

研究室訪問 —データベースから生物の謎に迫る！—

TJB 学生編集部（筑波大学 生物学類）

本学生命環境科学研究科の稲垣佑司准教授が文部科学省表彰若手科学者賞を受賞した。研究テーマは「翻訳伸長因子 **Elongation Factor 1 α** (**EF-1 α**) の機能分化と水平移動」で、タンパク質の機能や進化の過程について、アミノ酸配列データを用いて分子系統学的手法で研究している。その内容や今後の展望について稲垣准教授に伺った。

研究のきっかけ

現在稲垣准教授は、タンパク質合成の際に必須である **EF1- α** というタンパク質の機能や進化経路について研究している。その手法はいわゆる一般的な生物学者のイメージとは異なっている。それは、細胞のようなウェットな材料を使うだけでなく、アミノ酸配列データを解析していくというものである。今でこそ、アミノ酸配列データというドライな材料を使って研究を行っている稲垣准教授だが、大学院生時代はバクテリアを材料として使った研究をしていた。その当時は生化学の研究室でタンパク質合成系について研究しており、タンパク質の合成過程やそれに関する分子の機能について興味を持っていたという。その後、ポスドクとしてカナダで研究していた時に分子系統学の研究を始め、アミノ酸配列データからタンパク質の構造や機能を推定するということを考え始めた。その研究の対象として **EF-1 α** を選んだ理由は、**EF-1 α** がタンパク質合成に必須であるために全ての生物で保存的であること、また研究が進んでいてデータが豊富であり、立体構造や機能が分かっていたからであった。

配列から機能を推定する

タンパク質の機能には適切な立体構造をとることが必要である。例えば他の分子と結合する部位の構造が変わってしまうと、機能は失われてしまう。そして、その立体構造を決めているのがアミノ酸配列である。したがって異なる生物間で同じタンパク質の配列を比較したときに、配列が似ていれば立体構造も似ており、共通の機能を持っていると推定することができる。つまり、機能が不明なタンパク質について調べようとした時には、直接そのタンパク質を使って実験をするのではなく、よく似た配列を、データベースに登録されていて既に機能が明らかになっているタンパク質の中から探すことで機能を（ある程度）推定できるのだ。

また、遺伝子の進化速度の比較からも様々なことが推測できる。遺伝子の進化はランダムに発生する塩基置換が偶然固定されることで起こるが、機能を持たない部分では進化速度が速い。逆に重要な機能をコードする部分では進化速度が遅い。これは、塩基置換がほとんどの場合はもともとの機能を壊してしまう有害な変化だからだ。機能を持つ部分で変化が起こると、大抵はその機能が失われてしまうので、塩基置換は固定されづらい。いっぽう、機能を持たない部分は、いくら配列が変化しても機能には影響がないので塩基置換が固定されやすいのだ。このことから、同じ祖先遺伝子から進化したと考えられる複数の遺伝子の間で、進化速度が遅い部分はその遺伝子ファミリー間に共通する機能に関与していると考えられる。また、ある遺伝子では進化速度が遅いのに、別の遺伝子では進化速度が速くなっている部分は、遅い方では機能が保持されているが、早くなった方では機能が失われたと推測できる。このように、進化速度の比較により遺伝子の機能の変遷を推測することができるのである。

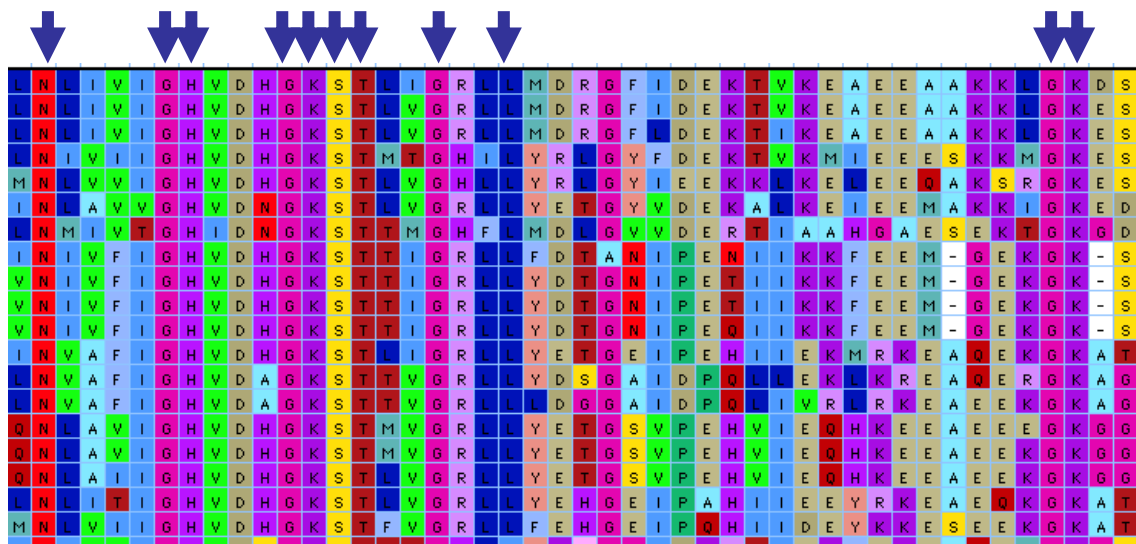


図1. 真核生物のEF1- α のアライメント

異なる生物種間でのEF-1 α のアミノ酸配列を比較したもの。アミノ酸残基間で保存性が異なることがわかる。↓で示した部分は特に保存的であり、機能的な制約がかかっていると推定できる。

配列から分かってきたこと

稲垣准教授の配列データを用いた研究の結果、EF-1 α の進化の経路が解明されつつある。従来はEF-1 α は水平移動しづらいつと考えられていた。というのは、EF-1 α は生存に必須なタンパク質であり、その他の数多くのタンパク質と相互作用している。従ってEF-1 α のアミノ酸配列が少しでも違うものになると、タンパク質間の相互作用が損なわれる可能性があるため、EF-1 α 遺伝子が他の生物のEF-1 α 遺伝子と置き換わることは考えづらいつからである。しかし、稲垣准教授のデータ解析の結果、実は、EF-1 α が水平移動していることが明らかになったのだ。これは配列データという切り口ならではの発見といえるだろう。

また、解析の手法そのものについての研究も評価されている。配列の比較解析を行う際のモデルでは、ある部分の進化速度は一定であると仮定しているが、実際には進化速度は時間とともに変化している。しかし、この進化速度の変化をモデルに組み込むことは難しく、現在では推定にミスが生じてしまう。稲垣准教授は、実際の配列進化と解析モデルに著しい不整合が生じたとき、系統解析にどのようなミスが起こるのかということについても綿密な調査を行っている。

今後の研究

現在では、稲垣准教授はEF-1 α の機能解析よりも水平移動の過程に重点を置いて研究している。今後は遺伝子の一部分のみの水平移動が起こる頻度や、部分的な水平移動と立体構造の関係について調べていくという。

インタビュー

研究を進める上で苦勞したことはありますか。

うーん。特にないですね。ない、というのは研究が簡単に進んだというわけではないですよ。僕はEF-1 α について、さまざま目線からみた研究をしています。今回はずっと続けてきたいいろいろな仕事を賞の申請のためにまとめただけだったんです。

実際、僕の普段の仕事はドライな仕事です。一般的にいう生物学の実験は、細胞をすりつぶしたり、変異体を観察したりしますよね。僕のいうドライな仕事とは、データベースにいてデータを取ってきて、それをもとに考えていくというものなんです。データベースを見ていると面白いものが見えてきます。そうやって発見したものを解析していくので、実験の作業段階でうまくいなくて困るといったことはないですね。

ただ僕の研究は、統計学者や立体構造学者、分子進化学者など様々な分野の研究者による共同研究です。そういう点では英語でのディスカッションとか、共通理解の必要性とかいう苦勞はあったかもしれませんね。

コンピュータの画面には文字が並んでいるようにしか見えないのですが、データベースで面白いものを見つけるというのは簡単に出来るものなのですか？

普通の人には見えないかもしれないけど、特定の眼でみると何か見えてくるんですよ。そういう意味では、僕には人に見えないものが見えるのかもしれませんね(笑)。例えば、僕たちが歩けばただの山道でも、山菜取りの名人が歩けばおいしい山菜がたくさん見つかりますよね。特定の眼をもつということは、その「何か」を見つけたいという関心・興味をいかにもつか、ということなんだと思います。

ただ山菜と違って、データベースを見るときは「何かあるかも！」と思って見ても空振りがほとんどです。そうやって見つけた貴重な発見を、共同研究をやっている他の分野の方々に相談して、プログラムを作ってもらったりして研究していくのですよ。

それではやっぱり、研究には多くの学問が必要なのではないか？

1つのラボで研究を完結するのは日本の大学の伝統的なスタイルだけど、いろいろな学問が統合してやる環境が整っていれば、また違った面白いことができるのではないのでしょうか。僕が行っていたカナダではそうやって研究する環境がたまたま整っていたので。

生物進化のバックグラウンドを見つけるのは、過去にさかのぼることになると感じたのですが、そんなことは実際に出来るのでしょうか。

過去のことなんて、実際はわかりませんよね。けれどデータを解析していると、ふと「おかしいな？」と思うものが見つかる時があるんです。例えば、常識的に考えてあるはずのない遺伝子であったり、ありえない系統推定の結果だったり。そのときになぜそんな結果が出てきたのかを突き詰めると、タンパク質の機能は何か？立体構造がおかしいのか？というように、生物の謎へと発展するのです。分子進化の研究が生物学の「窓」となると言ったらいいでしょうかね。このように、僕の研究は主にコンピュータを使った研究ですが、それがバイオロジカルなものに還元できるというのが僕の理想です。

最終的には生物に行き着く、というバイオロジカルな還元が研究の醍醐味なんですね。

そうですね。あと醍醐味といえば、データ解析をする前に作業仮説というか、こうなるんじゃないかな？ってしっかり考えてからやるんですよ。それが思い通りにいくと「やっぱり俺すごいな」って思っちゃいますよ(笑)。それはやはり研究をしていく中で嬉しいことですね。

それでは最後に学生の皆さんへメッセージをお願いします。

えーとね、勉強はほどほどにして遊んでもいいじゃないかと思えます(笑)。勉強しないといけないときは必ず来るし、そういうときの方が勉強したことが頭に残るし。大学院に入ったり就職したりすると遊べなくなるから、遊べるうちに遊んでいた方がいいよ。そして生物以外のことも勉強するといいと思います。幅広いものを学んでいるとあとあと役に立ちますから。とにかく、いろいろなことを吸収してってください。

