

(様式 1-1)

提出日：2025 年 5 月 8 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。）

超高磁場 NMR

(2) 研究代表者

氏名：森本 大智

所属機関名・部局名・職名：京都大学・大学院工学研究科・助教

(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。）

細胞内環境におけるタンパク質の構造変化の原子レベル解析

(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。

タンパク質の高次構造は溶液中で常に揺らいでいる。この構造揺らぎはタンパク質の機能発現に重要であり、生体機能制御や疾患発症に深く関わっている。これまで、希薄溶液中の構造揺らぎは数多く研究されてきたが、構造揺らぎに対する細胞内の混雑環境の影響や、原形質流動などの細胞内の流れの影響は研究が進んでおらず、よくわかっていない。研究が停滞する理由の一つに、既存の溶液 NMR 法では細胞内環境におけるタンパク質の動態測定が困難であることが挙げられる。本研究グループはこれまでレオロジー NMR 法などの新規 NMR 方法論を開発し、混雑環境が化学平衡に影響を与えることや、流れがタンパク質構造に摂動を与えることを明らかにしてきた。真にタンパク質の構造揺らぎを理解するためには細胞内環境におけるその場観察が不可欠であり、本研究では独自に開発した方法論を用いて、シグナルタンパク質やアミロイド形成タンパク質の動態をその場を原子レベルで解明することを目指している。

Lys48 結合型ユビキチン鎖は、プロテアソームによるタンパク質分解を制御することで知られている。しかし、環状構造を取ることによって、分子認識の中心である Ile44 疎水性パッチが覆われ、下流のタンパク質による分子認識を妨げる可能性がある。一方、ユビキチン結合タンパク質 ZNF216 の A20 様 Znf ドメイン (A20 Znf) は、溶媒に露出した表面を介してユビキチンと相互作用するため、環状ユビキチン鎖と支障なく結合すると予想されている。しかし、その相互作用のメカニズムは明らかでなかった。本研究では、ITC および溶液 NMR 解析により、環化が A20 Znf によるジユビキチンの分子認識を妨げることはなく、むしろわずかに増強することを明らかにした。これは、環状化によるジユビキチンの構造動態の抑制と、複合体における分子界面の拡大によって説明することができる。これらの得られた結果は、環状ユビキチン鎖が ZNF216 依存的なプロテアソーム経路によるタンパク質分解の制御に関与することを示唆している。本結果は、FEBS letters 誌において学術論文として発表した (Sorada, et al. FEBS Lett, 2024, 598(18), 2249-2258)。