

2023 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：児嶋長次郎

所属機関名・部局名・職名：横浜国立大学・大学院工学研究院・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。）

フロー型 NMR を用いた薬剤スクリーニングシステムの開発

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入洋平（研究室名：高磁場 NMR 分光学研究室）

(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。

【目的】本研究ではフロー型 NMR を用いた薬剤スクリーニングシステムの開発を目指す。具体的には、蛋白質を固定化した樹脂を NMR チューブに充填し、薬剤含有溶液フロー条件下での NMR 測定を行うことで蛋白質と薬剤との相互作用を迅速に評価する手法を確立し、スクリーニングシステムとして展開する。

【背景】NMR は蛋白質と薬剤との相互作用を原子分解能で解析する代表的な手法の一つであり、薬剤スクリーニング、特に、蛋白質と薬剤との相互作用が弱いフラグメントのスクリーニングにおいては中心的な手法として広く認識されている。しかし、NMR は検出感度が低いため、スクリーニングに必要な蛋白質の量が多く、少量サンプルでの NMR スクリーニングは実質的に実施できない。SPR 法では目的蛋白質が固定化されたセンサーチップをフロー条件下で繰り返し利用することで蛋白質の消費量を抑制し、少量サンプルでの薬剤スクリーニングを実現可能にしている。このアプローチは NMR スクリーニングでも有効と考えられる。

【方法と結果】最初に樹脂に目的蛋白質を固定化した状態で NMR 測定を行う on-resin MMR 測定を試みた。具体的には、樹脂の検討、蛋白質吸着法の検討、NMR パルス列の最適化、測定パラメータの最適化、測定データの解析、に取り組み、on-resin MMR 測定に成功した。そこで、蛋白質研究所のフロー型 NMR 装置と on-resin NMR 法を組み合わせた on-resin フロー NMR 実験のセットアップを進めた。具体的には、樹脂充填方法の検討、フロー速度の検討、NMR パルス列の最適化、測定パラメータの最適化、測定データの解析、に取り組み、on-resin フロー NMR 測定に成功した。さらに on-resin フロー NMR 測定によってモデル蛋白質 FKBP12 と薬剤との相互作用の検出にも成功した。