

創薬 PF 解析拠点支援申請書 記入の手引き

※この例は、解析拠点で「解析」「生産」の2領域の利用を希望する架空のプロジェクトを用い、「どのくらいの情報をどのくらいの分量で」書くことが適当とされるのかの目安として参考にしてください。

[研究課題名] 加齢指標タンパク質 SMP30 の X 線結晶構造解析

[概要] SMP30 (299 残基、33 kDa) は加齢とともに減少することが知られているタンパク質で (Fujita et al. *Biochim Biophys Acta* 1116, 122–128, 1992)、その減少には性差が見られない。特に、腎臓や肝臓に豊富に存在していることが知られている (Ishigami et al. 7, 316–325, 2007)。本タンパク質は、グルコノラクトネース活性や、毒ガスなどの有機リン化合物に対する分解活性など多くの酵素活性を示すことが知られていたが (Kondo et al. *FEBS Lett*, 570, 57–62, 2004)、長らくその生理機能は謎のままであった。しかし、我々のノックアウトマウスを用いた実験から、本たんぱく質がそのグルコノラクトネース活性を使い、ビタミン C の生合成に関わっていることが示された (Kondo et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 5723–5728, 2006)。現在、この生理活性をもとに SMP30 の機能解析が進みつつある。また、ビタミン C を合成できないヒトをはじめとする動物においても SMP30 が存在し、しかもその種間でのアミノ酸配列の保存性は 90%程度と極めて高い事から、ビタミン C の生合成以外の生理機能を果たしている可能性が高く、比較生化学的な手法と生物学的な手法を組み合わせることで SMP30 の機能解析を進めている。

これまでに我々のグループでは、SMP30 の構造機能相関研究を進めるために、大腸菌を用いたヒト及びマウス SMP30 の大量発現系の構築を試みてきたが、発現タンパク質大半が不溶化してしまい大量発現・精製系構築することには成功していない。このため、SMP30 の X 線結晶構造解析や生化学的解析はマウスの肝臓から精製したサンプルを用いて行っている。しかし、マウスの肝臓から高度に精製された大量のサンプルを調製することは困難であると共に結晶化においても再現性に問題があり、構造解析に向く結晶を得る事が出来ていない。このため今後 SMP30 の生化学的、物理化学的解析を進めていくには、組換えたんぱく質の大量発現系の構築は不可欠であるという結論に達した。

このような状況のもと、SMP30 の生化学的解析を進めるために、本解析拠点を利用させていただきたいと考えている。支援を受けたい具体的な内容は、ヒトおよびマウス SMP30 の組み替えタンパク質の大量調製で、大腸菌による発現の他に、無細胞系による発現および動物細胞を用いた発現等も含めて検討をお願いしたいと考えている。

書き方のポイント

- * 対象となるタンパク質の由来、名前、大きさ等の情報を提供してください。
- * 対象となるタンパク質の機能に関して簡単な記述は必要です。
- * 必要に応じて文献等引用してください。
- * 依頼する支援内容はなるべく具体的に書いてください。