

提出日：平成 29 年 4 月 20 日

平成 28 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>【目的】 ラミノパシーとよばれる遺伝疾患を引き起こす LMNA 変異は 400 以上も存在し、とりわけ C 末端の Ig 様ドメインに原因となる変異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。したがって、ラミノパシーと関連する LMNA 変異体の構造的な理解が、ラミノパシー発症メカニズムの解明とその知見にもとづく治療法への発展に必要とされている。本研究課題では、ラミノパシー原因変異が LMNA タンパク質の構造に与える影響を、NMR による網羅的な立体構造解析から明らかにする。</p> <p>【方法】 大腸菌組換え発現によって調製した安定同位体標識 LMNA 変異体について、立体構造決定のための各種 NMR 測定を行った。測定データはプログラム「MagRO」を用いて半自動的に解析した。</p> <p>【結果と考察】 NMR 測定を行った計 5 種類の変異体のうち、4 種について立体構造が精度良く決定された。そのうち 1 種類の変異体については、部分的に変性した構造をとっていることが明らかとなった。残りの 3 種については目立った立体構造変化は見られなかった。疾患との関連については、筋ジストロフィーに関連する変異では立体構造変化が引き金となっていることが示唆された。「MagRO」を用いた解析では、マニュアルでのデータ処理がほぼ不要となり、かつ高精度な立体構造決定が可能であった。決定された立体構造は RDC とよばれる別種の NMR 情報を用いて評価しており、十分な精度で構造決定されていることが裏付けられた。</p> <p>立体構造変化が見られなかった 3 種の変異体については、DNA など他の生体分子との相互作用に影響を与えている可能性があり、今後実験的に検証する。また本研究で確立した「MagRO」を用いたハイスループットな構造決定ルーチンを他の変異体の構造決定に適用し、遺伝疾患との関連を解明する。</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 29 年 5 月 19 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