

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

## (1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

## (2) 研究代表者

氏名：島 扶美

所属機関名・部局名・職名：神戸大学・大学院科学技術イノベーション研究科・教授

## (3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

固体 NMR による低分子量 G 蛋白質 Ras の微結晶中での GTP 分解反応過程の反応速度論解析並びに構造解析

## (4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：藤原 敏道 (研究室名：機能構造計測学研究室)

## (5) 研究成果の概要 (公開)

\*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

*ras* がん遺伝子産物 Ras は低分子量 G 蛋白質であり、GTP 結合型 Ras と GDP 結合型 Ras を行き来しながら、GTP 結合型 Ras が下流のエフェクター分子と結合することで細胞の増殖やがん化シグナル伝達を調節している。がん全体のおよそ 30%において、Ras 蛋白質の常時活性型変異が認められることから、Ras はがん創薬の恰好のターゲット分子であり、Ras を標的とした創薬研究は長年にわたり世界的に行われている。近年になり、KRasG12C・GDP を直接の標的としたがん治療薬である AMG510 が KRasG12C 変異陽性の非小細胞肺癌 NSCLC) の適応で FDA の迅速承認を受けた。このような世界的な背景を受けて Ras を分子標的とした創薬研究は再び、俄かに脚光を浴びている。しかしながら、AMG510 についてはその適応が特定の変異型 KRas・GDP に限られている点や既に薬剤耐性の問題も指摘されている点など克服すべき課題は健在している。現時点で GTP 結合型 Ras を直接の標的にした抗がん剤は上市されておらず、その創薬研究の障壁の一つとして、これまで解明されている GTP 結合型 Ras の構造が、天然ではない非加水分解性の GTP アナログである GppNHp を用いた構造であり、Ras の GTP 加水分解反応 (=不活化メカニズム) に関わる動的構造情報の詳細が未解明である点が挙げられる。

そこで本研究では、天然 GTP 結合型 Ras の GTP 加水分解反応過程での動的な構造変化を解明するために、様々な種類の光制御可能な cagedGTP を用いて光照射によって GTP 加水分解反応を巧みに制御し、NMR シグナルの経時変化から Ras 蛋白質の不活化機構に関わる速度論的解析を行った。

光照射による光保護基 (cage) の脱保護 (uncage) をトリガーとして、GTP 加水分解反応を開始させ、<sup>31</sup>P-CP-MAS 測定の結果、その kinetics は GTP 結合型 Ras の 2 つの構造状態 (State1、State2) を経由する State1 → State2 → GDP の逐次反応を示唆していた。