

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	がんや不妊の新たな治療戦略に向けたタンパク質構造基盤				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博
		所属・職名	国立遺伝学研究所・准教授	氏名	村山 泰斗
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大

講演題目
がんや不妊の発症に関与する減数分裂型コヒーシサブコンプレックスの調製と結晶化条件の探索
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>本研究の目的は、コヒーシサブコンプレックスと多様な染色体動態制御タンパク質の相互作用が染色体接着に及ぼす影響を解明するために、その複合体構造を X 線結晶構造解析により原子レベルで明らかにすることにある。染色体接着は細胞分裂を適切に行う上で必須であり、その機能不全は染色体の分配異常を起こし、がんや不妊などの発症につながる。本研究対象であるコヒーシは染色体接着を担っており、ローダーやアンローダー、接着因子と相互作用することで染色体の動態を制御する。これまでにコヒーシサブコンプレックスの構造 (Hara <i>et al.</i>, <i>Nature SMB</i>, 2014)、及びクロマチンループの形成に関与する染色体動態制御タンパク質との複合体の結晶構造が報告されたが (Haarhuis <i>et al.</i>, <i>Nature</i>, 2020)、構造情報は極めて限定的であり、多種多様な染色体動態制御タンパク質がコヒーシと DNA の結合・解離をどのように制御するのかは不明である。コヒーシサブコンプレックスと様々な染色体動態制御タンパク質の複合体の構造を明らかにすることは、染色体接着の形成や維持、解消の作用機序を原子レベルで解明するだけでなく、新たな抗がん剤や腫瘍マーカー、不妊治療のための遺伝子診断キットの開発に向けた構造基盤となる。本研究は超高齢社会である日本において、主な死因である悪性新生物（癌）に着目しており、静岡県を目指す健康長寿社会の実現に向けた基盤研究である。</p> <p>本年度は減数分裂型コヒーシサブコンプレックスと染色体動態制御タンパク質の複合体の構造解析に向けて、SA3-REC8 コヒーシサブコンプレックスの試料調製と結晶化条件の探索に重点を置いた。SA3-REC8 複合体の組換えタンパク質は、申請者が以前構造解析に成功した体細胞型コヒーシサブコンプレックス (SA2-SCC1 複合体; 4PK7)、及び酵母ホモログ (SCC3-SCC1 複合体; 6H8Q) の構造情報とアミノ酸配列アライメントに基づき設計した。現在までに結晶化に適した組換えタンパク質の調製に成功しているものの、減数分裂型コヒーシサブコンプレックスの結晶化には成功していない。今後、コヒーシローダーやアンローダーのアミノ酸配列中で保存された F/YXF モチーフ (コヒーシサブコンプレックス結合モチーフ) に着目し、このモチーフを含む化学合成ペプチドとの複合体の調製、及び二本鎖 DNA との複合体の調製を進めて結晶化条件を探索する。結晶が得られたのち、つくば放射光施設 Photon Factory にて X 線回折実験とデータ収集を行う。SA2-SCC1 複合体構造をサーチモデルとした分子置換法により構造解析を行う。</p>