

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

研究テーマ	大腸がん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		氏名	
		所属・職名		氏名	
		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	ミスマッチセンサーの MSH2 サブユニットの組換えタンパク質の調製
------	------------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

本研究では、ミスマッチ塩基対を認識し、クロマチンリモデラーと共に損傷部位周辺のヌクレオソームを排除することで修復酵素が DNA 領域にアクセスし、働くための反応場を作るミスマッチセンサーの組換えタンパク質を再構成し、X 線結晶構造解析によりその立体構造を原子レベルで明らかにする。ミスマッチ修復酵素が誤りを含む DNA を削り取るには、ヌクレオソームからほどかれた数百塩基以上のむき出しの DNA 領域が必要である。近年、九州大学大学院理学研究院 高橋教授（研究協力者）らにより、ミスマッチセンサー依存的なクロマチンリモデリング活性がミスマッチ修復の際のヌクレオソーム排除に不可欠であることが示された (Terui *et al.*, *Genes Dev*, 2018)。また、ミスマッチセンサーの機能不全は大腸がん患者のアルキル化剤やプラチナムに対する薬剤耐性を招くため、遺伝子検査の分子標的となる。構造生物学的アプローチによりミスマッチセンサーとクロマチンリモデラーとの相互作用を解明することで、損傷部位周辺のヌクレオソームを選択的に排除し、修復する分子メカニズムが明らかになるだけでなく、抗がん剤耐性を防ぐより効果的なテーラーメイド治療戦略が可能となる。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、静岡県の目指す健康長寿社会の実現に向けた基盤研究である。

ミスマッチセンサーは 2 つのサブユニット (MSH2、MSH6) で構成され、200 kDa を超えるヘテロ二量体のタンパク質複合体である。本年度はミスマッチセンサーの MSH2 サブユニットの試料調製に重点を置いた。今後、クロマチンリモデラー SMARCAD1 全長、及び SMARCAD1 の MSH2 結合モチーフを含む N 末端ドメインとの相互作用解析を行う。また、MSH6 サブユニットの試料調製とミスマッチセンサー (MSH2-MSH6 複合体) の組換えタンパク質の再構成系を構築し、SMARCAD1 との複合体構造解析を進める。