

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 24 日

2020 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	骨膜肉腫における TLE1 の機能構造解析	
研究代表者	氏名	岩崎憲治
	所属機関名・部局名	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター
	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	高木淳一	
<p>滑膜肉腫は全軟部肉腫の 10%を占め、治療後も局所再発や転移に関して長期観察が必要な予後不良の希少がんである。相互転座 t(X;18)の結果生成される融合遺伝子 SS18-SSX が同定されている。このため、滑膜肉腫のドライバー遺伝子と考えられ、実際の鑑別に使われているだけでなく、この 1, 2 年で細胞生物学および生化学的手法による研究が急速に展開されている。多くの研究者が SS18-SSX に着目する中、もう一つ鑑別に実際に使用されている遺伝子がある。それは、Transducin-like enhancer of split 1 (TLE1)である。それほど本腫瘍発生と明確な相関がありながら、滑膜肉腫における TLE1 の役割は全く分かっていない。数少ない仮説の一つが、滑膜肉腫において起こる異常な Activating transcription factor 2 (ATF2)転写異常に着目して提唱されている。SS18-SSX が ATF2 と TLE1 をブリッジすることで、ATF2 のターゲット遺伝子の発現を抑制するという仮説であり、SS18-SSX がリモデリング複合体 BAF に異常をもたらすという視点とは大きく異なる。このブリッジ仮説は、滑膜肉腫由来の株化細胞を用いた実験を元に提唱されたものであり、精製タンパク質を用いた in vitro での厳密な検証は行われていない。特に DNA 非存在下での ATF2-SS18-SSX-TLE1 の三者複合体の存在は間接的にしか示されていない。況んや構造生物学的な知見は皆無であることは言うまでもない。本研究では、このブリッジ仮説を生化学的実験により検証することを目的に、精度の高いこれらタンパク質の発現精製をこの技術の第一人者である高木淳一教授の指導の下行うことを目標とした。本年度は、Expi293 の発現系につき、実際に使用する装置、試薬を示して頂きながら、その説明を受けた。新型コロナウイルスが広まる中、緊急事態宣言が発出されたことを受け、その後は高木教授から遠隔指示を受けながら、Expi293 用の発現プラスミドベクターの設計、その構築を行った。また、筑波大にても Expi293 発現系を稼働できるよう指導を受けて、機器の導入を図った。コロナ禍ではあったが、共同研究員制度を利用した適切な共同研究を進めることができた。</p>		