

(様式 1-1)

提出日：2024 年 7 月 2 日

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。)

MicroED

(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。)

核酸標的低分子の構造解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖源嗣 (研究室名：蛋白質結晶学研究室)

(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。**

【背景および目的】トリプレットリピート病は 3 塩基の繰り返し配列の異常伸長により引き起こされる一群の遺伝性神経疾患であり、根本的治療法のない進行性の難病である。中谷らが開発した一連の核酸標的低分子群は分子機能の高さにおいて世界的に類例が無く、異常伸長リピートを短縮誘導する医薬品候補として大きく期待されている。

中谷らが開発した CAG トリプレットリピート標的低分子 NA はマウス脳において異常伸長リピートを短縮誘導することが明らかにされている (Nakamori et al. (2020) Nat Genet 52, 146-159)。同様な効果が期待される CGG トリプレットリピート標的低分子 ND は細胞毒性が強く、根本的な分子改変が必要であるが、X 線結晶構造解析が可能な大きな結晶が得られていない。そこで本研究では、大きな結晶が得られなかった結晶性化合物 ND の MicroED 構造解析を行い、分子改変の基盤とすることを目的としている。

【方法と結果】X 線回折装置によって核酸標的低分子 ND の結晶性を確認した後に、MicroED にてデータを取得した。低分子化合物として標準的な品質の回折データが得られたため、分解能 0.80 Å にて結晶構造解析を行ったところ、得られた構造は X 線結晶構造解析から得られる構造と同程度の品質であった。構造的な特徴として、リンカー領域のアミノ基がプロトン化されていること、および、芳香環とリンカー領域との接続部のアミド基がトランス型であることが明らかとなった。このリンカー領域のアミノ基がプロトン化しているという情報は、ND-DNA 複合体の NMR 立体構造解析に基づく ND の分子機能改変に重要な役割を果たした。