

様式 F - 7 - 1

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（平成27年度）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学

3. 研究種目名 基盤研究(C)（一般） 4. 補助事業期間 平成25年度～平成28年度

5. 課題番号

2	5	4	4	0	0	2	4
---	---	---	---	---	---	---	---

6. 研究課題名 X線結晶解析によるブルーム症候群BLMヘリカーゼのがん抑制機構解明

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
4 0 3 4 6 3 0 9	キタノ ケン 北野 健	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

ブルーム症候群は、10代にして様々な悪性腫瘍を頻発する高発がん性の病気（常染色体劣性の遺伝病）である。二本鎖DNAを一本にほどく（巻き戻す）ヘリカーゼの一種、BLM (Bloom syndrome protein) が変異によって機能欠損してしまうことで引き起こされる。本研究は、BLM タンパク質の立体構造研究を進めて、その優れたヘリカーゼ活性の仕組みに迫ることを目的としている。

今年度は、初年度に構造決定した BLM RQC (RecQ C-terminal) ドメインのX線結晶構造 (Kim et al., 2013, Sci. Rep. ; PDB IDs : 3WE2 and 3WE3) と、前年度に作成した BLM ヘリカーゼとホリデイジャンクション（ゲノム損傷の修復中間体である十字型 DNA 構造）の複合体モデル構造 (Kitano, 2014, Front. Genet.) を活用して、BLM ヘリカーゼが、入り組んだ形状の DNA を解きほぐす仕組みの解析を進めた。この結果、巻き戻しの困難な DNA も基質とできる立体構造上の仕組みが、RQC ドメインにあることが示唆された。

また、BLM の研究に加えて、他のタンパク質の構造研究も行った。マウス由来ラディキシン FERM ドメインと、膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) 細胞質ペプチド複合体のX線結晶構造を、分解能 2.4 オングストロームで決定して、論文発表した (Terawaki et al., 2015, Genes Cells. ; PDB ID : 3X23)。一方で、創薬ターゲットとなり得るヒト由来ホスホジエステラーゼ-12 (PDE 12) のX線結晶構造を、分解能 1.82 オングストロームで決定して、Protein Data Bank に登録し、一般公開した (PDB ID: 4ZKF)。

10. キーワード

- | | | | |
|-------------|------------|---------------------|----------------|
| (1) タンパク質 | (2) DNA | (3) ヘリカーゼ | (4) X線構造解析 |
| (5) ブルーム症候群 | (6) ラディキシン | (7) マトリックスメタロプロテアーゼ | (8) ホスホジエステラーゼ |

11. 現在までの進捗状況

(区分)(3) やや遅れている。

(理由)

BLM ヘリカーゼと DNA の複合体形成が、不安定なことが分かってきたので、その対策として、研究計画の見直しが必要になったため。

12. 今後の研究の推進方策 等

(今後の推進方策)

本研究で得られた成果を、国際学会や国内学会で発表する予定である。
また引き続き、新しい立体構造情報の取得を目指して、BLM ヘリカーゼの解析を進める。

(次年度使用額が生じた理由と使用計画)

(理由)

参加を予定していた国際学会が、平成 28 年度の開催に延期になった。
また、BLM ヘリカーゼと DNA の複合体形成が、不安定なことが分かってきたので、その対策として、研究計画の見直しが必要になったため。

(使用計画)

今後、未使用額の助成金は、研究成果を国際学会と国内学会で発表するための旅費、消耗品器具・試薬などの購入、科学雑誌で研究成果を論文発表するための出版料などに使用させて頂く予定である。

(課題番号： 25440024)

(注) ・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

13. 研究発表(平成27年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(1)件/うち査読付論文 計(1)件/うち国際共著 計(0)件/うちオープンアクセス 計(1)件

著者名		論文標題				
Shin-ichi Terawaki, Ken Kitano, Miki Aoyama, Tomoyuki Mori, Toshio Hakoshima		MT1-MMP recognition by ERM proteins and its implication in CD44 shedding.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Genes to Cells	有	20(10)	2 0 1 5	847-859	-	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
10.1111/gtc.12276						
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)						

(学会発表) 計(1)件/うち招待講演 計(0)件/うち国際学会 計(1)件

発表者名		発表標題	
Ken Kitano, Sun-Yong Kim, Toshio Hakoshima		Discovery of a 'DNA zip-slider' domain in human RecQ helicases WRN and BLM.	
学会等名	発表年月日	発表場所	
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015(国際学会)	2015年12月15日 ~ 2015年12月20日	Hawaii Convention Center (Honolulu, USA)	

(図書) 計(0)件

著者名	出版社	
書名	発行年	総ページ数

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

(課題番号: 25440024)

(注)・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

(3/4)

(取得) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 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

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

16. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究: -

17. 備考

<p>マウス由来ラディキシン FERM ドメインと MT1-MMP 細胞質ペプチドの複合体結晶構造 http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3X23 ヒト由来ホスホジエステラーゼ-12 (PDE12) の結晶構造 http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=4ZKF</p>
--