

高島 成二

大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科
教授

新たなる臓器保護剤の開発に向けた ATP 産生制御の構造生命科学

§ 1. 研究実施体制

(1)「高島」グループ

- ① 研究代表者:高島 成二 (大阪大学生命機能研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・Cytochrome C Oxidase 活性増強タンパク質 HIGD1 の構造に基づく機能解析
 - ・ATP 合成酵素活性増強タンパク質 G0s2 の機能解析
 - ・ATP 代謝アッセイ系の構築
 - ・酸化的リン酸化活性化剤の開発

(2)「青山」グループ

- ① 主たる共同研究者:青山 浩 (大阪大学薬学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・HIGD1 の大量精製
 - ・COX と HIGD1 の共結晶化条件の検討

(3)「北風」グループ

- ① 主たる共同研究者:北風 政史 (国立循環器病研究センター臨床開発部、部長)
- ② 研究項目
 - ・動物における G0s2 の発現条件検討
 - ・HIGD1、G0s2 のヒトにおける遺伝子変異解析

(4)「朝野」グループ

- ① 主たる共同研究者:朝野 仁裕 (大阪大学医学系研究科、講師)

② 研究項目

- ・生体内外 ATP 産生定量化技術の確立・洗練化
- ・HIGD1、G0s2 のヒトにおける遺伝子変異解析

§ 2. 研究実施の概要

生体活動で使用される大部分のエネルギーを担う ATP は、その殆どがミトコンドリアの酸化的リン酸化反応により産生されます。本研究では、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、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します。得られた構造情報と生体も含めた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の可能性を探求しています。

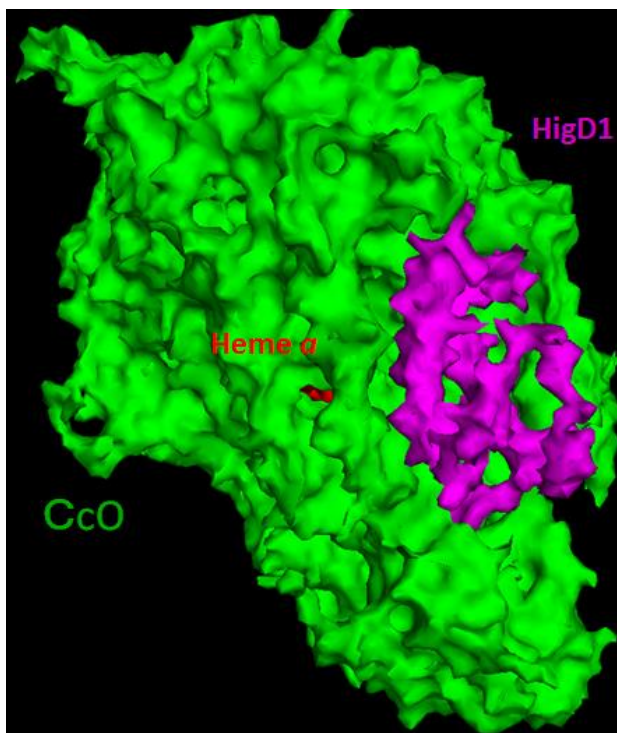
28年度には、当研究室で発見した HigD1 と G0s2 という新規の ATP 産生制御因子の機能解析、構造を含む生化学的解析、作用の類似した化合物の検索を引き続き行いました。HigD1 は ATP を産生する酸化的リン酸化酵素群の一つであるチトクローム c オキシダーゼ (以下 CcO と略します) というタンパク質群に直接結合すると考えられています (図を参照)。

この分子は普段は生体内での量が少なく、血管が詰まったりするような病気のとときに一過性にタンパク質の量が増えます。そして CcO に直接結合し活性を上げることにより酸素が十分供給できない状況でもエネルギーが産生されやすくなります。結果、臓器が機能しなくなるのを回避させる生体防御機構を担うと考えられています。そこでこの分子に似た機能を持つ化合物を開発し投与しておけば、上記のような血液が十分供給されない心筋梗塞や脳梗塞などの疾患治療に使用できます。さらには、エネルギー産生が十分行われないことに起因する糖尿病やアルツハイマー病の治療にもつながることが期待されます。

本事業では図示したように、複雑なタンパク質どうしの結合により活性が増強する分子としての特性が CcO にあることを明らかにしました。そして、HigD1 と同じく CcO の作用を増強したり・阻害したりできる小さい化合物の同定に成功いたしました。さらにこれらの化合物と CcO が直接結合する姿を観察し、より活性が強く薬物動態のよい化合物を合成する過程に入りました。

これらの成果は、上記したように全く新しい機序のエネルギー賦活剤の開発へとつながることが期待されます。

他にも本事業において新たな病態モデルの開発や遺伝子解析などをすすめ HigD1 と G0s2 の分子としての特性から発展させる新薬開発に向けた成果が多く得られています。



生体内でほとんどの酸素を還元しエネルギー代謝にかかわる CcO とその機能調節因子 HigD1 の結合予測図