

(様式 1-1)

提出日：2023 年 4 月 24 日

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：大山拓次

所属機関名・部局名・職名：山梨大学・大学院総合研究部・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

タンパク質複合体の精密構造解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖源嗣 (研究室名：蛋白質結晶学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

\*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で1ページ以内で記載。

本研究は、古細菌および植物を中心とした DNA 複製と修復に関わるタンパク質複合体の構造機能相関、核内受容体 PPARs とリガンドの複合体の結晶構造に基づく受容体のリガンド認識機構について、大阪大学蛋白質研究所との共同研究のもと、結晶構造解析を軸とした精密構造解析により探求している。2022 年度は、下記の通りに研究成果を得た。

古細菌 DNA ポリメラーゼと DNA ヘリカーゼの機能相互作用：*Thermococcus kodakarensis* における古細菌固有の DNA 複製用酵素である DNA ポリメラーゼ D(PolD)と、複製用ヘリカーゼ(CMG)の機能的相互作用の研究では、PolD ヘテロ 2 量体に含まれる約 60 アミノ酸残基の小ドメイン(DP1N)と、CMG に含まれる約 60 アミノ酸残基の小ドメイン(Gins51C)との間の特異的な結合を結晶構造解析により明らかにした。その知見をもとに緻密な生化学解析を行い、共に総分子量 30 万を越える巨大複合体である PolD と CMG が、小ドメインを介して安定でありながら構造上の柔軟性も保持した結合を介し、互いの活性を促進し合いながら円滑に DNA 複製を進めることを明らかにした。本成果は分野でもインパクトが高く、掲載号表紙に本研究のグラフィカルアブストラクトが採用された (Oki et al., *Nucleic Acids Res* 2022)。

核内受容体 PPARs—リガンド複合体：近年、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)治療薬候補化合物のうち幾つかは PPAR アゴニストであるが、多くの候補化合物における創薬研究は、臨床試験前のステージで開発中止となっている。そこで我々は、そのような化合物の PPARs への結合様式を結晶構造より明らかにし、それと同時に詳細な生化学解析も行い、脂質代謝異常症以外の疾患治療薬への再開発に繋がりうる分子基盤を見出した。