

提出日：平成 30 年 4 月 23 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		NMRによる遺伝性疾患に関連した変異体タンパク質の網羅的構造決定	
研究代表者	氏名	田中 好幸	
	所属機関名・部局名	徳島文理大学・薬学部	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名		藤原 敏道	
<p>核ラミンを構成するラミン A (LMNA) タンパク質は、コイルドコイル配列を中心とした N 末端の Rod ドメインと、C 末端の免疫グロブリン (Ig) 様ドメインからなる。LMNA タンパク質をコードする遺伝子に変異が生じると、「ラミノパシー」とよばれる重篤な遺伝性疾患が引き起こされる。とりわけ C 末端の Ig 様ドメインに原因となる変異かが数多く見出されている。また、変異部位と発症する病態に深い関連があることから、LMNA の部位特異的変異によって、LMNA タンパク質の立体構造・物性・分子間相互作用などに変化が生じ、特定のラミノパシー発症の引き金となる可能性がある。本研究課題では代表的なラミノパシーに関連する変異タンパク質を NMR によって網羅的に立体構造解析し、病態の原因となる変異との関連を明らかにする。</p> <p>5 種の変異体 (R453W、G465D、K486N、R527H および L530P) のうち、R453W を除く 4 種について「高磁場 NMR」を用いた良好な測定データが得られ、NMR データ解析プログラム「MagRO」を用いた半自動的解析により、高精度な立体構造決定に成功した。得られた立体構造は、構造計算に用いていない RDC とよばれる独立した NMR 測定データとよく相関しており (G465D、K486N および R527H について相関係数が 0.9 以上、L530P については 0.85)、立体構造決定の妥当性が示された。このうち L530P の立体構造から、変異部位近傍が定まった構造をもたない変性領域であることが明らかとなった。一方、G465D、K486N および R527H については野生型と比較して目立った構造変化を示さなかったことから、表面電荷の変化による他の分子との相互作用への影響が示唆された。</p> <p>本成果は決定された立体構造の生物学的意義とあわせて、NMR による立体構造解析の自動化・迅速化といった面での意義があり、関連分野への波及効果が期待される。また現在、本研究にて得られた測定データをサンプルとして、NMR 解析の自動化を推進するアルゴリズム開発が進められている。</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