

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07307

研究課題名(和文) 癌・幹細胞増殖性維持に関わる翻訳抑制複合体の形成原理と創薬に向けた分子基盤の構築

研究課題名(英文) Mechanism of the formation of a translational repression complex that plays a role in the proliferation of cancer and stem cells and molecular basis of drug discovery

研究代表者

永田 崇 (Nagata, Takashi)

京都大学・エネルギー理工学研究所・准教授

研究者番号：10415250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌・幹細胞増殖性維持に関わるMusashi1 (Msi1)は、2つのRNA結合ドメインRBD1、RBD2を持つ。まず、RBD1が標的RNAを特異的に認識する原動力を水和の統計力学理論により解明した。また、RBD2:標的RNA複合体の立体構造を決定し、結合様式を明らかにした。Msi1 RBD1-RBD2:標的RNA複合体の構造モデルを構築するとともに、長さの異なる標的RNAと実際に結合出来ることを実験により検証した。神経変性疾患に関わるFUSが標的RNAとの結合により大きく構造変化することを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Msi1は種々の癌細胞において過剰発現しており創薬ターゲットである。本研究ではMsi1のRNA結合認識機構をミクロな視点で明らかにした。得られた知見と我々の方法論は、Msi1が標的RNAと結合するのを阻害する化合物のスクリーニング及び設計に役立てることが可能であり、既にスクリーニングにおいては活用されている。一方で、FUSの機能発現の理解につながる重要な知見をマクロな視点から得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：Musashi1 (Msi1), which is involved in proliferative maintenance of cancer and stem cells, has two RNA-binding domains, RBD1 and RBD2. We firstly elucidated the driving force of how RBD1 recognizes the target RNA in highly specific manner by means of statistical mechanics of hydration. We also determined the NMR structure of the RBD2:target RNA complex, by which we elucidated the interaction mode. We then built a structural model of the Msi1 RBD1-RBD2:target RNA complex, and demonstrated that Msi1 can bind to the target RNAs having different lengths. As for FUS, a causal agent for neurodegenerative diseases, we demonstrated that it exhibits large conformational change upon target RNA binding.

研究分野：構造生物学

キーワード：Musashi RNA NMR AFM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

当初、哺乳類 Musashi1 (Msi1) には、中枢神経系において、幹細胞の未分化状態及び増殖性を維持させる役割があることを、我々が見出していた [Dev. Biol., 1996 (2021年4月現在の被引用数 419)]。また、共同研究者は、Msi1 が分化を促すシグナル伝達蛋白質の発現を翻訳レベルで抑制することを解明し報告していた。それに、Msi1 は中枢神経系以外にも、様々な臓器、組織の細胞においても、細胞の増殖性や細胞周期進行を維持させていることが、共同研究者を含め国内外のグループにより明らかにされていた。現在 Msi1 は創薬ターゲットとして注目されているが、種々の癌において Msi1 が過剰発現していることが既に見出されていた。

我々は、Msi1 が有する2つの RNA 結合ドメイン (RBD)、RBD1 と RBD2、各々について単独の溶液構造を決定し、RNA との相互作用と分子運動の解析を進め、[GENE, 1997; JMB, 1999; JBC, 2003]、RBD1 については、複合体の立体構造も決定していた [NAR, 2012]。そして、RBD1 と RBD2 はそれぞれ、GUAG、UAG を認識することを見出し、RBD1 と GUAG については、相互作用様式を NMR 構造により明らかにしていた。さらに、我々は、Msi1 が標的とする mRNA 3' 非翻訳領域 (3' UTR) に GUAG と UAG の配列が存在すること、そして、これらの配列の間には、1 残基から 50 残基を超えるものまで、長さのバラエティがあることを見出していた。一方、Msi1 による上記シグナル伝達蛋白質の翻訳抑制は、3' UTR において、Msi1 とポリ A 結合タンパク質 (PABP1) が直接結合することで達成されることが共同研究者により見出されていた。

2. 研究の目的

本研究では、Msi1 が形成する翻訳抑制複合体の構築原理をミクロ及びマクロな視点で明らかにするとともに、創薬及び機能解析に向けた分子ツールの開発のための分子基盤を確立し、癌治療への道筋もつけることを目指した。

3. 研究の方法

(1) Msi1 RBD1 と GUAGU の相互作用に関する水和の統計力学理論を用いた解析 [Phys. Chem. Chem. Phys., 2018] :

我々が NMR で構造決定した Msi1 RBD1 : GUAGU 複合体について、水分子を考慮に入れた分子動力学計算を行い、水和した状態で平衡にある分子のモデルを構築した (RBD1-GUAGU 複合体モデル)。また、この複合体構造から Msi1 RBD1 及び GUAGU を単離し、それぞれ個別に、水分子を考慮に入れた分子動力学計算を2種類行った。一つ目は、Msi1 RBD1 及び GUAGU の構造を固定し、2つ目は、Msi1 RBD1 及び GUAGU の構造を自由にした。前者は、複合体形成時の構造における水和した状態の分子モデル (RBD1 と GUAGU の結合状態単離モデル)、後者は、単離状態で平衡にある分子のモデルとなる (RBD1 と GUAGU の単離平衡状態モデル)。得られた構造に基づいて、以下を行った：(i) 水和のエネルギー及びエントロピーの算出、(ii) 結合に伴う熱力学量の変化の算出 構造変化「無し」、(iii) 結合に伴う熱力学量の変化の算出 構造変化「有り」、(iv) 結合に伴う構造エントロピー損失の算出、(v) 平たい側鎖によるスタックとサンドイッチが及ぼす結合に伴う熱力学量の変化の算出。

(2) Msi1 RBD2 と UAG の相互作用様式の解明 [Mol., 2017; Biomol. NMR Assign., 2017] :

[¹³C, ¹⁵N] 標識 Msi1 RBD2 を大腸菌で発現・精製し、非標識 GUAGU を化学合成した。これらを 1:1 で混合し、複合体の NMR 試料とした。[¹³C, ¹⁵N] 標識 Msi1 RBD2 単独及び [13C, 15N] 標識 Msi1 RBD2:GUAGU 複合体について、各種 2 次元及び 3 次元の ¹H, ¹³C, ¹⁵N-三重共鳴 NMR スペクトルの測定を行った。主鎖帰属、側鎖帰属、距離情報、分子運動情報が得られるスペクトルを得た。NMR 装置は、Bruker 社製 AVANCE 600, DRX 600, AVANCE III HD 950 MHz を用いた。スペクトルの処理は NMRpipe、解析は MagRO-NMRView 及び SPARKY を用いた。距離情報帰属及び構造計算は、CYANA により行った。また構造精密化は AMBER により行った。

(3) Msi1 と PABP1 の相互作用解析 :

[¹³C, ¹⁵N] 標識 PABP1 RBD2 及び [13C, 15N] 標識 Msi1 PABP1 結合領域断片 PABP1 RBD2 融合蛋白質をそれぞれ大腸菌で発現・精製した。各種 2 次元及び 3 次元の ¹H, ¹³C, ¹⁵N-三重共鳴 NMR スペクトルの測定を行った。主鎖帰属、側鎖帰属、距離情報、分子運動情報が得られるスペクトルを得た。NMR 装置は、Bruker 社製 AVANCE 600, DRX 600MHz を用いた。スペクトルの処理は NMRpipe、解析は MagRO-NMRView 及び SPARKY を用いた。距離情報帰属及び構造計算は、CYANA により行った。

(4) RNA 結合に伴う FUS の構造変化の解析 [Sci. Rep., 2018; Sci. Rep., 2020; Chem. Commun., 2020] :

FUS の融合蛋白質 MBP-BFP-FUS-GFP-6xHis と、2 種類の FUS 変異体を大腸菌で発現・精製し、FUS が標的とする長鎖非コード RNA 由来の断片化 RNA を系統的に複数種類合成した。蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 及び蛍光異方性 (FA) 測定により、FUS の構造変化及び FUS と RNA の相互作用について調べた。さらに高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) により FUS の構造変化を可視化した。

4 . 研究成果

(1) Msi1 RBD1 と GUAGU の相互作用に関する水和の統計力学理論を用いた解析 [Phys. Chem. Chem. Phys., 2018] :

Msi1 RBD1 と GUAGU の結合の原動力は、系全体における水分子の配置エントロピーの増大であることが明らかとなった。この利得は、結合に伴う RBD1 と GUAGU の構造エントロピー損失の和よりも大きいものであった。興味深いことに、Msi1 RBD1 と GUAGU の結合に伴うエネルギーの減少量は、RBD1 の水和、GUAGU の水和、水-水結合の各エネルギーの総和とほぼ同等であった。さらに、結合に伴いファンデルワールス項は減少するが、静電項はむしろ増大していた。詳細な解析から、Msi1 RBD1 と GUAGU の結合界面に存在する正に荷電したアミノ酸側鎖と、平たいアミノ酸側鎖の結合への役割について理由を与えることが出来た。また、Msi1 RBD1-GUAGU 結合機構について物理学的解釈も与えることが出来た。すなわち、RBD1-GUAGU 結合機構として重要なことは、十分大きな水のエントロピー利得であり、それは相互作用界面における互いの分子の原子レベルにおける形状相補によりもたらされる。特に、芳香族アミノ酸残基と塩基による「スタック」と「サンドイッチ」が効果的であった (図 1)。Msi1 と GUAGU 間のそれぞれ正及び負の電荷的な相補性の役割は、脱水和における静電相互作用のペナルティを補償することだと考えられる。このように、Msi1 RBD1 による GUAGU 認識機構を原子レベルで明らかにすることに成功した。本研究で得られた知見は、蛋白質-RNA 認識機構として普遍的なものである可能性があり、今回行った解析をさまざまな蛋白質-RNA 複合体に適用することは大変意義が深いと考えられる。また、本解析結果と手法は、Msi1 が標的 RNA と結合するのを妨害する化合物の開発に役立てることが出来る。つまり今後、癌治療に向けた創薬開発へつながる可能性が高い。

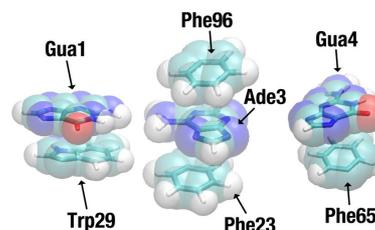


図 1 芳香族アミノ酸残基と塩基による「スタック」と「サンドイッチ」

(2) Msi1 RBD2 と UAG の相互作用様式の解明 [Mol., 2017; Biomol. NMR Assign., 2017] :

Msi1 RBD2:GUAGU 複合体の溶液中における立体構造を得た。Msi1 RBD2 は、分子間水素結合と芳香族アミノ酸残基-塩基間スタックにより、RNA の中心 3 残基 UAG を特異的に認識していることが明らかとなった。興味深いことに、RBD2 の後ろに続く C 端領域中、直後の 10 残基程度が、RNA との結合に伴いシート上に乗れ、ヘリックス様構造を形成していた。RBD2 のこの C 端領域は RBD2 単独のときはフレキシブルであるが、RNA がシート上に結合すると、横から支える役割を果たすことがわかった。NMR 分子運動解析は、C 端領域の運動が RNA 結合に伴い抑えられることを示した。この時点で我々は、Msi1 RBD1:GUAGU 及び Msi1 RBD2:GUAGU 複合体の立体構造を手にした。

細胞内では、Msi1 は RBD1-RBD2 が連結した状態で働いている。そこで、Msi1 が標的とすることが報告されていた遺伝子の mRNA について、我々が見出した RBD1 と RBD2 が認識する配列、それぞれ GUAG 及び UAG を含む領域を検討した。以前我々は、GUAG と UAG の間には長さの異なるリンカー配列があり、その長さは 1-50 残基程度だということを見出していた。今回新たに、GUAG と UAG が直接連結した UAGGUAG を有する mRNA を 4 つ見出した。これらは、神経系幹細胞の維持や癌に関係することで知られるものであった。UAGGUAG は短いため、本当に Msi1 RBD1-RBD2 に結合することが可能なのか、Msi1 RBD1-RBD2:UAGGUAG のモデル構造を構築し、AMBER による分子動力学計算を行った (図 2)。その結果、Msi1 RBD1-RBD2 は UAGGUAG に結合し得ることが推定された。ここまでの成果を論文として報告した。

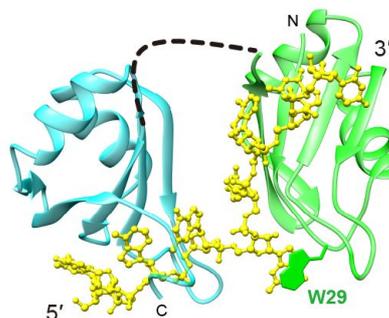


図 2 Msi1 RBD1-RBD2:UAGGUAG のモデル構造

引き続き研究を続け、実際に Msi1 RBD1-RBD2 が UAGGUAG を強く結合出来ることをゲルシフトアッセイや蛍光偏光解消法により実証した。さらに、UAG と GUAG の間のリンカーが 1~7 残基の RNA についても同様に解析を行い、Msi1 RBD1-RBD2 がこれらにも強く結合出来ることを実証した。ここで得られた知見も Msi1 を標的とする癌治療に向けた創薬開発に役立てることが出来る。

(3) Msi1 と PABP1 の相互作用解析：

我々は以前行った結合実験により、Msi1 の C 端領域に PABP1 結合領域があることを見出していた。一方、PABP1 RBD2 が Msi1 との結合に必要であることも見出していた。そこで、本研究では、Msi1 PABP1 結合領域断片と PABP1 RBD2 をフレキシブルなリンカー配列を介して連結した融合蛋白質を合成し、PABP1 RBD2 との違いを調べることにした。[¹³C, ¹⁵N]標識 PABP1 RBD2 及び [¹³C, ¹⁵N]標識 Msi1 PABP1 結合領域断片 PABP1 RBD2 融合蛋白質の NMR 解析を行い、構造決定を行った。その結果、いずれの蛋白質についても PABP1 RBD2 部分の構造が得られた。しかし、Msi1 PABP1 結合領域断片の構造は研究期間内に得ることが出来なかった。その一方で、NMR スペクトル解析から、PABP1 RBD2 上の Msi1 PABP1 結合領域断片の結合部位を同定することに成功した。そして、Msi1 PABP1 結合領域は、PABP1 RBD2 の シート面のみならず、それとは反対側にあるヘリックス面にも相互作用することが見出された。ここで得られた知見は、今後 Msi1 が形成する翻訳抑制複合体の構築原理を理解する上で重要な道筋をつけた。

(4) RNA 結合に伴う FUS の構造変化の解析[Sci. Rep., 2018; Sci. Rep., 2020; Chem. Commun., 2020]：

Msi1 が形成する翻訳抑制複合体の構築原理については、上記のようにミクロな視点における重要な知見を蓄積することが出来た。一方、マクロな視点における解析については、Msi1 とは異なる FUS について行った。FUS は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 等の神経疾患の発症に関わる創薬標的として重要な RNA 結合蛋白質である。正常細胞において染色体がダメージを受けた際、FUS は、細胞周期を停止させる役割がある。FUS は、長鎖非コード RNA (lncRNA) を介して染色体上のサイクリン D1 遺伝子上流に結合することにより、その転写を抑制することで細胞周期を停止させることを、共同研究者が明らかにしていた。我々は、FUS が結合する RNA 及び DNA を同定し、FUS の結合部位を明らかにし、相互作用様式のモデルを提唱した[Sci. Rep., 2018]。さらに我々は、lncRNA を系統的に断片化した配列を持つ RNA を合成し、FUS との結合実験を FRET と FA により行った。そして、FRET のデータ解析により、FUS が特異的に認識する RNA に結合することで大きな構造変化を起こすことを見出した[Sci. Rep., 2020]。さらに、その構造変化を、HS-AFM によりリアルタイムで観察した (図 3)[Chem. Commun., 2020]。このようにして、マクロな視点により、FUS と lncRNA が転写抑制する分子機構に関する重要な知見を得た。

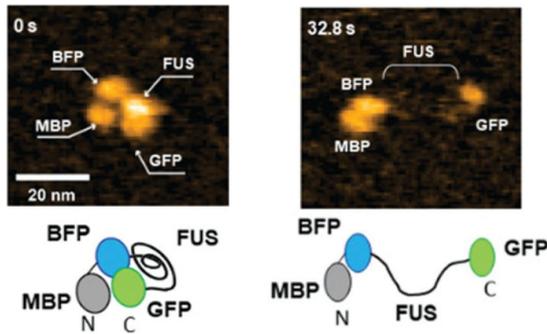


図 3 標的 RNA との結合に伴った FUS の構造変化を HS-AFM でリアルタイムに観察した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Hamad Nesreen, Yoneda Ryoma, So Masatomo, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89075-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamad Nesreen, Watanabe Hiroki, Uchihashi Takayuki, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 56
2. 論文標題 Direct visualization of the conformational change of FUS/TLS upon binding to promoter-associated non-coding RNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9134 ~ 9137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc03776a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamad Nesreen, Mashima Tsukasa, Yamaaki Yudai, Kondo Keiko, Yoneda Ryoma, Oyoshi Takanori, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 RNA sequence and length contribute to RNA-induced conformational change of TLS/FUS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59496-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamada Tatsuya, Hayashi Tomohiko, Hikiri Simon, Kobayashi Naohiro, Yanagawa Hiroshi, Ikeguchi Mitsunori, Katahira Masato, Nagata Takashi, Kinoshita Masahiro	4. 巻 59
2. 論文標題 How Does the Recently Discovered Peptide MIP Exhibit Much Higher Binding Affinity than an Anticancer Protein p53 for an Oncoprotein MDM2?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 3533 ~ 3544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.9b00226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Tomohiko, Matsuda Tomoaki, Nagata Takashi, Katahira Masato, Kinoshita Masahiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Mechanism of protein-RNA recognition: analysis based on the statistical mechanics of hydration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Phys Chem Chem Phys	6. 最初と最後の頁 9167 ~ 9180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CP00155C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Keiko, Mashima Tsukasa, Oyoshi Takanori, Yagi Ryota, Kurokawa Riki, Kobayashi Naohiro, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 8
2. 論文標題 Plastic roles of phenylalanine and tyrosine residues of TLS/FUS in complex formation with the G-quadruplexes of telomeric DNA and TERRA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21142-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwaoka Ryo, Nagata Takashi, Tsuda Kengo, Imai Takao, Okano Hideyuki, Kobayashi Naohiro, Katahira Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Backbone and side chain assignments of the second RNA-binding domain of Musashi-1 in its free form and in complex with 5-mer RNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomol NMR Assign	6. 最初と最後の頁 265 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12104-017-9760-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwaoka Ryo, Nagata Takashi, Tsuda Kengo, Imai Takao, Okano Hideyuki, Kobayashi Naohiro, Katahira Masato	4. 巻 22
2. 論文標題 Structural Insight into the Recognition of r(UAG) by Musashi-1 RBD2, and Construction of a Model of Musashi-1 RBD1-2 Bound to the Minimum Target RNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules22071207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計89件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 25件）

1. 発表者名 永田 崇
2. 発表標題 天然変性領域を含むタンパク質のNMR解析
3. 学会等名 蛋白研セミナー 生体系NMR法の最前線 基礎から学ぶ最新 NMR解析法（第一回）－構造解析の自動化（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagata T, Yamada T, Hayashi T, Hikiri S, Kobayashi N, Ikeguchi M, Katahira M, Kinoshita M, Yanagawa H
2. 発表標題 STRUCTURAL AND PHYSICAL BASIS FOR THE HIGHER AFFINITY TO ONCOPROTEIN MDM2 OF A PEPTIDE SELECTED WITH MRNA DISPLAY OVER TUMOR SUPPRESSOR P53
3. 学会等名 64th Annual Meeting of the Biophysical Society, San Diego (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tu. W. H, Kamba K, Nagata T, Katahira M
2. 発表標題 Analysis of the interaction between Msi1 RBD1-RBD2 and RNAs
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagata Takashi
2. 発表標題 Structural and functional study of the G-quadruplex anti-prion RNA aptamer and in-cell NMR of nucleic acids
3. 学会等名 International IPR Seminar, Open up a new era of structural biology with advanced NMR study (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagata Takashi、Yamada Tatsuya、Hayashi Tomohiko、Hikiri Shimon、Kobayashi Naohiro、Ikeguchi Mitsunori、Katahira Masato、Kinoshita Masahiro、Yanagawa Hiroshi
2. 発表標題 STRUCTURAL AND PHYSICAL BASIS FOR THE HIGHER AFFINITY TO ONCOPROTEIN MDM2 OF A PEPTIDE SELECTED WITH MRNA DISPLAY OVER TUMOR SUPPRESSOR P53
3. 学会等名 64th Annual Meeting of the Biophysical Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamad NH, Mashima T, Yamaoki Y, Kondo K, Yoneda R, Kurokawa R, Nagata T, Katahira, M
2. 発表標題 Promoter associated non-coding RNA, pncRNA, can diminish the aggregation of TLS caused by shearing stress
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tu Wei Hsm, 神庭 圭佑, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 The effect of the distance between the RNA sequences recognized by two RNA-binding domains on the affinity of the MSI1-RNA interaction
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagata Takashi、Iwaoka Ryo、Tsuda Kengo、Imai Takao、Okano Hideyuki、Kobayashi Naohiro、Katahira Masato
2. 発表標題 Structural and theoretical insights into the RNA-recognition mechanism by Musashi-1
3. 学会等名 XXVIII International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuya Yamada, Tomohiko Hayashi, Simon Hikiri, Naohiro Kobayashi, Hiroshi Yanagawa, Mitsunori Ikeguchi, Masato Kinoshita, Takashi Nagata, Masahiro Kinoshita
2. 発表標題 MDM2-p53NTDとMDM2-MIPの結合自由エネルギーに見られる大きな差の物理起源
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nesreen Hamad, Tsukasa Mashima, Yudai Yamaoki, Hiroki Watanabe, Takayuki Uchihashi, Riki Kurokawa, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 Detection of different conformational changes of Translocated in liposarcoma, TLS, upon its binding to various nucleic acids
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Nagata, Yudai Yamaoki, Masato Katahira
2. 発表標題 Evaluation of the structural stability and dynamics of nucleic acids inside the living cells by using in-cell NMR spectroscopy
3. 学会等名 The 18th Annual Meeting of the Protein Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Iwaoka, Takashi Nagata, Kengo Tsuda, Takao Imai, Hideyuki Okano, Naohiro Kobayashi, Masato Katahira
2. 発表標題 Modeling of the tandem RNA-binding domains of a neural and oncogenic protein, Musashi1, engaging the minimum target RNA
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nesreen Hamad, Tsukasa Mashima, Hiroki Watanabe, Takayuki Uchihashi, Riki Kurokawa, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 The effect of different target nucleic acids on the structural change of TLS
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田崇、吉田尚志、雲財悟、浦野健、浅野桂、尾林栄治
2. 発表標題 翻訳開始前複合体において形成される翻訳開始因子間の結合ネットワークの役割
3. 学会等名 第56回NMR討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩岡諒、永田崇、津田健吾、今井貴雄、岡野栄之、小林直宏、片平正人
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Musashi-1のRBD2:r(GUAGU)複合体溶液構造決定と標的RNA選択メカニズムの解明
3. 学会等名 第56回NMR討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤 敬子、真嶋 司、大吉 崇文、黒川 理樹、小林直宏、永田 崇、片平 正人
2. 発表標題 テロメア長短縮をもたらすTLS/FUS蛋白質とテロメアDNAおよびTERRAのグアニン四重鎖との複合体に関するNMR解析
3. 学会等名 第55回生物物理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真嶋司, 小澤 駿介, Nesreen Hamad, 米田 竜馬, 黒川 理樹, 永田崇, 片平 正人
2. 発表標題 TLS/FUSの非コードRNAの認識機構の構造学的研究
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nesreen Hamad, Tsukasa Mashima, Yudai Yamaoki, Keiko Kondo, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 Conformational change detection of translocated in liposarcoma, TLS, upon binding to various RNAs
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真嶋 司, 小澤 駿介, Nesreen Hamad, 米田 竜馬, 黒川 理樹, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 TLS/FUSのRNA認識機構と結合に伴うコンフォメーション変化の研究
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

蛋白質 - RNAの認識機構：水和の統計力学理論を用いた解析 http://www.iae.kyoto-u.ac.jp/new-iae/NewsRelease/JP/2018/04/05-111751.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			