

早稲田大学 理工学術院／ナノ・ライフ創新研究機構

由良敬 教授

データサイエンスを基盤として、ゲノム塩基配列データからタンパク質の構造や機能を解明し、コンピュータ上で予測、再現することを目指す。2017年 Biophysics and Physicobiology Editors' Choice Award、2018年度早稲田大学リサーチアワード受賞。



生命のシステムを知る

生命や生命活動がどのような仕組みで成り立っているのか、ゲノムを比較することから明らかにしようとしています。バイクが動く仕組みを知りたいから解体して各部品の機能を確認するのと同じように、生命の仕組みを知りたいからDNAに記された全遺伝情報であるゲノムにまで分解してその働きを観察する、というわけです。地球上には多種多様な生物が存在していますが、ゲノムレベルでは共通しているものも多くあります。そのような共通項は、生命が地球上に誕生して以来、連綿と受け継がれてきた情報であり、そこに生命の本質があるはずだと信じて分析を続けています。

一例をあげますと、地球上には光る生物が多く見つっていますが、光る原理は様々です。ホタルやホタルイカ、ウミホタルなどは体内にもルシフェリンがルシフェラーゼの触媒作用によって酸化される化学反応により発光しますが、このルシフェリンやルシフェラーゼは生物によって異なる化学物質です。オワンクラゲはGFPというタンパク質が蛍光を発することで光っています。このほかにも、光を反射して光っているように見えるクラゲや、共生している微生物や菌が光っているだけという場合もあります。これだけ多様ですから、生命誕生の

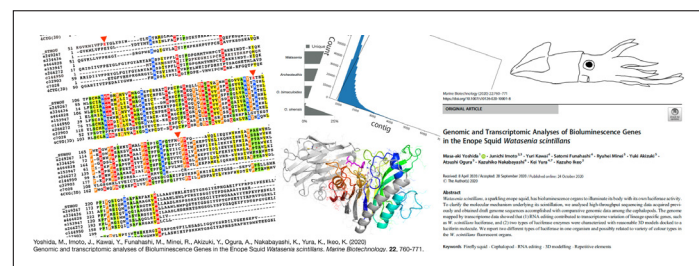


図1 ホタルイカのゲノム塩基配列解析の研究。ゲノム塩基配列から発光に関係するタンパク質を推定した。

ときに一律に持っていたわけではなく、進化の過程でそれぞれが獲得してきた特性と言えます。では、どのようにその特性を獲得したのか、という疑問が生じますが、これがいまだに未解明なのです。ルシフェリンが体内でどのように生成されるかということすら分かっていません。このような未解明の生命システムをひとつずつ紐解いていくことが、私たちの研究テーマです。

昆虫採集のように、つばさに観察をして法則を見抜く

私の研究室では、対象とする生物の全ゲノム塩基配列を決定した後は、コンピュータ上であらゆる分析・試行を行います。配列情報から生成されるタンパク質の立体構造を予測し、さらにその機能を推定します。タンパク質と言いましたが、体を構成するものや、DNAの読み取りに使われるものなど様々ですし、初めて扱う生物であれば何種類のタンパク質を作るのかさえ分かっていませんから、なかなか気の遠くなる作業です。作業を進める中で、タンパク質同士がくっついたり離れたりする際に、何かを介して、あるいは単に接触するだけではなく、「握手」をしているということを明らかにしました。分子の挙動は見ることはできませんから、現在は特にシミュレーションで推測するということが多く行われていますが、私自身はX線構造解析や電子顕微鏡から得られたタンパク質構造に関する大量の情報・データをひとつひとつ観察して気付きを記録していく中で見えてくる法則をまとめる、という方針をとっています。気分は昆虫採集ですね。100個程度観察して気づいたルールを定式化してコンピュータでプログラミングし、残りの1000個規模の分子に適用したときに思っていたような結果になれば、観察は正しかったということになります。同様に、タンパク質とRNAとの相互作用についてもルールを見つけ、そこから結合予測システムを構築しました。

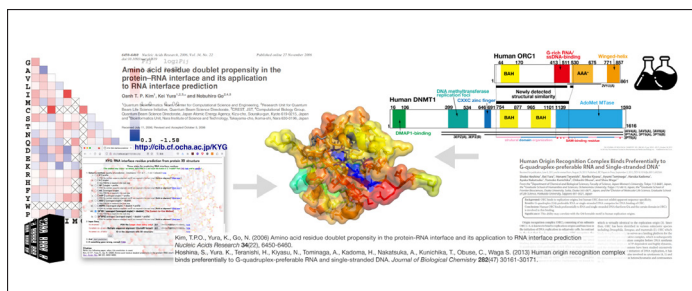


図2 タンパク質のRNA相互作用部位を推定するバイオインフォマティクスとその技術をヒトのタンパク質に適用した実験研究。

応用例として、ガン細胞の場合、正常な細胞と比較することで、ガン細胞に特有のタンパク質やその多寡、状態などを同定することもできるのではないかと考えています。さらに、そのタンパク質が生成されたらなぜ困るのかなど、機構まで明らかにできれば、対処法すなわち創薬等への道も拓けるのではないかと期待しています。

進化の過程で獲得した特性を契機にする

このような手法は高等生物だけではなく、微生物にも適用できます。例えば、高度好熱菌という75℃程度の環境でしか生きられないような微生物。特に、生命誕生の初期にもっていた形質を受け継いできたのではないかと考える高度好熱菌のゲノムを紐解けば、原始の生物の姿が見えてくると考えています。私たちヒトが75℃以上の場所に行くと、身体を構成するタンパク質が変性してしまい生きられませんが、彼らのタンパク質は耐えられるのです。(もっとも、原始の地球が高温だったことを鑑みれば、私たちの方が低温に耐えられるように進化してきた、と言えるのかもしれません。)このタンパク質やそれらを含む超分子、そして細胞そのものが壊れない謎にも、ゲノムデータをひとつひとつ比較することから法則を探し、解明の糸口を得ることから迫りたいと考えています。

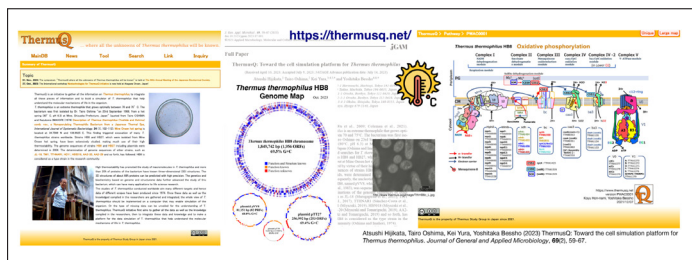


図3 高度好熱菌のゲノム塩基配列の決定と極限環境適応機構を見出す研究。

このように、進化の過程で得たり捨てたりした特性を契機にゲノムを比較することで、生命の本質を垣間見ることができる、という信念を持っています。これまでお話した以外にも、コミュニケーションツールとしての五感、神経の進化なども興味深いものです。例えば、聴覚器官は生物ごとに実に様々な形状をしています。微生物から魚になり、陸上に上がってヒトに至るまでの間に、それぞれの種が「聞く」という同じ目的のために獲得した器官が全く異なる形状を持ったのは何故か、そのトリガーは何か、といったことも明らかにしていきたいですね。

日本で発見された生物を大事に

地球上にいる生物は何でも研究の対象となり得ますが、特に、日本で最初に発見された生物を大事に分析したいと考えています。たとえば、高度好熱菌のサーマス・サーモフィラス(Thermus thermophilus)や、最初にお話したルシフェリン-ルシフェラーゼ反応をもつホタルイカなどが該当します。サーマス・サーモフィラス(HB8株)は伊豆の峰温泉に



ある噴湯のそばから世界で初めて発見・単離されましたし、ホタルイカの属名であるWataseniaは、ホタルイカと命名した生物学者である渡瀬庄三郎氏にちなんで付けられたものです。バイオテクノロジーの分野では、様々な要因により日本は欧米から遅れをとっているところがありますが、日本が最初に発見したり名付けたりした縁のある生物については、世界に先駆けて日本で最初に解明したいですし、測定技術で遅れていても、測定されたデータの解析で世界をリードしたいと思っています。

参考文献

- [1] Mayu Shibata, Xingcheng Lin, José N. Onuchic, Kei Yura, Ryan R. Cheng (2024) Residue coevolution and mutational landscape for OmpR and NarL response regulator subfamilies. *Biophysical Journal*, 123, 681-692, doi:10.106/j.bj.2024.01.028
- [2] Atsushi Hijikata, Tairo Oshima, Kei Yura, Yoshitaka Bessho (2023) ThermusQ: Toward the cell simulation platform for Thermus thermophilus. *Journal of General and Applied Microbiology*, 69(2), 59-67, doi:10.2323/jgam.2023.07.001.
- [3] Masa-aki Yoshida, Junichi Imoto, Yuri Kawai, Satomi Funahashi, Ryuhei Minei, Yuki Akizuki, Atsushi Ogura, Kazuhiko Nakabayashi, Kei Yura, Kazuho Ikeo (2020) Genomic and transcriptomic analyses of Bioluminescence Genes in the Enope Squid Watasenia scintillans. *Marine Biotechnology*, 22, 760-771, doi:10.1007/s10126-020-10001-8.
- [4] Shoko Hoshina, Kei Yura, Honami Teranishi, Noriko Kiyasu, Ayumi Tominaga, Haruka Kadoma, Ayaka Nakatsuka, Tomoko Kunichika, Chikashi Obuse, Sho Waga (2013) Human Origin Recognition Complex Binds Preferentially to G-Quadruplex-Preferable RNA and Single-Stranded DNA. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30161-30171, doi:10.1074%2Fjbc.M113.492504.
- [5] Oanh T.P. Kim, Kei Yura., Nobuhiro Go (2006) Amino acid residue doublet propensity in the protein-RNA interface and its application to RNA interface prediction. *Nucleic Acids Research*, 34 (22), 6450-6460. doi:10.1093/nar/gkl819.