

ゲノムワイドな代謝物質解析 (メタボロミクス) による機能発見研究

–Nudix タンパク質群の機能発見–

Functional analysis of Nudix proteins by genome-wide metabolomics

大賀拓史¹、大橋由明^{1,2}、曾我朋義^{1,2}、若松泰介³、中川紀子^{4,5}、増井良治^{4,5}、
倉光成紀^{3,4,5}

Takushi Ooga¹, Yoshiaki Ohashi^{1,2}, Tomoyoshi Soga^{1,2}, Taisuke Wakamatsu³, Noriko
Nakagwa^{4,5}, Ryoji Masui^{4,5}, and Seiki Kuramitsu^{3,4,5}

(¹ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社、²慶應義塾大学先端生命科学研究所、³阪大・院生命機能、⁴阪大・院理、⁵理研・播磨研)

(¹Human Metabolome Technologies Inc., ²Inst. Adv. Biosci., Keio Univ., ³Grad. Sch. Frontier Biosci., Osaka Univ., ⁴Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ⁵RIKEN SPring-8 Center)

e-mail: o-ga@humanmetabolome.com

近年盛んに行われるようになったゲノム解析の結果、多くのタンパク質の機能を一次配列から予測することが可能になった。しかし、一方で配列からその生理的な役割、あるいは分子機能さえ予測できない「機能未知タンパク質」も未だ多く残されている。われわれはこれら機能未知タンパク質の機能解析研究のモデルケースとして、Nudix タンパク質ファミリーの機能解析を行った。

Nudix タンパク質ファミリーは生物界に広く分布している加水分解酵素群であり、その基質分子のほとんどがヌクレオシド二リン酸構造を持つ代謝分子 (*nucleoside diphosphate with X*) である。これらの中には傷害塩基や代謝中間体が含まれており、このことから Nudix タンパク質は細胞内の有害分子を除去する “house-cleaning” 酵素であると考えられてきた。しかし、そのような生理的な役割が証明されているのは一部の酵素のみであり、その他の多くの Nudix タンパク質は機能未知タンパク質に分類されている。また近年、構造解析をはじめとする Nudix タンパク質の生体分子としてのメカニズムに関する研究も盛んに行われるようになった。しかし、変異型酵素を用いた解析などの詳細な研究は十分に行われておらず、本タンパク質ファミリー全体の分子機能の共通性、あるいは多様性を論じるには至っていない。我々は高度好熱菌がもつ 8 つの Nudix タンパク質 (Ndx1~8) について、その分子メカニズムの解明と生理機能の発見を目的とした機能解析を行ってきた。

これまでに結晶構造をはじめとして分子機能に関する多くの知見が得られている。また DNA マイクロアレイやメタボロミクスを活用することで、Ndx8 が細胞増殖に関わるシグナル分子を基質とすることを発見した。これらの研究成果について報告を行う。