

高島 成二

国立大学法人大阪大学  
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 (COX) 活性増強タンパク質 MENT の構造・機能解析
  - ・ATP 合成酵素活性増強タンパク質 G0s2 の構造・機能解析
  - ・ATP 代謝アッセイ系の構築

### (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
  - ・MENT の大量精製
  - ・COX と MENT 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
  - ・MENT、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、助教)
- ② 研究項目

- ・生体内外 ATP 産生定量化技術の確立・洗練化
- ・MENT、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ます。

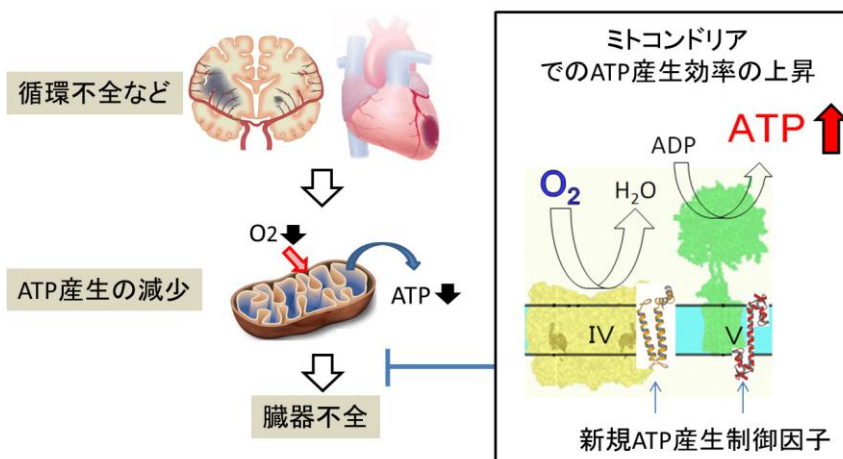
上記の酸化的リン酸化による ATP の産生は 100 個以上のタンパク質からなる複雑な複合体により行われています。我々が食物から得る還元力の強い化合物から電子が酸素に渡されるまでに、そのエネルギーはミトコンドリア内膜を介したプロトン(水素イオン)の密度勾配に変換されます。このプロトンが再度ミトコンドリア内に流入するとき、ATP 合成酵素がダムタービンの様に回転し ATP が産生されます。しかし、電子伝達系において電子の流れとプロトン輸送との共役がいかにおこなわれているのか？あるいは ATP 産生酵素においてプロトンがどう流れどのように ATP 産生酵素を回転させるのか等は、殆ど不明です。

これらの分子機構をときあかすために、新たに発見した ATP 産生を動的に制御する分子から酸化的リン酸化の複雑な分子機構の解明を行い、その一端を明らかにするため研究を進め、複雑な分子メカニズムの一端を解明しました(下記論文参照)。

ATP は様々な病態でその産生が低下することが知られています。現在、社会的に問題となっている心筋梗塞や脳梗塞などの虚血性疾患、糖尿病、アルツハイマー病なども ATP 産生の異常がその病態に深くかかわることが明らかになりつつあります。

臓器不全をミトコンドリア ATP 産生効率を上げることにより改善させる  
(本研究のコンセプト)

本研究は ATP の新たな産生アッセイ系の開発も同時に行いつつ、ATP 産生制御メカニズムを明らかにし、これら疾患の治療薬の開発へつなげることを目的としています(右図)。



成果発表

Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, **Takashima S**.

Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Feb 3;112(5):1553-8. doi: 10.1073/pnas.1419767112.