

# スプライシング機構解明に向けた構造生物学的研究

Structural studies on spliceosomal proteins

## グループ紹介

研究代表者：尾林 栄治 (医学部・助教)  
研究協力者：浦野 健 (医学部・教授)

Leader : Eiji Obayashi (Assistant Professor, Faculty of Medicine)  
Cooperator : Takeshi Urano (Professor, Faculty of Medicine)

## 概要

私たち人間を含む高等生物の遺伝情報であるDNAは、タンパク質として翻訳される部分(エクソン)だけでなく翻訳されない部分(イントロン)を含んでいます。イントロンの取り除きは「スプライシング」と呼ばれ、取り除く部位が少しでもずれると、がんを初めとする様々な病気・疾患の原因となることが知られています。私たちは、その分子機構をタンパク質の立体構造から解明することを目的に研究を進めています。

The majority of protein-coding eukaryotic genes are discontinuous, being interrupted by non-coding intervening sequences (introns). Splicing is a fundamental part of gene expression and it is not surprising that RNA splicing defects cause over fifteen percent of all point mutants and result in human genetic diseases. Our research aims to elucidate the architecture of small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) by X-ray crystallography to gain insight into the molecular mechanism of pre-mRNA splicing.

## 特色 研究成果 今後の展望

### 【特色】

#### イントロン認識機構

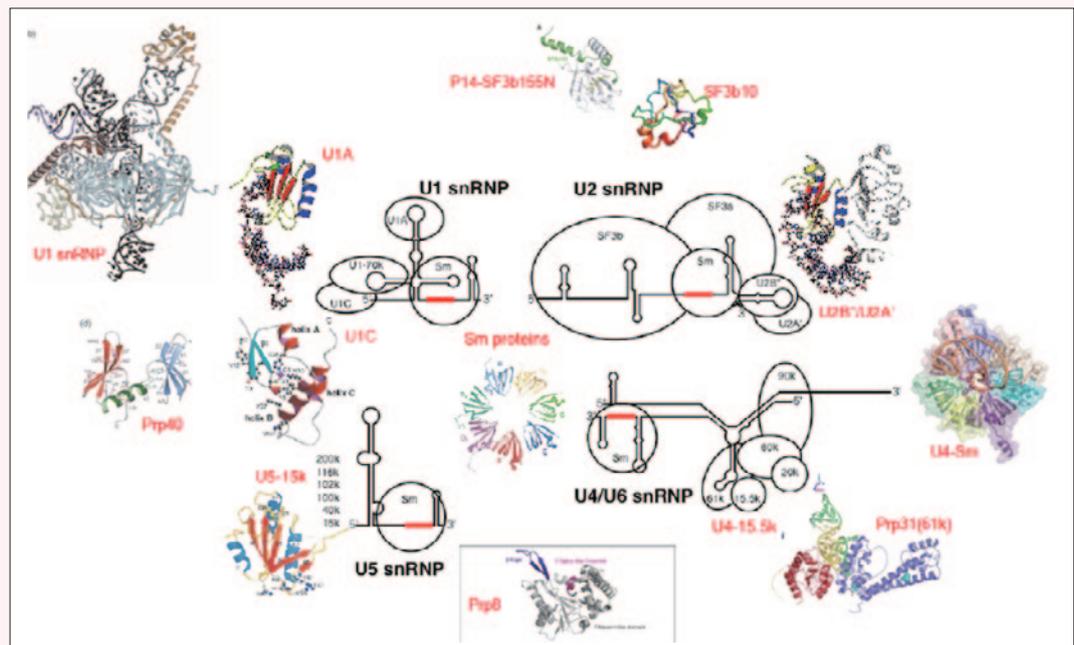
タンパク質が行なう様々な生体反応の分子機構の正確な理解には、そのタンパク質の立体構造を知る必要があります。しかしながら、スプライシングは100個以上のタンパク質が関わる非常に複雑な反応なため、その構造解析は困難を極めています。そこで私たちは、イントロンの認識機構に注目して研究を行っています。特に、スプライシング反応初期にイントロンを認識するタンパク質群の立体構造を解明し、どのようにスプライシング反応が始まるのかを明らかにしたいと考えています。

#### X線結晶構造解析法

タンパク質の立体構造を決める方法の一つで、高分解能で構造決定を行なえるという利点がある一方で、タンパク質の結晶を作成しなくてはならないという困難さがあります。近年ではその手法の発展に伴い、数多くのタンパク質の立体構造が年々解明されてきており、その成果にはノーベル賞が授与されるなど(2006年RNAポリメラーゼの構造解析, 2009年リボソームの構造解析), 非常に有用な手法です。

### 【今後の展望】

これまでに、いくつかのスプライシングに関わるタンパク質の立体構造が明らかにされてきましたが(下図参照), まだその機構解明には至っていません。私たちは、スプライシング反応のポイントとなる部位の立体構造を解明し、その全体的な機構解明に迫れるよう取り組んでいます。本機構の解明は、生命の基本的な生体反応を正確に理解するだけでなく、多くの遺伝疾患の治療法開発に向けて非常に重要な情報を与える研究として期待されています。



これまでに解明されたスプライシングタンパク質の立体構造