

提出日：2019年5月17日

平成30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 (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>狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、プリオンタンパク質(PrP)の正常型(PrP<sup>C</sup>)から異常型(PrP<sup>Sc</sup>)への構造遷移によって引き起こされると考えられている。よってこの構造遷移を阻害できる化合物は、プリオン病の治療薬として期待される。我々は PrP<sup>C</sup> に高い親和性で結合し、PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への構造遷移の阻害能(抗プリオン活性)を有する RNA アプタマー分子、R12 の構造と PrP<sup>C</sup> への相互作用を NMR 法によって明らかにしてきた。そして我々が明らかにした R12 の構造を基に、より高い抗プリオン活性を期待できる RNA 分子、NPapt の設計を行った。実際に恒常的に異常型プリオン蛋白質を産生する神経細胞を用いた実験により、NPapt が R12 より遥かに高い抗プリオン活性を有することを明らかにした。本研究では、超高磁場 NMR 装置を用いて NPapt の立体構造を解析し、高い抗プリオン活性を発揮するメカニズムを明らかにすることで、アプタマー分子による抗プリオン薬剤開発の基盤の確立を目指した。</p> <p>化学合成法によって調製された NPapt を、塩化カリウム塩を含む緩衝液に溶解し、950 MHz NMR 装置によって <sup>1</sup>H NMR スペクトル、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY スペクトル、COSY スペクトル、TOCSY スペクトルおよび <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC スペクトルの測定と解析を行った。共鳴線の帰属と NOE の帰属を行い、残基間のグアニンイミノプロトン(GNH)とグアニン H8 (GH8)、グアニンアミノプロトン(GNH<sub>2</sub>)と GH8 および GNH と GNH などの G:G:G:G テトラッド構造に特徴的な NOE を同定した。さらに残基間の GNH とアデニン H8 (AH8) および GNH<sub>2</sub> と AH8 などの sheared 型 G:A 塩基対を形成した際に特徴的な NOE が観測されたことから、NPapt は G:(A):G:G:(A):G のヘキサッド構造を有することを明らかにした。NMR スペクトルから得られた情報を基に構造計算を行い、NPapt の立体構造を決定した。NPapt は2つの G:G:G:G テトラッド構造と2つの G:(A):G:G:(A):G のヘキサッド構造を有する四重鎖構造であり、この立体構造を1分子で形成することを明らかにした。</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：令和元年5月17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