

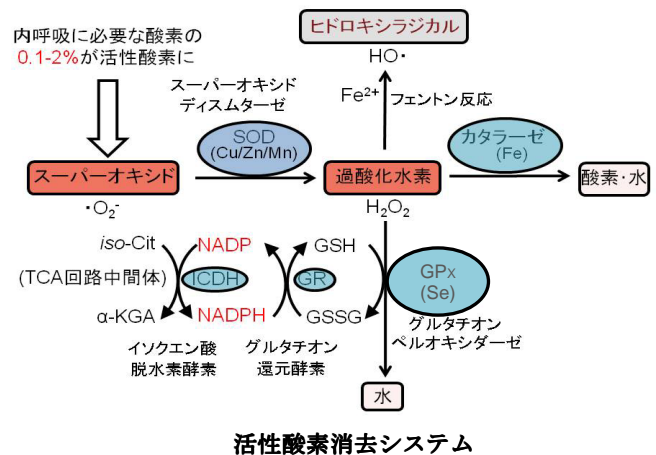
シーズのテーマ: 活性酸素を除去する酵素GPxの機能解析

【研究者】

氏名: 村田 幸作 (むらた こうさく)
 学部: 理工学部
 学科: 生命科学科
 職階: 特任教授
 連絡先: ※下段、お問い合わせ先をご参照ください。

【研究の概要】

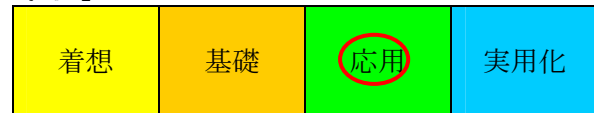
呼吸する酸素の 1~3%がミトコンドリア(Mt)で毒性の強い活性酸素に転換される。細胞は、活性酸素消去系酵素や抗酸化物質により活性酸素からの傷害を免れているが、その生成量が防御レベルを超えれば組織が傷害を受け、糖尿病、アルツハイマー、癌など様々な疾病、所謂「ミトコンドリア病」の原因となる。Mt には、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)、カタラーゼ(CAT)のような活性酸素消去酵素が存在する(図参照)。最初に生成する活性酸素:スーパーオキシドは、酵素 SOD によって過酸化水素 H₂O₂に転換され、生じた H₂O₂は、GPx や CAT によって酸素と水に分解される。鉄イオンなどが存在すると、H₂O₂はフェントン反応(Fe²⁺ + H₂O₂ → Fe³⁺ + ·OH + OH⁻)により、ヒドロキシラジカル(·OH)と云う極めて傷害性の強い活性酸素に転換される。スーパーオキシドは、SOD が存在していなくても、自身が反応して瞬時に H₂O₂に変化すると考えられている。従って、H₂O₂ 除去に関わる GPx が活性酸素除去の重要な機能を担う。GPx は活性酸素除去に NADP(H)を要求するが、その供給源が不明であったため、活性酸素除去の研究は停滞していた。本研究者は、ヒト Mt において NADP(H)供給に関わる酵素 NAD キナーゼ(C5orf33)を世界で初めて発見し、活性酸素消去系の解析に新たな方途を拓いた。これにより、糖尿病を含めた多くのミトコンドリア病の理解が可能になるものと想定される。



【研究の特長・従来技術との比較】

これまで、GPx の機能発現に必要な補酵素 NADP(H)の供給源が不明であったため、Mt における活性酸素消去系の理解が進んでいなかった。本研究で初めて Mt 局在の NAD キナーゼ(C5orf33)を発見し、NADP(H)の供給源を明らかにした。従って、この酵素を対象とした活性酸素消去系の研究は、糖尿病を始めとしたミトコンドリア病の発生機序の理解を一層進展させる独創性の高い内容となっている。

【研究の状況】



【課題、今後の方向性】

ヒト Mt 局在 NAD キナーゼである C5orf33 は、全身の臓器・組織に存在し、細胞質局在 NAD キナーゼである「ヒト NADK」よりも強く発現している。この事実は、C5orf33 の重要性を示唆している。しかし、C5orf33 の NAD に対する Km 値は nM レベルであり、その最大活性はヒト NADK の 1/5 程度である。そこで、C5orf33 の構造生命科学的解析により、本酵素の活性発現制御機構を明らかにし、GPx による活性酸素消去機能の強化を図る。

【用途・効果】

現在、日本の糖尿病患者数は 240 万人、世界の糖尿病患者数は 4 億人程度であり、今後も増加傾向にある。そのため、Mt における活性酸素消去機序の理解が喫緊の課題となっている。Mt における活性酸素の産生過剰が、糖尿病性血管合併症発現の重要な因子になっていることが明らかになっている現在、本研究の成果は、糖尿病の予防と「治療」に大きな貢献となる。

【関連資料・特許・文献・参考事項】

1. K.Ohashi, S.Kawai, M.Koshimizu, and K.Murata: NADPH regulates human NAD kinase, a NADP⁺-biosynthetic enzyme. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **355**, 57-64 (2011).
2. T. Ando, K. Ohashi, A. Ochiai, B. Mikami, S. Kawai, and K. Murata: Structural determinants of discrimination of NAD⁺ from NADH in yeast mitochondrial NADH kinase Pos5. *Journal of Biochemistry*, **286**(34):29984-29992 (2011).
3. Y.Nakamichi, A.Yoshioka, S.Kawai, and K.Murata: Conferring the ability to utilize inorganic polyphosphate on ATP-specific kinase. *Scientific Reports*, **3**, 2632;DOI:10.1038/srep02632(2013).
4. K.Ohashi, S.Kawai, and K.Murata: Identification and characterization of a human mitochondrial NAD kinase. *Nature Communications*, **4** December 2012. DOI:10.1038/ncomms2262 (2012).