４．研究課題名：　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

５．研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

高島 成二　（大阪大学医学研究科　教授）

主たる共同研究者

青山　浩　（大阪大学薬学研究科　准教授）

北風　政史　（国立循環器病研究センター臨床開発部　部長）

朝野　仁裕（大阪大学医学系研究科　講師）

島田　敦広（岐阜大学応用生物科学部　助教）

久保　稔（兵庫県立大学生命理学研究科　教授）

白水　美香子（理化学研究所生命科学研究センター　チームリーダー）

６．事後評価結果

○評点：

B　やや劣っている

○総合評価コメント：

本研究課題では、ミトコンドリア内で呼吸鎖依存的な ATP 産生活性を上昇させる新規のタンパク質に注目し、これらの分子と相互作用する酸化的リン酸化酵素群の構造変化と機能の相関を明らかすること、そして構造情報と生理機能解析の結果をもとに、エネルギー代謝を亢進させる新たな仕組みの解明とその疾患治療応用へつなげることを目的として研究が進められた。

具体的には、Complex IV (COX, CCO チトクローム酸化酵素)に結合して ATP 産生を促進する分子として同定された HigD1、および Complex V (FOF1 ATPase)に結合して酵素活性を促進する分子として報告された G0s2 を研究対象にした。研究チームが研究期間開始直前に独自に見出したこれら二つの分子の構造と機能を解明し、その知見を基盤に、酸化的リン酸化酵素を標的とした ATP 産生を亢進させる薬剤開発を目指した。HigD1 については、当初 X 線結晶構造解析を試みたが、COX との共結晶が得られず苦戦を強いられたため、研究期間後半ではクライオ電子顕微鏡解析を取り入れ、COX との複合体構造解析を目指したが、単分子構造、共構造もいずれも研究期間中には解けなかったことは残念である。研究期間終了後も構造解析研究を継続し、構造情報を得ることによって、HigD1 の分子的実体やそのアロステリック効果と推定される作用機序につながる知見を見出してほしい。また、G0s2 については、その細胞質における短寿命がユビキチン・プロテアソーム系によることは明らかにし、同定したユビキチン化リガーゼ RNF126 が作用できない変異体 G0s2 は寿命が延びて ATP 産生能を増強させる結果を得たことは興味深いが、G0s2 のミトコンドリア内膜への輸送機構や FOF1 ATPase に結合していることを裏付ける新たな知見はまだ得られておらず、当初に設定目標として掲げた研究課題に対する進捗の遅れはチームで努力したと思われるが、挽回できなかった。

一方で、COX の活性化剤・阻害剤の化合物スクリーニングについても併せて行い、いずれも候補薬剤を見出しているが、構造情報からの創薬展開ではないため、本領域「構造生命科学」としては十分な成果が得られたとは判断し難い。構造的エビデンスを伴わないまま創薬開発を行っても、メカニズムが空論のままでは特許化や前臨床治験の目処も厳しいと思われるので、構造解析については今後も継続して進めてもらいたい。

以　上