

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	キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞増殖抑制作用の解明と応用	
研究代表者	氏名	小林弘子
	所属機関名・部局名	日本大学薬学部・病原微生物学研究室
	職名	准教授
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	鈴木 守	
<p>RNase He1 と RNase Po1 は 60% のホモロジーを有しながら、Po1 のみ抗腫瘍細胞効果を有する。これは、両者の等電点が、He1 : pH4.5、Po1 : 9.2 と大きく異なっていることから、分子表面の荷電状態が大きく異なることによりヒト腫瘍細胞内への導入効果が異なっているのではないかと考えている。今後さらに、低分子基質(3'-GMP) と He1 の複合体、基質、Zn 原子フリーの He1 の立体構造が明らかになれば、すでに明らかにした基質フリー Po1 (PDB ID:3WHO)、3'-GMP-Po1 複合体 (PDB ID: 3WR2) との比較が可能となり、分子表面の荷電状態や生化学的データと比較しながら、詳細に議論できると考えた。昨年度 He1-Zn Complex の構造解析に成功し (PDB ID : 5GY6)、Zn が結合することにより活性中心付近に立体障害をもたらすような構造変化が起こっていることを Po1 の構造との比較で予想した。今年度、亜鉛フリーの RNase He1 の結晶構造および、基質である 3'-GMP と RNase He1 の複合体の X 線結晶解析を同時に成功した (PDB ID : 6A3U)。3'-GMP と RNase He1 の複合体と He1-Zn Complex の構造の比較によりこの仮定が裏付けられた。また、分子表面の荷電状態が異なることも明らかにすることができた。</p> <p>また、両者の至適 pH も、He1 : pH 4.5、Po1 : pH 7.5 と大きく異なっている。He1 と Po1 の活性中心近傍との立体構造が明らかになれば、両者を比較することにより至適 pH の相違を 3 次構造上で説明できると考えている。</p> <p>同時に、RNase He1 を 12 残基改変した部分改変体において、至適 pH が Po1 と同様に pH7.5 にシフトし、Po1 と同程度の抗腫瘍活性を獲得した理由を構造面から説明することが可能になり、すでに報告のあるカビ由来の RNase T1, RNase Rh の結晶構造解析と比較することで T1 ファミリー RNase の活性発現のメカニズムについても新たな知見が得られると考えている。現在、RNase He1 と RNase Po1 の RNA に対する至適 pH、抗腫瘍作用の有無と構造との関係を構造解析のノウハウをもつ鈴木准教授の支援のもと考察中である。</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：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