

## ミトコンドリアにおける活性酸素消去機構とその医療への応用

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。

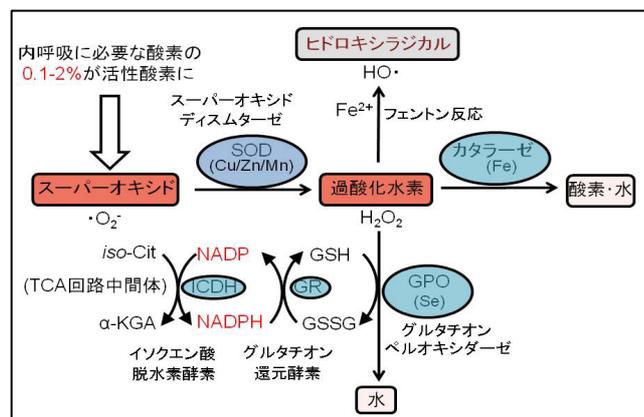


### 研究の概要

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(図参照)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。本研究では、活性酸素の一種である過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)の消去に関わるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPO)に重点を置いて解析し、本酵素の生理機能発現に必須な NADP(H)供給(図参照)に関わる酵素 NAD キナーゼ C5orf33 を世界で初めて特定した。これにより、Mt における活性酸素消去系の解析に新たな局面を拓いた。

#### 【課題、今後の方向性】

発見したヒト Mt 局在 NAD キナーゼ C5orf33 は、全身の臓器・組織に存在している。しかし、NAD に対する Km 値は nM レベルであり、その活性も著しく低い。本酵素の活性発現制御機構の解明が、今後の重要な課題である。



活性酸素消去システム

#### 【研究の特長・従来技術との比較】

**特長・効果** 本研究の最大の特徴は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の消去に関わる酵素 GPO の機能完遂に必要な補酵素 NADP(H)の供給源(酵素 NAD キナーゼ C5orf33)を世界で初めて発見したことにある。これに基づいたMtの機能解析は、それ故、極めて独創性の高いものであり、Mt における活性酸素消去系の理解を格段に進展させると共に、多くのミトコンドリア病の治療に新たな可能性と方向性を与えている。

#### 【用途・効果】

**利用・用途** 現在、日本の糖尿病患者数は 320 万人、世界の糖尿病患者数は 4 億人を超え、尚、増加傾向にある。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、本研究成果は、糖尿病の予防と治療に大きな貢献となる。現在、糖尿病の新規診断薬の開発を進めている。他方、細胞質局在性の NAD キナーゼ(C5orf33 とは異なる)の分子進化機構の解析により、反応に ATP 以外にポリリン酸(polyP)を利用する酵素の分子設計も可能にし、NADP の安価な大量生産法を確立した。本分子手法(逆進化手法)は、他の ATP 利用酵素にも適用可能であり、新たな物質生産技術になることも期待される。

#### 【関連資料・特許・文献・参考事項】

1. K.Ohashi, S.Kawai, M.Koshimizu & K.Murata: NADPH regulates human NAD kinase, a NADP<sup>+</sup>-biosynthetic enzyme. *Mol.Cell.Biochem.*, **355**, 57-64 (2011); 2. T.Ando, K.Ohashi, A.Ochiai, B.Mikami, S.Kawai & K.Murata: Structural determinants of discrimination of NAD<sup>+</sup> from NADH in yeast mitochondrial NADH kinase Pos5. *J.Biochem.*, **286**, 29984-29992 (2011); 3. Y.Nakamichi, A.Yoshioka, S.Kawai & K.Murata: Conferring the ability to utilize inorganic polyphosphate on ATP-specific kinase. *Sci.Rep.*, **3**, 2632;DOI:10.1038/srep02632(2013); 4. K.Ohashi, S.Kawai & K.Murata: Identification and characterization of a human mitochondrial NAD kinase. *Nat.Commun.*, 4 December 2012. DOI:10.1038/ncomms2262 (2012); 5. ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADP)の製造法(特許第4088251号); 6. 発明の名称:糖化ヘキサペプチドオキシダーゼとその利用(特願 2013-143277, 国際出願番号 PCT/JP2014/068011); 7. 発明の名称:糖化ヘモグロビンの測定方法(特願 2013-143276, 国際出願番号 PCT/JP2014/068010)