

【生物系（生物学）】

天然変性タンパク質の動的構造と機能制御機構の解明

にしむら よしふみ
西村 善文

(横浜市立大学・大学院国際総合科学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究においては天然変性タンパク質の動的構造をNMRで解析し、動的構造に基づいて機能制御機構の解明を行う。真核生物の特に核内タンパク質を標的に、単独では天然変性状態で複合体形成に伴って全体としてフォールディングするクロマチン関連因子、ヌクレオソーム、転写活性化因子、転写抑制因子、基本転写因子を対象に、NMRを用いて、単独の時の動的構造、遭遇複合体の動的構造、中間体の動的構造、特異的複合体の動的構造を解析し、天然変性タンパク質の分子認識機構の普遍性を解明する。我々は既にクロマチンリモデリング因子Chd1のクロモドメイン、テロメアタンパク質TRF1やTRF2のDNA結合ドメインとテロメアDNAとの複合体、神経特異的転写抑制因子RESTとSin3の複合体、ストレス応答転写活性化因子ATFの転写活性化ドメイン、基本転写因子TFIIIEのTFIIHとの相互作用に関してはその静的構造をNMRを用いて既に解析しているので、これらの動的構造を解明する。

【当該研究から期待される成果】

真核生物の転写因子は天然変性構造を持ち遺伝子発現を制御する。その機能発現は、従来のタンパク質の分子認識の概念である「鍵と鍵穴」モデルや誘導適合を大幅に覆し、結合すべき相手分子に対応して自分自身の形を作る (coupled folding and binding) という驚くべきメカニズムであることが、NMRによる動的構造解析によって明らかにされつつある。最近注目されているiPS細胞を誘導する転写因子も天然変性構造を持っている。また我々が解析した神経特異的な転写抑制因子RESTはES細胞の機能に必須であることが最近報告された。これらES細胞等の維持に必要な転写因子の天然変性構造と機能との相関を原子レベルでの動的構造で解明することにより、細胞の初期化機構を合理的にデザインすることが可能となるであろう。またエピジェネティクスにおけるヒストン修飾も天然変性構造と関連する。ヒストン修飾と天然変性構造との相関をNMRを用いた動的な構造解析で明らかにすることはがん化機構の原子レベルでの理解につながり、ひいてはがん化を防御する合理的な治療法にもつながるだろう。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Okuda, M., Tanaka, A., Satoh, M., Mizuta, S., Takazawa, M., Ohkuma, Y., and Nishimura, Y., *EMBO J.* 27, 1161-1171 (2008).
- ・ Nomura, M., Uda-Tochio, H., Murai, K., Mori, N., and Nishimura, Y. *J. Mol. Biol.*, 354, 903-915 (2005).
- ・ 西村善文：転写因子の動的構造と天然変性状態，蛋白質・核酸・酵素52, 966-973 (2007)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

138,000,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/stbiol/index.html>