

提出日：平成 30 年 5 月 18 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

|   |   |                   |  |
|---|---|-------------------|--|
| 課題名   | 疾患関連蛋白質、機能的核酸、木質バイオマスおよびバイオマス分解蛋白質の構造・機能・分子運動相関解析 |                   |  |
| 研究代表者   | 氏名  | 真嶋 司              |  |
|   | 所属機関名・部局名   | 京都大学・エネルギー理工学研究所  |  |
|   | 職名  | 助教                |  |
| 事業名<br>(該当の事業名の右欄に○)  |   | 共同研究員             |  |
|   | ○   | 超高磁場NMR 共同利用研究課題  |  |
|   |   | クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 |  |
|   |   | 客員フェロー            |  |
| 蛋白研受入担当教員名  | 藤原 敏道 教授  |                   |  |
| <p>■ 機能的核酸</p> <p>筋強直性ジストロフィー1型(DM1)はトリプレットリピート病の1つとして知られており、CTG リピートが異常伸長した配列から CUG リピート RNA が転写され、これがスプライシング制御因子と相互作用することによってスプライシングの異常などを引き起こす。このため、T-T ミスマッチ選択的に相互作用する化合物は、CTG リピート DNA からのこのような異常転写を阻害することが期待され、DM1 に対するドラッグ化合物と成り得る。共同研究者により開発された化合物 vinylidiaminotriazine(VDAT)-acridine 複合体は、CTG リピートモデル DNA 中の T-T ミスマッチを選択的にアルキル化することで、この DNA に対する DNA および RNA ポリメラーゼの働きを阻害する。本研究では VDAT-acridine 複合体がオリゴ DNA 中の T-T ミスマッチのどの部分と共有結合を形成するのかを、各種二次元 NMR スペクトルにより解析した。この結果、VDAT-acridine 複合体は T-T ミスマッチのチミジンの N3 部分を選択的にアルキル化することを明らかにした。より詳細な構造情報が得られたことにより、VDAT-acridine 複合体のさらなる改良が期待され、今後 CTG トリプレットリピート病である DM1 に対する新たな治療戦略の提供につながると考えられる。</p> <p>■ 疾患関連蛋白質</p> <p>Musashi-1(Msi1)は、その標的 mRNA への結合およびその後の翻訳調節を介して、幹細胞および腫瘍形成の維持を制御する。Msi1 は 2 つの RNA 結合ドメイン RBD1 および RBD2 を有し、それぞれ r(GUAG) および r(UAG)を認識している。申請者等は RBD1 と r(GUAGU)との複合体の立体構造を決定し、その結合様式を明らかにしてきた。本研究では、RBD2 単独および RBD2 と r(GUAGU)との複合体の立体構造を決定し、結合様式を明らかにした。さらに Msi1 の RBD1-RBD2 と r(UAGGUAG)との複合体モデリングによる解析を行った。その結果、Msi1 は r(UAGNnGUAG) (N=A/G/U/C, n=0-50 nt)を含む配列と立体障害なく結合出来ることが示唆された。</p> |   |                   |  |

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 30 年 5 月 18 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp