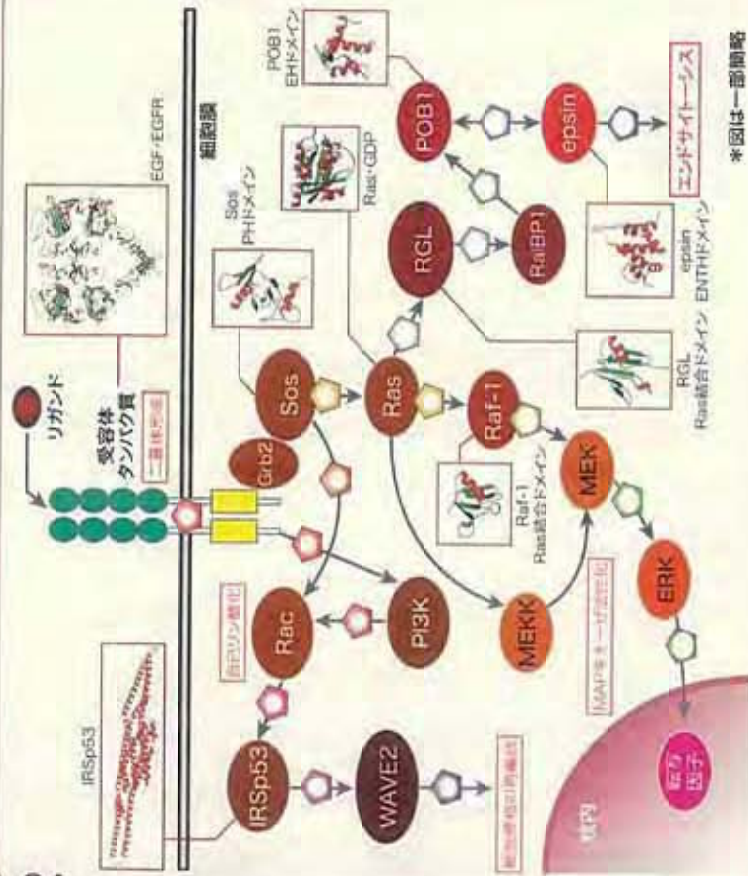
ネットワーク群を構成するタンパク質群の動的な立体構造と分子機能(相互作用等)に基づき、活性制御化合物を活用する定量的な検証を経て、ネットワーク全体の作用機序を解明

【期待される成果】

タンパク質群によるネットワークの作用機序に基づき、疾患メカニズムならびに薬剤標的となる鍵分子の同定に貢献

(例)

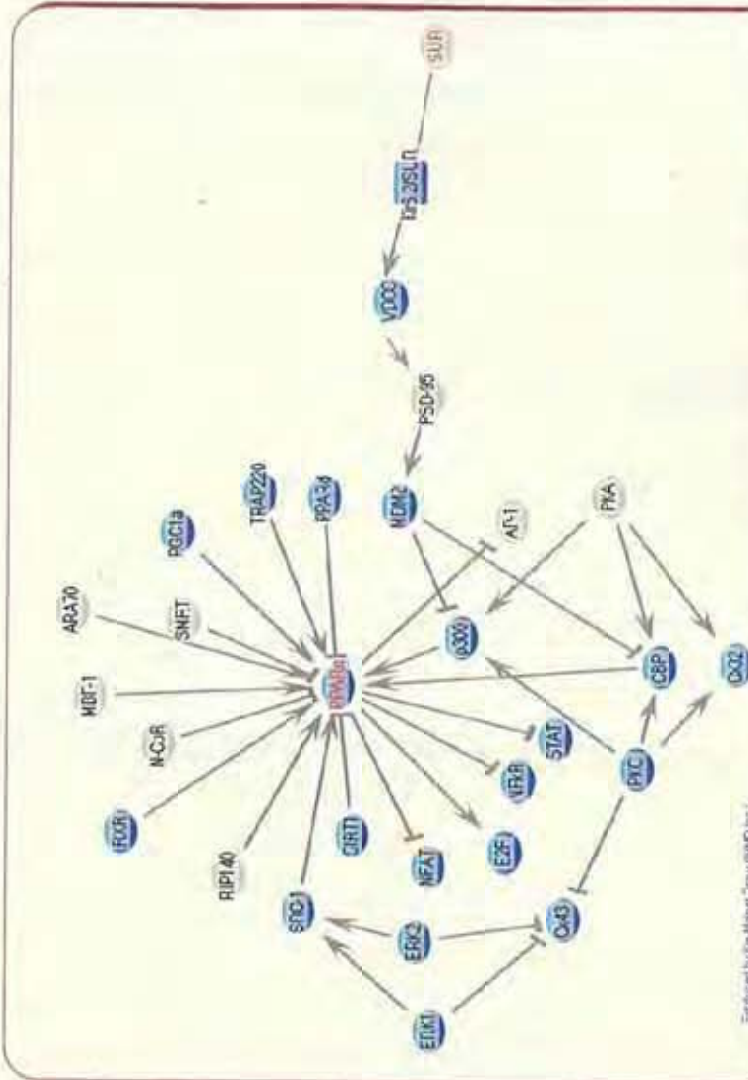
癌関連タンパク質ネットワーク



*図は一部簡略

(例)

生活習慣病関連タンパク質ネットワーク



*図は一部簡略

ターゲットとなるタンパク質ネットワーク（食品・環境等の産業応用）

【実施方法】

食品・環境等(有用酵素、病原体等)に関わるタンパク質群について、それらの構造に基づいて作用機序を解明

【達成目標】

タンパク質群について、それらの構造に基づいて作用機序を解明

【期待される成果】

タンパク質群の作用機序に基づき食品・産業応用に貢献

(例)

病原体の菌体内外のネットワークおよび毒素発現メカニズム

クオラムセンシングによる毒性因子発現



周囲の菌体から

ペプチド・オートインジケータ

集団としての行動



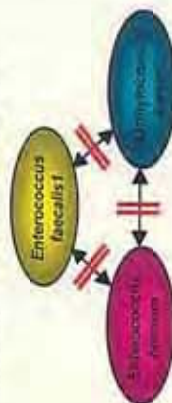
菌密度の上昇によりオートインジケータ濃度が上昇
細胞内のネットワークによって毒性因子発現

接合伝達による多剤耐性遺伝子獲得

接合阻害により



伝播性DNAの接合伝達を遮断



バンコマイシン耐性遺伝子群は伝播性DNAにコードされていて接合により伝達
薬剤耐性遺伝子の伝播阻害が重要

クオラムセンシングや接合による情報伝達ネットワークを特異的に遮断することにより悪性化を予防

(例)

難分解性物質関連タンパク質ネットワーク

環境に残留している難分解性化学物質の分解

有機塩素農薬(BHC, DDT), 有機塩素化合物PCBなど

