

平成20年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

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 若手研究(B) 4. 研究期間 平成19年度～平成20年度
5. 課題番号 1 9 7 7 0 0 8 4
6. 研究課題名 ウェルナー早老症タンパク質によるゲノム維持機構の構造研究

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	フガナ キタノ, ケン 北野, 健	情報科学研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名
	フガナ		
	フガナ		
	フガナ		
	フガナ		
	フガナ		

9. 研究実績の概要(国立情報学研究所でデータベース化するため、600字～800字で記入。図、グラフ等は記載しないこと。)

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

ウェルナー症候群は、若い年齢で老化が急速に進行する常染色体劣性の遺伝病である。本疾病は WRN ヘリカーゼ (Werner syndrome protein) が変異により機能欠損してしまうことで引き起こされるが、その発症機構はよく分かっておらず、治療法も確立されていない。研究代表者らはこれまでの研究で、ヒト WRN HRDC ドメインの立体構造を決定することに成功している (Kitano *et al.*, 2007, *J. Biol. Chem.*)。本研究ではこの知見を活用して、WRN のドメイン X線結晶構造解析の研究を進めた。タンパク質と DNA の複合体結晶を兵庫県の大型放射光施設 SPring-8 に持ち込み、高輝度 X線を照射することによって、X線回折データの測定を行った。この結果、WRN に特徴的なもう一つの領域、WRN RQC (RecQ C-terminal) ドメインと DNA の複合体構造を、高分解能で決定することができた。同立体構造からは、WRN が RQC ドメインにある尖ったヘアピン構造を、“DNA鎖分離ナイフ”としてヘリカーゼ反応に用いている新事実などが明らかとなった。この研究成果は米国の科学雑誌に論文発表を行った (Kitano *et al.*, 2010, *Structure*)。

また期間中、低分子量 Gタンパク質グアニンヌクレオチド交換因子 Tiam1/Tiam2 の細胞膜認識ドメインの X線構造解析をおこない、欧州の科学雑誌に論文発表を行った (Terawaki *et al.*, 2010, *EMBO J.*)。

※ 成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書(A4 判縦長横書 1 枚)を添付すること。

10. キーワード

- | | | |
|--------------|-----------|------------|
| (1) タンパク質 | (2) X線 | (3) 結晶構造解析 |
| (4) ウェルナー症候群 | (5) ゲノム | (6) 早老症 |
| (7) 老化 | (8) ヘリカーゼ | (裏面に続く) |

11.研究発表（平成20年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（6）件

著者名	論文標題			
Mori, T.	Structural basis for CD44 recognition by ERM proteins.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>J. Biol. Chem.</i>	有	283(43)	2008	29602-29612

著者名	論文標題			
Takai, Y.	Structural basis of the cytoplasmic tail of adhesion molecule CD43 and its binding to ERM proteins.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>J. Mol. Biol.</i>	有	381(3)	2008	634-44

著者名	論文標題			
Terawaki, S.	Crystallographic characterization of the radixin FERM domain bound to the cytoplasmic tail of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP).			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Acta Crystallogr. F.</i>	有	64(10)	2008	911-913

著者名	論文標題			
Terawaki, S.	Crystallographic characterization of the membrane-targeting domains of the Rac-specific guanine nucleotide-exchange factors Tiam1 and Tiam2.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Acta Crystallogr. F.</i>	有	64(11)	2008	1039-1042

著者名	論文標題			
Kitano, K.	Structural basis for DNA strand separation by the unconventional winged-helix domain of RecQ helicase WRN.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Structure</i>	有	18(2)	2010	177-187

著者名	論文標題			
Terawaki, S.	The PHCCEX domain of Tiam1/2 is a novel protein- and membrane-binding module.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>EMBO J.</i>	有	29(1)	2010	236-250

〔学会発表〕 計（14）件

発表者名	発表標題	
Kitano, K.	Structural study of the HRDC domain of human Werner syndrome protein, WRN.	
学会等名	発表年月日	発表場所
33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference	2008年7月3日	Athens, Greece.

発表者名	発表標題	
Kitano, K.	Crystal structure of the HRDC domain of human Werner syndrome protein, WRN.	
学会等名	発表年月日	発表場所
The XXI Congress and Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2008)	2008年8月23-31日	大阪国際会議場

発表者名	発表標題	
Terawaki, S.	Structural basis of type-II membrane protein binding by ERM proteins.	
学会等名	発表年月日	発表場所
The XXI Congress and Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2008)	2008年8月23-31日	大阪国際会議場

発表者名	発表標題	
Mori, T.	Structural basis for CD44 recognition by ERM proteins.	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>The XXI Congress and Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2008)</i>	2008年8月23-31日	大阪国際会議場

発表者名	発表標題	
Sakurai, S.	Crystallization and structure of human flap endonuclease 1, FEN1, in complex with a DNA product.	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>The XXI Congress and Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2008)</i>	2008年8月23-31日	大阪国際会議場

発表者名	発表標題	
寺脇慎一	グアニンヌクレオチド交換因子Tiam2のPHドメインを含む新規細胞膜結合ドメインのX線結晶構造解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)</i>	2008年12月11日	神戸ポートアイランド

発表者名	発表標題	
櫻井 滋	ヒトFEN1によるDNA認識の構造学的基盤	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)</i>	2008年12月11日	神戸ポートアイランド

発表者名	発表標題	
櫻井 滋	ヒトFEN1 の活性促進と基質認識の構造学的基盤	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本生化学会九州支部例会シンポジウム	2008年5月18日	福岡

発表者名	発表標題	
森 智行	+TIPs、EB1-CLASP 複合体結晶構造解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>第32回日本分子生物学会年会</i>	2009年12月12日	パシフィコ横浜

発表者名	発表標題	
寺脇慎一	The PHCCEX domain of Tiam1/2 is a novel protein- and membrane-binding module	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>第32回日本分子生物学会年会</i>	2009年12月9日	パシフィコ横浜

発表者名	発表標題	
西村明幸	Structural basis of a novel targeting site for the specific inhibition of heterotrimeric G proteins	
学会等名	発表年月日	発表場所
<i>第32回日本分子生物学会年会</i>	2009年12月9日	パシフィコ横浜

発表者名	発表標題	
寺脇慎一	Tiam1/2のPHCCEXドメインによる新規な細胞膜認識機構の構造生物学研究	
学会等名	発表年月日	発表場所
特定領域研究「生体超分子構造」第6回公開シンポジウム	2009年12月2日	千里ライフサイエンスセンター

発表者名	発表標題	
森 智行	+TIPs, EB1-CLASP 複合体結晶構造解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
特定領域研究「生体超分子構造」第6回公開シンポジウム	2009年12月2日	千里ライフサイエンスセンター

発表者名	発表標題	
森 智行	+TIPs, EB1-CLASP 複合体結晶構造解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第5回ワークショップ	2009年7月27日	湘南国際村センター

〔図書〕 計(0)件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	
	!	!	!

12. 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

〔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

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--