

(様式 1-1)

提出日：2025 年 4 月 21 日

2024 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、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：岩崎憲治

所属機関名・部局名・職名：筑波大生存・ダイナミクス研究センター・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ください。）

滑膜肉腫関連タンパク質の構造解析

(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

*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記載。

希少がんである滑膜肉腫の治療薬開発のアプローチとして、ノンカノニカルな BAF(ncBAF)の構成成分である BRD9 というサブユニットの分解が滑膜肉腫の抑制につながるという報告がある。実際 FDA にもそのような機能をもった候補薬が 2 種類ほど第 I 相試験状態であることが記載されている。しかし、BRD9 において構造が明確なのはプロモドメインと呼ばれるアセチル化リジン認識ドメインのみである。このプロモドメインは BET など多くのタンパク質に共通して存在するドメインであり、従って BRD9 特異的なターゲティングは現行の情報だけから作製は難しいはずである。よって、BRD9 に対して特異性高く結合する化合物の開発のために、BRD9 特異的な配列をもつフラグメントの主鎖連鎖帰属と、それに結合する ^{19}F -化合物のスクリーニングの結合領域の同定を宮ノ入博士と共同で行った。

昨年度は、阪大蛋白研の高磁場 NMR 装置を用いて、Fragment3 と我々が名付けた領域の ^1H - ^{15}N HSQC 測定や CD スペクトル測定を実施し、Fragment3 は IDR 領域が大半であること、一部領域で二次構造を形成していることが判明した。しかしながら、Tris-Tricine SDS-PAGE による CBB 染色において未だ二量体と推定されるバンドも検出されていた。そこで本年度は、システイン残基をアラニン残基に置換した変異体を調製し、変異体の ^1H - ^{15}N HSQC スペクトルが野生型と同等であることや、変異体の CD スペクトル測定結果が野生型と同様であったことから、両者の立体構造に顕著な差がないことがわかった。また、 ^{13}C , ^{15}N ラベルした Fragment3 を調製する方法を確立し、三重共鳴測定を実施した。測定結果を用いて Fragment3 の主鎖連鎖帰属を行い、帰属可能な 69 残基中 67 残基の帰属を完了した。さらに昨年度までに見出した ^{19}F 化合物スクリーニングのヒット化合物を Fragment3 に対して滴定する NMR 滴定実験を行った。

また、SS18-SSX の SSX フラグメントに関しても、NMR 実験の前準備段階実験として CD 測定を利用させていただいた。