

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 25 日

2025 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、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：児嶋長次郎

所属機関名・部局名・職名：横浜国立大学・大学院工学研究院・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ください。）

ポスト構造生物学研究による創薬基盤技術の開発と蛋白質の機能制御

(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

*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記載。

背景:近年の蛋白質をはじめとする生体高分子の構造研究の進展は凄まじく、PDB に登録されている構造情報が 25 万件を超え、AI がアミノ酸配列から立体構造を高精度に予測し、アミロイドなどの蛋白質凝集体ですら構造決定が可能となった。しかし、生体高分子には動的な側面があり、生体高分子の物性や機能を静的な構造から解明することには限界がある。

目的:本課題では、X 線や CryoEM から得られる静的な構造と NMR や計算機から得られる動的な構造をつなぐ統合的なポスト構造研究に取り組み、生体高分子の真の姿を明らかにすることで生体高分子の物性や機能を解明する。また生体高分子の真の姿に基づく創薬基盤技術の開発と機能制御化合物の探索にも取り組む。

方法と結果:本課題では、脆弱 X 症候群の原因配列である d(CGG/CGG) 中の G:G ミスマッチを標的とし、ミスマッチ結合分子ナフチリジンダイマー (ND) との複合体形成過程を解析した。超高磁場 NMR を用いて、DNA-薬剤複合体の溶液中構造と動的平衡を調べるとともに、³¹P NMR および安定同位体標識 ND を用いた ¹H-¹⁵N HSQC 測定により、結合に伴う局所構造変化と相互作用部位を評価した。さらに、MicroED による微小結晶構造解析を組み合わせ、溶液 NMR から示唆された薬剤分子内アミノ基のプロトン化状態を検証した。その結果、d(CGG/CGG) 配列には 2 分子の ND が結合した最安定複合体に加え、1 分子の ND が結合した過渡的複合体が存在することを明らかにし、その立体構造を決定した。また、1:2 複合体では ND リンカー部位のプロトン化アミノ基がグアニン塩基と水素結合を形成し、複合体安定化に寄与することを見出した。この知見に基づき、当該相互作用を阻害する短縮型分子 sND を設計したところ、sND は 1:2 複合体を形成せず、1:1 複合体を選択的に安定化した。本成果は、静的構造に加えて溶液中の動的構造情報を活用することで、核酸を標的とする低分子創薬に新たな設計原理を与えるものである。