

平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 蛋白質相互作用におけるパターン認識のモレキュラーダイナミクス

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

はまくぼ たかお
浜窪 隆雄

研究分野: 生体分子科学

キーワード: 活性発現の分子機構

【研究の背景・目的】

ゲノム解析やプロテオミクス解析が進み、エピジェネティックな発現調節やRNAのプロセッシングおよび翻訳後修飾等によるタンパク質の相互作用解析の重要性が認識されるようになった。我々は抗体による高感度ターゲットプロテオミクス法の開発により、転写調節およびRNAプロセッシングにおけるタンパク質複合体を同定し、局在解析や相互作用の細胞増殖や代謝など細胞機能における役割の解明を行ってきた。また同時に、敗血症の血漿から自然免疫反応における可溶性パターン認識受容体であるペントラキシン3 (PTX3) の複合体を同定し、重症敗血症に対する新規の診断あるいは治療標的を見出した(図1)。PTX3は病原菌由来の分子を認識して結合しオプソニン化する作用があるが、そのほか補体系タンパク質やNETs (Neutrophil Extracellular Traps) 構成タンパク質など多種類の生体分子を認識することができる。このように、生体分子の相互作用においては分子パターンを認識していると考えられ、その機構を解明することは新たな医薬開発へのブレークスルーをもたらすものであると考えられる。

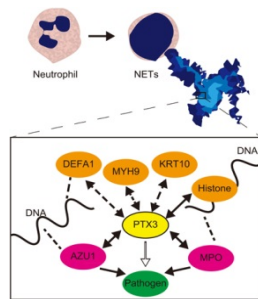


図1 敗血症における PTX3 複合体

本研究は、タンパク質相互作用あるいはRNA構造におけるパターン認識の動的な分子機構について解析する手法を開発し、細胞増殖や生体防御における役割を解明してがんや敗血症などの新規治療薬の開発への道を拓くことを目的とする。

【研究の方法】

タンパク質は相互作用によってコンフォメーションが変化し、シグナルの伝達や活性化などの機能が発揮される。相互作用面のホットスポットを同定し反応機構を解析することにより、タンパク質相互作用を制御する新しい概念の創薬につなげることができる。本研究では、PTX3と結合タンパク質特にヒストンについて、反応ホットスポットの同定と相互作用様式を構造解析およびコンピュータシミュレーション

を用いて反応の動的な解析を試みる。複合体を認識する抗体を作製して相互作用コンフォメーションを固定化することにより、反応機構の解析に用いるとともに、フラグメントペーストのドラッグスクリーニングへの応用をはかる。

また、我々が細胞周期を調節することによって細胞増殖を制御するタンパク質として見出した WTAP (Wilms Tumor-1 associated protein) について、これまでにRNAプロセッシングに関わる複合体タンパク質を同定し、結合するRNA部位の特定法を確立した。本研究では、これらのタンパク質とRNAの相互作用の機構も同様に、相互作用認識抗体の作製や構造解析およびコンピュータシミュレーションにより解析を行う。

これらの結果より、タンパク質相互作用の分子認識にかかわるパターンの抽出を試みる。

【期待される成果と意義】

敗血症は先進国のICUでの死亡原因1位であるが有効な治療法がない。自然免疫と敗血症の関わりが明らかにされれば、新規治療薬の開発が期待される。また、タンパク質相互作用の解析において、コンフォメーション変化をとらえ、シミュレーションする技術が開発されれば、動的な分子認識を解析することが可能となり、様々な難治性疾患のタンパク質相互作用阻害剤開発に寄与すると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Daigo K, Hamakubo T *et al.* The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Mol Cell Proteomics*. 11(6): M111.015073, 2012.
- Horiuchi K, Hamakubo T *et al.* Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(46):17278-83. 2006

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
162,000千円

【ホームページ等】

<http://qbm.rcast.u-tokyo.ac.jp>
hamakubo@qbm.rcast.u-tokyo.ac.jp