

平成29年 2月28日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学
国立大学法人 横浜国立大学
国立大学法人 大阪大学

ガン増殖を引き起こすタンパク質 Sin1 の構造を明らかに 分裂酵母の研究が新たな抗ガン剤創薬への扉を開く

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（奈良先端大 学長：小笠原直毅）バイオサイエンス研究科の塩崎一裕教授、建部恒助教、横浜国立大学大学院工学研究院の児嶋長次郎教授（大阪大学蛋白質研究所特任研究員）らの共同研究グループは、ヒト発ガンの主因の一つである AKT というタンパク質に結合してその活性化を制御するタンパク質複合体の仕組みについて、その中の Sin1 と呼ばれるタンパク質が結合する部位の構造を世界で初めて明らかにしました。

ヒトの様々な臓器での発ガンにおいて、AKT と呼ばれるタンパク質の働きが異常なまでに活発になることが細胞ガン化の主因の一つとなっています。この AKT に直接作用し、その働きを活発にする作用を持つ TORC2 と呼ばれるタンパク質複合体は、AKT の働きを抑制する抗ガン剤創薬の有望な標的因子になると期待されていますが、TORC2 を特異的に阻害する薬剤は未だに存在しません。

今回、ヒトと同じく TORC2 及び AKT を持ち、遺伝学による研究の容易な分裂酵母を活用し、TORC2 複合体に含まれる Sin1 タンパク質の CRIM（Conserved Region In the Middle；進化的に保存された中央領域）と呼ばれる領域が AKT と直接結合することにより、TORC2 が AKT の働きを活発にすることを明らかにするとともに、CRIM 領域の立体構造を解明しました。

本研究では、Sin1 タンパク質 CRIM 領域と AKT との直接結合を阻害する薬剤の開発により、AKT を抑制する新しいタイプの抗がん剤への道が開かれる事が示されました。また、今回の研究で解明した CRIM 領域のタンパク質立体構造は、TORC2 特異的抗ガン剤創薬の鍵になると期待されます。

今回の研究成果は、日本時間 3 月 7 日（火）午前 9 時 1 分に英国の学術誌 eLIFE に掲載されます。

つきましては、関係資料を配付するとともに、下記のとおり記者発表を行いますので、是非ともご出席くださいますよう、お願い申し上げます。

記

<日 時> 平成 29 年 3 月 2 日（木）午前 11 時～（1 時間程度）

<場 所> 奈良先端科学技術大学院大学 附属図書館 3 階 マルチメディアホール
奈良県生駒市高山町 8916-5（けいはんな学研都市）

<説明者>

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 細胞シグナル研究室 教授 塩崎一裕
横浜国立大学大学院工学研究院 生物物理化学・構造生命化学研究室 教授 児嶋長次郎
（大阪大学蛋白質研究所 機能構造計測学研究室 特任研究員）

<ご連絡事項>

(1) 本件につきましては、奈良先端科学技術大学院大学から、奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会および科学記者会に、横浜国立大学から神奈川県政記者クラブに同時にご連絡しております。

(2) 取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。

(3) 記者発表に関する問い合わせ先

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 広報渉外係 小西 健

TEL：0743-72-5026、5112 FAX：0743-72-5011 E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp

ガン増殖を引き起こすタンパク質 Sin1 の構造を明らかに

分裂酵母の研究が新たな抗ガン剤創薬への扉を開く

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（奈良先端大 学長：小笠原直毅）バイオサイエンス研究科の塩崎一裕教授、建部恒助教、横浜国立大学大学院工学研究院の児嶋長次郎教授（大阪大学蛋白質研究所特任研究員）らの共同研究グループは、ヒト発ガンの主因の一つである AKT というタンパク質に結合してその活性化を制御するタンパク質複合体の仕組みについて、その中の Sin1 と呼ばれるタンパク質が結合する部位の構造を世界で初めて明らかにしました。

ヒトの様々な臓器での発ガンにおいて、AKT と呼ばれるタンパク質の働きが異常なまでに活発になることが細胞ガン化の主因の一つとなっています。この AKT に直接作用し、その働きを活発にする作用を持つ TORC2 と呼ばれるタンパク質複合体は、AKT の働きを抑制する抗ガン剤創薬の有望な標的因子になると期待されていますが、TORC2 を特異的に阻害する薬剤は未だに存在しません。

今回、ヒトと同じく TORC2 及び AKT を持ち、遺伝学による研究の容易な分裂酵母（※1）を活用し、TORC2 複合体に含まれる Sin1 タンパク質の CRIM（Conserved Region In the Middle；進化的に保存された中央領域）と呼ばれる領域が AKT と直接結合することにより、TORC2 が AKT の働きを活発にすることを明らかにするとともに、CRIM 領域の立体構造を解明しました。

本研究では、Sin1 タンパク質 CRIM 領域と AKT との直接結合を阻害する薬剤の開発により、AKT を抑制する新しいタイプの抗がん剤への道が開かれる事が示されました。また、今回の研究で解明した CRIM 領域のタンパク質立体構造は、TORC2 特異的抗ガン剤創薬の鍵になると期待されます。

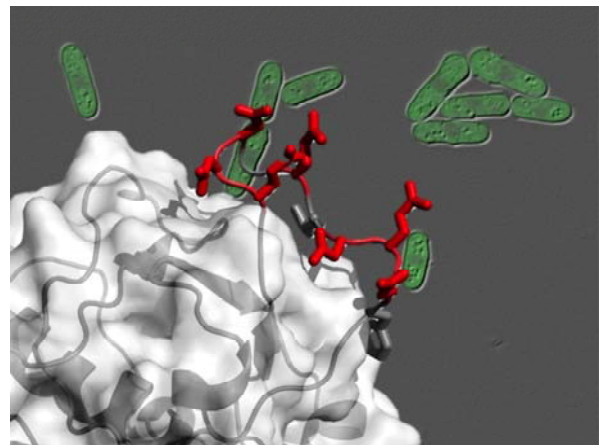


図1.研究イメージ（分裂酵母細胞と CRIM 領域の構造）

今回の研究成果は、日本時間 3 月 7 日（火）午前 9 時 1 分に英国の学術誌 eLIFE に掲載されます。

【掲載論文】

タイトル： Substrate specificity of TOR complex 2 is determined by a ubiquitin-fold domain of the Sin1 subunit [和訳：TOR 複合体 2（TORC2）の基質特異性は Sin1 サブユニットのユビキチン様ドメインによって決定される]

著者： Hisashi Tatebe¹, Shinichi Murayama¹, Toshiya Yonekura¹, Tomoyuki Hatano¹, David Richter², Tomomi Furuya¹, Saori Kataoka³, Kyoko Furuita³, Chojiro Kojima^{3,4} and Kazuhiro Shiozaki^{1,2}

所属： ¹奈良先端科学技術大学院大学、²カリフォルニア大学デービス校（米国）、³大阪大学、⁴横浜国立大学

掲載誌： eLIFE - 米国ハワード・ヒューズ医学研究所、英国ウェルカム・トラスト、独国マックス・プランク研究所の支援により 2012 年に新しく創刊された、生命科学・医学分野を対象とした非営利・オープンアクセスの学術誌です。

DOI： 10.7554/eLife.19594（<http://dx.doi.org/10.7554/eLife.19594>）

【本研究の実験手法と結果】

AKT に相当する分裂酵母タンパク質 (Gad8 と呼ばれています) に結合するタンパク質を探索したところ、Sin1 が直接結合することを発見しました。この発見を手がかりとして、ヒト Sin1 と AKT についても検討した結果、両者は直接結合を示しました。さらに解析を進め、分裂酵母、ヒトの両生物種において共に、Sin1 タンパク質中の CRIM (Conserved Region In the Middle ; Sin1 タンパク質中央に進化的に保存された領域) とよばれる領域が AKT と直接結合することを明らかにしました。そこで、CRIM 領域のタンパク質立体構造を核磁気共鳴 (NMR) 分光法 (※2) により決定したところ、CRIM 領域に特徴的な突起が見つかり、この突起を人為的に損なうと、Sin1 と AKT は結合できなくなり、AKT の活性化を抑制できることが明らかになりました。

【本研究で得られた結論とその意義】

本研究の結果から、TORC2 が AKT の働きを活発にする上で、Sin1 タンパク質 CRIM 領域と AKT との直接結合が決定的な役割を果たす事が証明されました。このことは、CRIM 領域と AKT との直接結合を特異的に阻害する薬剤の開発により、AKT を抑制する新しいタイプの抗がん剤への道が開かれる事を意味しています。本研究で解明した CRIM 領域の原子レベルでの詳細な立体構造は、そのような薬剤化合物の設計・探索に欠かすことのできない情報となります。

本研究は、文部科学省及び日本医療研究開発機構「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」、文部科学省（日本学術振興会）科学研究費補助金、三菱財団、第一三共生命科学研究振興財団、アステラス病態代謝研究会、佐川がん研究振興財団（現 SGH 財団）、米国国立衛生研究所の支援により行われました。

【用語解説】

※1 分裂酵母 (学名 *Schizosaccharomyces pombe* ; スキゾサッカロミセス・ポンベ) : 19 世紀末に、アフリカ産の雑穀ビールから発見された酵母菌の一種です。学名の *pombe* はスワヒリ語でビールを意味します。生命科学研究の分野では重要な生物種の一つで、研究が容易な単純な単細胞生物でありながら、複雑な多細胞生物であるヒトにまで共通する性質を多く進化的に保存している事で知られています。



図 2. 分裂酵母

※2 核磁気共鳴 (NMR) 分光法 (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy) : タンパク質分子に含まれる水素、炭素、窒素等の原子核の核磁気共鳴スペクトルを測定することで溶液中のタンパク質の立体構造を決定する手法です。タンパク質立体構造解析の代表的な手法である X 線結晶構造解析法と比較して、結晶化を必要としない利点があります。

【本研究内容についてコメント出来る方】

広島大学健康長寿研究拠点・英国フランシスクリック研究所

教授 登田 隆 (とだ たかし)

Tel: 082-424-7868 email: takashi-toda@hiroshima-u.ac.jp

【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 細胞シグナル研究室

塩崎 一裕 教授、TEL：0743-72-5540、E-mail：kaz@bs.naist.jp

建部 恒 助教、TEL：0743-72-5541、E-mail：htatebe@bs.naist.jp

横浜国立大学 大学院工学研究院 生物物理化学・構造生命化学研究室

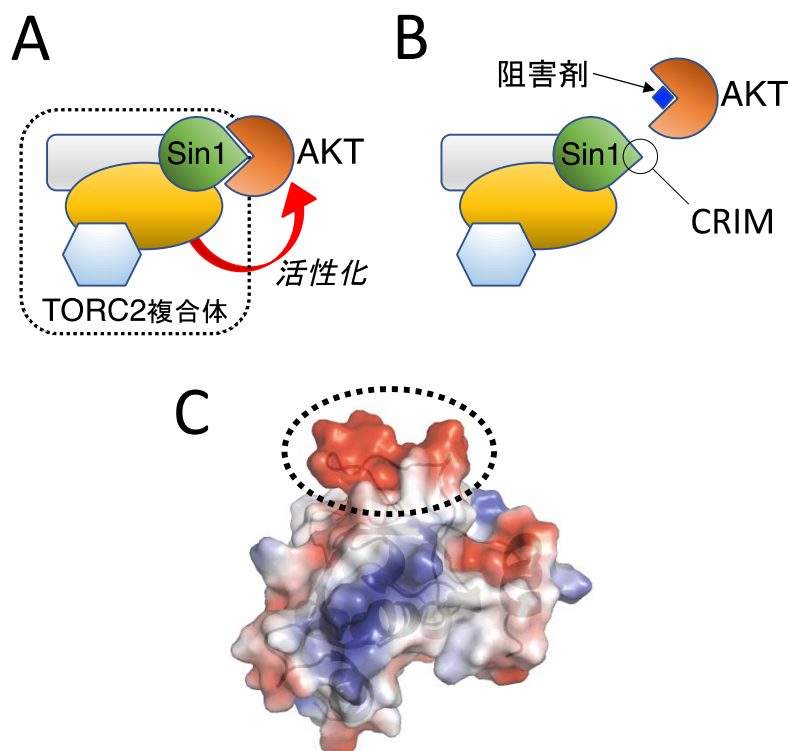
(大阪大学 蛋白質研究所 機能構造計測学研究室)

児嶋 長次郎 教授 (特任研究員)

横浜国立大学 TEL：045-339-4232、E-mail：kojima-chojiro-xk@ynu.ac.jp

(大阪大学 TEL：06-6879-8598、E-mail：kojima@protein.osaka-u.ac.jp)

【参考図】



(A) AKT が TORC2 複合体中の Sin1 に結合すると、TORC2 が AKT を活性化する。

(B) Sin1 と AKT との結合阻害剤により、TORC2 による AKT 活性化の抑制が可能となる。

(C) AKT と直接結合する Sin1 タンパク質 CRIM 領域の立体構造。CRIM 領域に特徴的な負電荷に富んだ突起を点線で囲んである。