

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 新たな臓器保護剤の開発に向けた ATP 産生制御の構造生命科学
2. 研究代表者： 高島 成二（大阪大学医学研究科 教授）
3. 中間評価結果

本研究課題では、酸化的リン酸化酵素群の活性を上昇させる新規のタンパク質に注目し、呼吸鎖依存的な ATP 産生を行う複雑な酵素群の構造変化と機能の相関を明らかにすること、そして構造情報と生理機能解析の結果をもとに、新たなエネルギー代謝概念の確立とその疾患治療応用へつなげることを目的としている。

研究成果に関しては、研究期間開始直後に ATP 産生の活性を上昇させる分子 MENT1 (HigD1) に関して、呼吸鎖 Complex IV (チトクローム酸化酵素 Cc0) に対する作用機構を解明、論文として報告している。しかしそれ以降の研究は、天然物のスクリーニングによる Complex IV の ATP 産生をあげる作用を持つ化合物の同定に大きくシフトしている。取得した候補化合物の構造展開、化合物挿入部位の決定など研究は進んでいるが、構造解析については、Cc0-HigD1 複合体、ATP 合成酵素活性化因子 G0s2、新たに取得した呼吸鎖活性化剤と Cc0 との複合体、いずれも構造解析には至っておらず、提案・採択時の研究計画からやや遅れている感が否めない。

研究提案時のテーマである、臓器保護剤に向けた構造生命科学を進めるためにも、さらに集中して ATP 産生制御機構の構造研究を進めて欲しい。新規化合物の取得からアプローチするにしても、細胞や生体レベルでの詳細な表現型解析のみならず、MENT1 (HigD1) や G0s2 との関わりを明らかにする研究は必要である。現在までに多くのトピックスを同時多面的に進めているが、残りの研究期間は当初の提案の推進に集中した研究を展開すると同時に、新たな取得を目指した ATP 産生化合物についても「構造生命科学」の視点から多角的なアプローチを取り入れて研究を進めてもらいたい。