

遺伝情報の産物という側面に注目して蛋白質を観る

伊藤 維昭 (いとう これあき)

文科系の学生などへの講義で蛋白質を扱うとき、「“蛋白質”などというものはありません、“人間”という人は存在しなくて、実際に存在するのは個々の皆さん一人一人であることと似ています」という言葉で始めることにしている。「酵素は身体に大切だからサプリメントとして飲みましょう」という広告を見ると、これだけ科学技術が発展した時代に、蛋白質(≒酵素)は何か?という根本理解が大衆レベルまでは普及していないことを不思議に思う。個々に見ると個性的で、全体で見ると多様・万能である蛋白質たちは、生物が自分の遺伝情報を設計図として、自分の細胞の中で作る・と言うことくらいは、一般大衆全員が理解している社会になって欲しいものだ。文頭では、文科系と断ったが、実はバイオを謳う学部2年生くらいでも、半分以上の学生の理解は身についたものになっていないのが現実で、「大腸菌に蛋白質が存在することを初めて知り、驚きました」という学生も希ではない。蛋白質学会には、このあたりの初歩的な啓蒙活動もする——換言すると、日常用語と学術用語の乖離を少なくする——義務もあるのではないだろうか?

蛋白質の研究とは、生物がもっているそれぞれの蛋白質自体の構造や機能を調べることであろう。一方で、そのような蛋白質がどのような過程をへて作られるのかと言う問題は生命現象の一環という見方で蛋白質を捉えた場合の根源的な問である。言うまでもなく、蛋白質はセントラルドグマによる遺伝情報発現の産物であり、生命活動を支える機能素子の主要なものであるが、我々が入手できる「完成品」を調べても、それができてくる過程がわかるわけではない。ここでは、上記のような問題意識を持ちつつ、私が幸運にも携わることができた蛋白質バイオジェネシスに関する以下の3つの主題について、それらの経緯を簡単に辿ってみたい。(1)蛋白質の細胞内の居場所決定(局在化)における新生蛋白質の膜を越えた移動(膜透過)や膜への組み込みを支える Sec トランスロコンと関連因子、(2)蛋白質へのジスルフィド架橋の導入を支える細胞の仕組み、(3)遺伝情報の翻訳過程自体が蛋白質の機能発現と共役したダイナミックなプロセスである可能性。

Sec トランスロコンと関連因子

分泌タンパク質は、完成品を調べてもできてくる

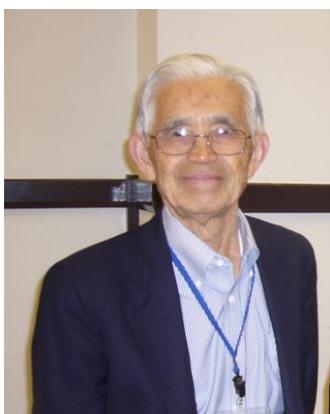
過程がわからない実例としてわかりやすい。分泌蛋白質が、細胞質から膜を越えて小胞体内腔(真核細胞の場合)あるいはペリプラズム(原核細胞の場合)に移行するために働くシグナル配列は、膜透過に伴って切り取られるため、最終的には存在せず、完成品を調べてもわかるはずがない。Sabatini-Blobelの仮説に続いて、Milsteinによる「in vitro 合成した分泌型免疫グロブリンには N 末端に余分な配列がついている」ことの発見[1]を経て、Günter Blobel(1990年ノーベル賞受賞)のシグナル仮説[2]によって、蛋白質の局在化というパラダイムが確立したのは1970年台前半であった。シグナル配列を認識して前駆体蛋白質を膜に誘導するSRP(シグナル認識粒子)の発見はBlobel研のPeter Walterによって生化学の方法論でなされた。

一方で、大腸菌表層蛋白質にもシグナル配列が存在することがわかり、蛋白質局在化は進化的に保存された基幹的な過程であるという認識もなされ始めた。大腸菌遺伝学者であるJon Beckwith達は、 β -galactosidaseと寒天培地を武器に遺伝子融合という戦略(遺伝子操作の技術はまだ開発段階にある時代の話)によって、蛋白質分泌やジスルフィド結合形成(後述)などの研究に参入した[3]。シグナル配列が実際にin vivoで蛋白質の分泌に必須であることが、遺伝

学的な証拠によって初めて示され、また、現在 Sec 因子と呼ばれている膜透過で主役を演じる細胞装置の側の役者の同定が進んだ[4]。Blobel のシグナル仮説論文に於いて、膜にはポリペプチド透過のための孔が形成されるに違いないと議論されていたが、膜成分に関しては Beckwith-Silhavy グループによる遺伝解析によっても解明し切れていなかった。私は SecY の同定によって、この問題に貢献することができた。故野村眞康教授や梨本裕子博士との共同研究により、リボソーム蛋白質オペロンの中に蛋白質分泌に関与する膜蛋白質の遺伝子 (*secY* と命名) が紛れ込んでいることが判明したのである[5]。現在、ポリペプチド鎖透過チャネル(トランスロコンとも呼ばれる)が3種類の膜タンパク質(バクテリアでは SecY、E、G、真核細胞では Sec61 α 、 β 、 γ)から構成されることが確立しているが、SecY(Sec61 α)はその主成分である。真核細胞の



Jon Beckwith 博士
(2007年、京都にて)

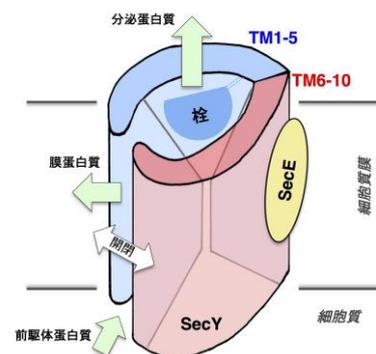


野村眞康博士
(2007年、京都にて)

Sec 因子も Randy Schekman (2013 年度ノーベル賞受賞) らによる遺伝学的手法により同定されたものである [6]。Forward genetics は、生物現象に活躍する役者(すなわち蛋白質) 自体を見つけてくると言う重要な役割を發揮したのである。

私は、秋山芳展博士たちと研究室を立ち上げて SecY を中心とした研究を展開した。疎水性の強い SecY 蛋白質を同定すること自体も当時は大変だった[7]。SecY を手掛かりに、膜における蛋白質品質管理の研究が秋山博士に

より開拓されていった [8, 9]。一方、Sec トランスロコンの研究では、森博幸博士を中心に塚崎智也さんや濡木理教授などの構造生物学者との共同研



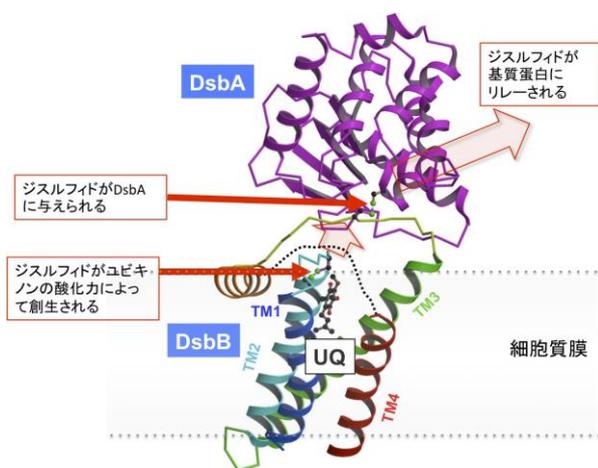
Sec トランスロコンの模式図

究によって、構造に基づく理解が進んで行ったのは研究者として無上の喜びであった。Sec トランスロコンの結晶構造は Rapoport らによって 2004 年に初めて決定され[10]、我々の共同研究[11]も貢献して蛋白質の膜透過と膜組み込みの、構造に基づく理解が格段に進展した。Sec トランスロコンは、変性状態のポリペプチド鎖を通すが、イオンの通過は許さないような狭い狭窄部位をもつ膜横断経路を形成する。このチャネルは静止状態では縦方向のゲートが閉じて透過障壁機能が損なわれないようになっていることに加え、水平方向に開くゲートも持つ。後者は、基質の疎水性部位を脂質層に送り出すことにより、膜蛋白質の形成を媒介する。トランスロコンは、翻訳装置あるいは ATP によって駆動されるモーター因子(バクテリアの SecA) と共役して、co-translational な、あるいは post-translational なポリペプチド透過を司る。加えて、バクテリアでは、膜タンパク質 SecDF がプロトン駆動力を使って膜透過を助けていることも上記の共同研究グループによって明らかにされた[12]。最近、塚崎-濡木グループと千葉志信博士が協力して、膜蛋白質 YidC が透過孔によらず、膜内に親水性環境を作り出す新たな戦略によって蛋白質ドメインの膜横断を媒介するという発見もなされている[13]。

ジスルフィドの導入機構

ジスルフィド結合は、細胞質以外の細胞表層や小胞体内腔などに局在する蛋白質に見られ、遺伝情報によって直接的には規定されない蛋白質内部

の残基間を結ぶ共有結合である。Anfinsen の古典的実験では、変性蛋白質は他の因子の助けを借りることなく、天然の構造に戻ることができ、ジスルフィドによる架橋も自発的に起こることになっていた。しかし、Beckwith グループと我々のグループの神谷重樹さんは独立に、大腸菌ペリプラズム空間におけるジスルフィド結合の形成は、特異的因子 DsbA による助けを借りて初めて効率よく起こることを、ジスルフィド結合形成不全変異株の単離によって明らかにした[14, 15]。DsbA は基質に供与するジスルフィドを持っているが、この活性部位システインペアを酸化状態に保つ膜タンパク質 DsbB が Beckwith らによって見出された[16]。一方、我々のグループの小林妙子さんは呼吸鎖成分がジスルフィド結合形成に必要であることを示した[17]。さらに、稲葉謙次博士の研究によって、DsbB がキノン分子から酸化力を受け取ってジスルフィド結合を創生して DsbA に与える経路の反応機構とその構造的基盤が解明された[18]。一方、誤ったジスルフィド結合は正しい組み合わせに架けかえられる必要がある。この架けかえを行うのが、DsbA と同じくペリプラズム蛋白質である DsbC である。DsbC は膜蛋白質 DsbD によって細胞質から還元力を受け取って、還元型に保たれることも Beckwith らによって解明された[19]。真核細胞の小胞体内腔にも、概念的には類似しているがより複雑なジスルフィド結合導入システムが備

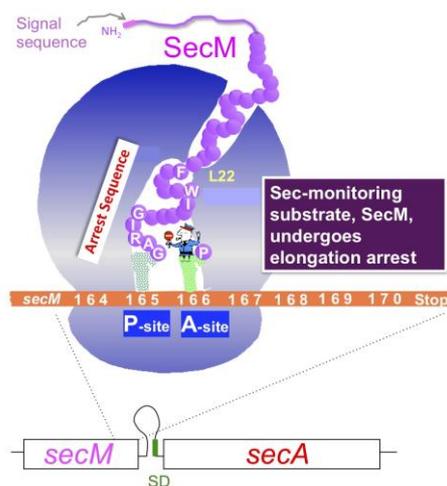


大腸菌のジスルフィド結合導入装置の模式図

わっていることが現在では明らかになっている[20]。生物は細胞のエネルギー代謝系を動員して、ジスルフィド結合導入酵素や架けかえ酵素のレドックス状態を制御しつつ、蛋白質における「epigenetic な covalent connectivity」を最適化しているのである。

翻訳伸長の制御と合成途上鎖の働き

膜透過駆動因子 SecA は細胞の分泌活性が低下すると合成レベルが上昇する。この調節に *secA* 遺伝子上流 ORF が関与することが Beckwith 研究室から報告されていた。中戸川仁さんは、この ORF が翻訳伸長のアレストを起こすことを見出し、この蛋白質を SecM (分泌モニター) と名付けた。立ち止まったリボソームが mRNA の二次構造を変化させて *secA* の翻訳開始に必要な配列を露出させることにより、遊離のリボソームによる *secA* の翻訳が促進される[21]。翻訳伸長アレストは SecM がもつ特定のアミノ酸配列(アレスト配列)がリボソーム内部で新生鎖脱出トンネルや peptidyl transferase center に働きかけて自らの翻訳伸長を一時停止させることによって起こる[22]。SecM 自身が Sec 膜透過装置の基質であるが、その完全長蛋白質(ペリプラズムに輸送される)には機能がなく、直ちに分解除去される。SecM は、その機能が専らリボソームでの合成途上に発揮されるという珍しい蛋白質なのである。翻訳アレストは SecM 合成途上鎖が



SecM 合成途上鎖はリボソームにブレーキをかける

1980年頃の京大ウイルス研での一時



SecA-SecYEG による膜透過反応を受けると解除される、逆に分泌装置の働きが低下したときにはアレスト状態が長続きし、SecA の合成促進が持続して SecA 濃度の上昇に至る。一般的なフィードバック機構は産物の蓄積や枯渇などの end results に呼応するのだが、SecM は “monitoring substrate” として、システムの活性自体を直接、リアルタイムに、モニターして、end results が出現する前に根元のところを見張っているのである。現在密接な共同研究を行っている千葉志信博士は、枯草菌の MifM が YidC 膜挿入因子の monitoring substrate として働くことを独立に発見した [23]。

SecM や MifM の研究結果は、いくつかの新たな概念をもたらした。(i) 翻訳伸長は一定のスピードで起こるわけではなく、極端な場合には一時停止を起こすことがある。(ii) 合成途上ポリペプチド鎖 (“産物”) はリボソームのトンネル部分や活性中心部分 (“生産工場”) と相互作用することがある。逆に言うと、リボソームは、常に産物である合成途上ポリペプチドのアミノ酸配列を吟味している。この相互作用に応じてペプチド転移反応の速度が制御される。(iii) 翻訳伸長速度は、合成途上鎖の動態 (SecM の場合なら、Sec 膜透過反応への参加) によって制御され得る (SecM の場合なら翻訳伸長アレストが解除される)。合成途上鎖に働きかける物理力が新生鎖-リボソーム相互作用を変化させることがこの制御のきっかけになると現在考

えられている。(iv) 蛋白質機能は合成が完了してから発揮されるとは限らず、合成途上で働くポリペプチドが存在する。現在、多くの異なる生物種において、合成途上鎖のアミノ酸配列が原因となって翻訳停止を起こすタンパク質が発見されつつあり、これらは Regulatory nascent polypeptides とも呼ばれている。多様なアミノ酸配列が、それぞれ個別の方式でリボソームと相互作用して、翻訳スピードを制御していることが明らかになりつつある [24]。

翻って一般的に、リボソームにおけるポリペプチド鎖伸長スピードが一定でないことは、タンパク質が局在化、フォールディング、修飾などの成熟過程を的確に起こすために必要なのかもしれない。たとえば、フォールディングが co-translational に起こり得ることは明らかであり、伸長速度にブレーキがかかるとフォールディングに必要な時間が確保できるかもしれない。タンパク質の構造形成やアセンブリーが効率よく起こるために、翻訳伸長スピードが適切に制御されて変動することが寄与するという考えが成り立つ。逆に、翻訳途上鎖がフォールディングを起こすと、物理力が発生して伸長スピードが影響される可能性が SecM や MifM の研究から考えられる。フォールディングとポリペプチド伸長の間にはポジティブフィードバックループが形成される可能性である。翻訳伸長の速度はコドン使用などの mRNA 側の要因によっても影響されることがわかっている。コドンの同義語変異がタンパク質構

造・機能を変化させるという注目すべき報告[25]があり、フォールディングへの影響という文脈で捉えることが可能である。従来、合成途上鎖は研究対象として本格的に取りあげられることがなかったが、意識して新生鎖の挙動を調べていくこと[26]が、今後重要になってくるものと考えている。以上のように、翻訳は機能発現に密接に関わるダイナミックなプロセスなのではないだろうか？翻訳伸長の真の姿を極めることにより、セントラルドグマによる遺伝情報の発現の理解に新たな視点が導入されるものと考えられる。実際、翻訳伸長の全体像を鳥瞰する ribosome profiling という新たな実験方法が盛んに用いられるようになり[27]、新生鎖をキーワードとする研究が世界的に興隆している。我が国においては、科研費の新学術領域として「新生鎖の生物学」が発足してこのような問題に意識的に取り組むプロジェクトがスタートしている。

エピローグ

遠藤会長から以下のコメントをいただいた。「伊藤先生が、なぜ大腸菌の遺伝学というあまりにもオーソドックスな手法を使って、こんなにインパクトのあるパラダイムシフトをいくつも引き起こせたのか、これはぜひ若い人に知ってもらいたいことです」。ありがたく身にあまるお言葉だが、そう言ったことが多少でもできたとしても、意識的に目的とした事ではなく、単に日々を過ごしてきたというのが偽らざるところだ。よい師、よい環境、よい共同研究者に恵まれたことに尽きる。背景としては、現在よりはより強く生活の中に組み込まれていた自然に接するという無意識の経験の中で、「生命力」がどこから生じるのだろうかという素朴な疑問が培われていたということはあるかもしれない。理学部化学科の古色蒼然たる大学時代は、DNAもRNAも講義には出てこなかったが、京大ウイルス研には、そう言った新しい学問があるらしいと風の噂に聞いた。幸い理学研究科化学専攻からウイルス研に進学するルートがあった。ウイルス研には国際的雰囲気があり、卑近なことと言えば研究室に文房具や実験データを記録するヘッダーつきの用紙が備わっていたり、テクニシャンの方が居られたりに驚いた。最初に聴講した、由良隆先生の大学院講義“Genetic fine

structure”は今でも忘れられない。バクテリオファージのプラークを観察するだけで、リニアな遺伝物質が微細なユニットから構成されていることが組換えからわかるが、機能単位はシス・トランス試験でわかるなどの話、DNAと蛋白質の co-linearity の話など、新しい概念に触れる喜びを知った。ジャーナルクラブでは入ファージの調節など、謎解きのおもしろさとともに、cis-element, trans factor, loss / gain of function などの分子遺伝学に特有の思考方法を学んだ。先輩が、ロリーポップをなめながら先生に議論をふきかけている光景にびっくりした。自由な雰囲気の中で、科学の事実の前には人間の上下関係も一時棚上げになる・・と言ったことを学ばせてもらうことができた。平賀壮太先生が常に仮説を立てては、その証明に邁進していたことも研究者のあり方として印象的だった。由良先生を始めとした知の先端に行く先生達がいかに包容力豊かな知的環境をつくり出していたのか、今から思うと自分の幸運に感謝するのみである。石浜明研究室で「もの」を扱う科学の重要性を学ぶ数年を過ごさせて頂いたことも自分のなかでは大きな位置を占めている。因みに、由良先生は現在でも現役科学者を貫き、毎日ピペットやシャーレだけでなくハイテク機器も操っておられ、研究に対する情熱は衰えを知らない。由良研究室では、熱ショック応答の発見に出くわし、分子シャペロンの概念に結びついていく過程をリアルタイムに経験できた。一方で、自分自身は蛋白質局在化や膜に関わる方向を模索する[28]という贅沢な経験ができたのである。Bill Wickner, Jon Beckwith という全く異なる研究室の文化を経験でき、彼らの人脈の中に入ることができたのも、限りない幸運だった。

さて、冒頭に記した「実は蛋白質などという具体的な単一の物質があるわけではなさそうだ」と言うことに気づいたのは、大学受験勉強の中の何かの素材がきっかけだったと記憶している。これは私にとって目から鱗が落ちた経験だ。自分の中の思い込みや既成の概念が打ち破られることの喜びは、研究の原動力と言ってよいだろう。数回の「目から鱗が落ちる経験」をすることが、研究者人生の目的かも知れない。若い人に示唆することがあるとすれば、現在与えられたことを愚直にやり遂げることを基本としつつも、その前提になっている学界の仮説や先生の考え、あるいは自分

自身の思い込みなどを何とかひっくり返して、新しい概念に行き着きたいという姿勢が重要だろう。そのためには、複雑に見えることを、なるべく単純なことに還元して行く思考方法は重要である。一方で、科学は継承の学問であり、よほどの天才ででもない限りは、文献情報の把握も必須である。そして自分がどのような位置にいるのかを把握しつつ、「還元」だけではなく、「総合」という方向も意識することができればよいのではないだろうか。研究は、自分からの発信があって初めて有機的なサイクルの一部として世界の知識に組み込まれていく。そのために必要な英語の力は、好むと好まざると必須である。最後に変わり映えのない助言になってしまったが、皆さん自分の持ち味を最大限に生かして、大小の発見を新概念の提出にまで持って行くことを目指して頂きたい。

文献

- Milstein, C., Brownlee, G.G., Harrison, T.M., and Mathews, M.B. (1972), A possible precursor of immunoglobulin light chains. *Nat New Biol* **239**, 117-120.
- Blobel, G. and Dobberstein, B. (1975), Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol* **67**, 835-851.
- Beckwith, J. (2013), Fifty years fused to *lac*. *Annu Rev Microbiol* **67**, 1-19.
- Beckwith, J. (2013), The Sec-dependent pathway. *Res Microbiol* **164**, 497-504.
- Ito, K., Wittekind, M., Nomura, M., Shiba, K., Yura, T., Miura, A., and Nashimoto, H. (1983), A Temperature-Sensitive Mutant of *Escherichia-coli* Exhibiting Slow Processing of Exported Proteins. *Cell* **32**, 789-797.
- Deshaies, R.J. and Schekman, R. (1987), A yeast mutant defective at an early stage in import of secretory protein precursors into the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* **105**, 633-645.
- Akiyama, Y. and Ito, K. (1985), The SecY Membrane component of the bacterial protein export machinery - analysis by new electrophoretic methods for integral membrane-proteins. *EMBO J.* **4**, 3351-3356.
- Ito, K. and Akiyama, Y. (2005), Cellular functions, mechanism of action, and regulation of FtsH protease. *Annu Rev Microbiol* **59**, 211-231.
- Kroos, L. and Akiyama, Y. (2013), Biochemical and structural insights into intramembrane metalloprotease mechanisms. *Biochim Biophys Acta* **1828**, 2873-2885.
- van den Berg, B., Clemons, W.M., Jr., Collinson, I., Modis, Y., Hartmann, E., Harrison, S.C., and Rapoport, T.A. (2004), X-ray structure of a protein-conducting channel. *Nature* **427**, 36-44.
- Tsukazaki, T., Mori, H., Fukai, S., Ishitani, R., Mori, T., Dohmae, N., Perederina, A., Sugita, Y., Vassilyev, D.G., Ito, K., and Nureki, O. (2008), Conformational transition of Sec machinery inferred from bacterial SecYE structures. *Nature* **455**, 988-991.
- Tsukazaki, T., Mori, H., Echizen, Y., Ishitani, R., Fukai, S., Tanaka, T., Perederina, A., Vassilyev, D.G., Kohno, T., Maturana, A.D., Ito, K., and Nureki, O. (2011), Structure and function of a membrane component SecDF that enhances protein export. *Nature* **474**, 235-238.
- Kumazaki, K., Chiba, S., Takemoto, M., Furukawa, A., Nishiyama, K., Sugano, Y., Mori, T., Dohmae, N., Hirata, K., Nakada-Nakura, Y., Maturana, A.D., Tanaka, Y., Mori, H., Sugita, Y., Arisaka, F., Ito, K., Ishitani, R., Tsukazaki, T., and Nureki, O. (2014), Structural basis of Sec-independent membrane protein insertion by YidC. *Nature* **509**, 516-520.
- Bardwell, J.C., McGovern, K., and Beckwith, J. (1991), Identification of a protein required for disulfide bond formation in vivo. *Cell* **67**, 581-589.
- Kamitani, S., Akiyama, Y., and Ito, K. (1992), Identification and characterization of an *Escherichia coli* gene required for the formation of correctly folded alkaline phosphatase, a periplasmic enzyme. *EMBO J.* **11**, 57-62.
- Bardwell, J.C., Lee, J.O., Jander, G., Martin, N., Belin,

- D., and Beckwith, J. (1993), A pathway for disulfide bond formation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 1038-1042.
17. Kobayashi, T., Kishigami, S., Sone, M., Inokuchi, H., Mogi, T., and Ito, K. (1997), Respiratory chain is required to maintain oxidized states of the DsbA-DsbB disulfide bond formation system in aerobically growing *Escherichia coli* cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 11857-11862.
 18. Inaba, K., Murakami, S., Suzuki, M., Nakagawa, A., Yamashita, E., Okada, K., and Ito, K. (2006), Crystal structure of the DsbB-DsbA complex reveals a mechanism of disulfide bond generation. *Cell* **127**, 789-801.
 19. Hatahet, F., Boyd, D., and Beckwith, J. (2014), Disulfide bond formation in prokaryotes: history, diversity and design. *Biochim Biophys Acta* **1844**, 1402-1414.
 20. Sato, Y. and Inaba, K. (2012), Disulfide bond formation network in the three biological kingdoms, bacteria, fungi and mammals. *FEBS J.* **279**, 2262-2271.
 21. Nakatogawa, H. and Ito, K. (2001), Secretion monitor, SecM, undergoes self-translation arrest in the cytosol. *Mol Cell* **7**, 185-192.
 22. Nakatogawa, H. and Ito, K. (2002), The ribosomal exit tunnel functions as a discriminating gate. *Cell* **108**, 629-636.
 23. Chiba, S., Lamsa, A., and Pogliano, K. (2009), A ribosome-nascent chain sensor of membrane protein biogenesis in *Bacillus subtilis*. *EMBO J.* **28**, 3461-3475.
 24. Ito, K. and Chiba, S. (2013), Arrest peptides: cis-acting modulators of translation. *Annu Rev Biochem* **82**, 171-202.
 25. Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J.M., Kim, I.W., Sauna, Z.E., Calcagno, A.M., Ambudkar, S.V., and Gottesman, M.M. (2007), A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* **315**, 525-528.
 26. Ito, K., Chadani, Y., Nakamori, K., Chiba, S., Akiyama, Y., and Abo, T. (2011), Nascentome analysis uncovers futile protein synthesis in *Escherichia coli*. *PLoS One* **6**, e28413.
 27. Ingolia, N.T., Ghaemmaghani, S., Newman, J.R., and Weissman, J.S. (2009), Genome-wide analysis in vivo of translation with nucleotide resolution using ribosome profiling. *Science* **324**, 218-223.
 28. Ito, K., Sato, T., and Yura, T. (1977), Synthesis and assembly of membrane proteins in *Escherichia coli*. *Cell* **11**, 551-559
- 校正時追加： 翻訳伸長のスピードが、合成途上鎖に加わる物理力によって変化することが、光ピンセットを使った一分子実験で証明され、in vivo ではリボソームから出た直後の合成途上鎖のフォールディングの力によって、翻訳伸長速度のブレーキが解除されることも示された [29]。「翻訳とフォールディングは微妙なダンスを踊っている」とは、解説記事の標題である [30]。遺伝情報の翻訳とタンパク質の構造形成が双方向に影響し合うことが具体的に示された意義は大きいと思い、追加させていただいた。
29. Goldman, D.H., Kaiser, C.M., Milin, A., Righini, M., Tinoco, I., Jr., and Bustamante, C. (2015), Ribosome. Mechanical force releases nascent chain-mediated ribosome arrest in vitro and in vivo. *Science* **348**, 457-460.
 30. Puglisi, J.D. (2015), Protein synthesis. The delicate dance of translation and folding. *Science* **348**, 399-400.

伊藤維昭先生 ご略歴：

- 1943年 静岡県に生まれる。
- 1966年 京都大学理学部化学科卒業
- 1971年 京都大学大学院理学研究科博士課程修了、理学博士
- 1971年 京都大学助手（ウイルス研究所）
- 1978年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校研究員
- 1979年 ハーバード大学医学部研究員
- 1980年 京都大学助手（復職）
- 1988年 京都大学教授（ウイルス研究所）
- 2006年 大阪大学招聘教授（蛋白質研究所）
- 2007年 京都大学名誉教授
- 2007年 近畿大学非常勤講師
- 2008年 京都大学ウイルス研究所非常勤研究員
- 2009年 京都産業大学工学部教授
- 2010年 京都産業大学総合生命科学部教授
- 2014年 京都産業大学シニアリサーチフェロー

