

高島 成二

大阪大学大学院生命機能研究科  
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(大阪大学大学院生命機能研究科 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/阻害剤の同定と構造活性相関解析

### (2)「青山」グループ

- ① 主たる共同研究者:青山 浩(大阪大学大学院薬学研究科 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(大阪大学大学院医学系研究科 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、酸化的リン酸化を担う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を図ります。

これまで、当研究室で発見した HigD1 と G0s2 という新規の ATP 産生制御因子がどのように酸化的リン酸化酵素群を活性化するかを、この制御因子と作用の類似した化合物を新たに同定・使用することにより構造学的に解析しています。さらにこれらの化合物の創薬展開も図っています。

ATP 産生制御因子として同定された HigD1 は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 COX と略します) というタンパク質群に直接結合しています。COX に直接結合して ATP 産生速度を上昇させるタンパク質 HigD1 が存在するということは、COX 自体に活性が上昇する調節的な分子構造基盤が存在することを示唆します。

29 年度の最も大きな成果は、HigD1 と同様に COX に直接結合し COX の活性を上昇させる化合物の同定に成功した点です。この化合物は約 30 万個の化合物のなかから COX の活性を上昇させる化合物を大規模にスクリーニングすることにより新規に見出されました。同定された化合物は、COX の活性を直接上昇させるだけでなく HigD1 と同様に、細胞における ATP 産生を上昇させ、酸素消費を増加させることがあきらかになりました。つまり化合物による COX 活性化のメカニズムを解明すれば HigD1 同様に、COX 活性化の分子メカニズムを解明されると同時に、この化合物は、ミトコンドリア病などの代謝疾患、心筋梗塞や脳梗塞の新規の治療薬となる可能性があります。

分子量の比較的大きな HigD1 と比較して化合物と COX の共結晶は比較的容易に得られ、化合物の結合部位が明らかになりました。結合に伴う COX 側の構造変化も観察され、COX の活性制御の一端が明らかになりました。今後、得られた構造情報をもとに分子シミュレーションや共鳴ラマン法を組み合わせることにより、電子伝達とプロトン輸送にかかわる詳細な構造情報が得られると期待されます。

このようにスクリーニングの過程で複数同定された COX の活性化剤・阻害剤の共結晶構造解析を進める過程で、酸素を還元する酸化的リン酸化酵素の終末酵素は菌類まで構造が保存された部位が存在することを明らかにしました。そして哺乳類の COX 活性阻害剤のなかに、菌類の終末酸化酵素を阻害する化合物も同定されました。これらの一次配列が異なる終末酸化酵素の解析を同時に進めることは、COX の構造活性基盤を解析するうえでも重要です。また得られた菌類の終末酸化酵素阻害剤は抗菌剤としていまだ全世界の脅威である結核菌などの有望な治療薬となる可能性が開けました。このような展開はタンパク質の構造情報が得られたことにより発想された概念です。

物質の構造情報を創薬などに応用展開していくことは本 CREST 事業全体がかかげる目標でもあり、基礎研究と合わせて進めていきたいと考えています。