

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		分子量 1300 万の巨大粒子 vault による多剤耐性機構の構造生物学的研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of the function of rat liver vault from the whole structure			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) タナカ	名) ヒデアキ	研究期間 B	20 ~ 21 年
	漢字 CB	田中	秀明	報告年度 YR	22 年
	ローマ字 CZ	TANAKA	HIDEAKI	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学蛋白質研究所・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>Vaultは幅広い真核生物種が持つ細胞質内では最大の核酸-タンパク質複合体で、ラット肝臓より単離されたvaultは3種類の蛋白質 (Major Vault Protein (MVP)、Vault poly(ADP-ribose)polymerase (VPARP)、Telomerase associated protein 1 (TEP1)) と1種類のRNA (vRNA、141塩基) によって構成されており、粒子サイズが約40×70nmで、総分子量は1000万を超える。ほとんどの粒子は細胞質内に存在するが、全体量の5%程度が核膜孔複合体 (NPC) とその周辺に局在し、核-細胞質間物質輸送に関与しているのではないかと考えられている。最近になり、ヒト由来vaultを構成するvRNAが、抗癌剤のミトキサントロンと特異的に結合するという報告があり、vaultの多剤耐性への関与を示す有力な証拠となっている。また、緑膿菌感染の際、vaultが肺上皮細胞の脂質ラフトに急速に集まる現象が確認されており、自然免疫反応への関与も示されている。</p> <p>本研究では、Vault がどのようにして多剤耐性に関与するのかを X 線結晶構造解析により原子レベルで明らかにすることを目的としている。我々は 2008 年に Vault 粒子外殻の全体構造を 3.5 Å 分解能で決定することに成功しているが、粒子内部に存在するマイナー成分 (VPARP, TEP1, vRNA) の構造決定には至っていない。したがって、MVP 以外の成分も含めた vault の全立体構造を X 線結晶構造解析によって決定し、本粒子による多剤耐性機構解明のさらなるブレイクスルーにするため、精製条件や結晶化条件の最適化を行っている。</p>					
キーワード FA	vault	X 線結晶構造解析	多剤耐性	構造生物学	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^G _B	分子量が 1000 万にも及ぶ生体内巨大分子に対する構造解析							
	著者名 ^{GA}	山下栄樹、加藤公児、田中秀明	雑誌名 ^{GC}	日本放射光学会誌					
	ページ ^{GF}	284~291	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	22(6)
雑誌	論文標題 ^G _B	分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の全体構造決定から機能解明に迫る							
	著者名 ^{GA}	田中秀明	雑誌名 ^{GC}	日本生物物理学会誌					
	ページ ^{GF}	302~303	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	49(6)
雑誌	論文標題 ^G _B	分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の X 線結晶構造							
	著者名 ^{GA}	田中秀明、加藤公児、山下栄樹	雑誌名 ^{GC}	日本結晶学会誌					
	ページ ^{GF}	189~194	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	51(3)
雑誌	論文標題 ^G _B	ラット肝由来の巨大な核酸タンパク質複合体 vault の X 線結晶構造							
	著者名 ^{GA}	住澤知之、加藤公児、田中秀明	雑誌名 ^{GC}	実験医学					
	ページ ^{GF}	1751~1754	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	27(11)
雑誌	論文標題 ^G _B	分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の X 線結晶構造							
	著者名 ^{GA}	田中秀明、加藤公児、山下栄樹	雑誌名 ^{GC}	蛋白質 核酸 酵素					
	ページ ^{GF}	1159~1165	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	54(9)

欧文概要 EZ

Vaults are the largest cytoplasmic ribonucleoprotein particles found in numerous eukaryotic species. It has a barrel-shaped structure with two protruding caps and an invaginated waist and is composed of three proteins: the major vault protein (MVP), the vault poly(ADP-ribose) polymerase (VPARP), and the telomerase-associated protein 1 (TEP1) and small untranslated RNA (vRNA). Many different roles have been proposed for vaults since their first discovery in 1986. Several studies suggested that vaults might play an important role in the multidrug resistance (MDR) of cancer cells. Human vRNAs have the ability to bind mitoxantrone, a chemotherapeutic compound, and they may play an important role in the export of toxic compounds. The recent study showed that MVP is rapidly recruited to lipid rafts when human lung epithelial cells are infected with *Pseudomonas aeruginosa*, and vaults may be involved in innate immunity. However, their fundamental cellular function is still unknown.

We have determined the crystal structure of rat liver vault in 2008. X-ray structure reveals that vault particle has 39-fold dihedral symmetry and shell is made up of 78 identical MVP chains, and a domain structure suggests a physiological role of the vault. Our current structural model does not include other minor components (VPARP, TEP1 and vRNA). We will determine the whole structure of rat liver vault to elucidate mechanisms of MDR. Whole vault structure will be breakthrough in the elucidation of its function.