

提出日：平成 29 年 5 月 8 日

平成 28 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	カテコール-O-メチル転移酵素活性調節部位の解明		
研究代表者	氏名	飯島 洋	
	所属機関名・部局名	日本大学薬学部・生体機能化学研究室	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	鈴木 守		
<p>生体内のノルアドレナリンなどの重要な代謝酵素であるカテコール-O-メチル転移酵素(COMT)の活性は、腎機能障害の進行とともに低下することが知られている。透析患者において、透析導入時の血中ノルアドレナリンの濃度はその後の死亡率と強い相関があり、ノルアドレナリン代謝能力は腎機能障害と深い関係がある。生体において末梢循環のノルアドレナリン濃度は COMT と腎臓が分泌する renalase という二つの酵素で調節されている。腎機能障害時には renalase の分泌が低下するので、COMT だけが代謝を司ることになる。我々は COMT の活性が生成物阻害により調節されていることを見だし、さらにその生成物による阻害を解除する化合物（賦活化物質）を見出すことに成功した。化合物による COMT の賦活化機構を探るため、本酵素を大量に取得、精製し、化合物や生成物との相互作用を蛋白質結晶構造解析により解明することが目的である。</p> <p>H27 研究によりヒト COMT は、(実験濃度では) 単量体と二量体の遅い互換ないし平衡があるものと考えられた。H27 年はその分析に基づいて酵素実験を行うことで、酵素反応回転数が高い値で定常化でき、また賦活化物質の活性を再現性高く評価できるようになっている。ヒト COMT の望ましくないこの性質を回避して実験するため、ならび、賦活化化合物が実際に生体で機能するかを確かめるために必要な動物実験の妥当性を事前に検証するために、現在ラットの COMT の発現系を構築している。ラット COMT はヒト COMT に比べて Cys 残基数が少なく (4:7)、PDB においても結晶化実績が多い。本共同研究の主目的として、H28 はラット COMT の結晶化ならび賦活化物質との複合体の構造解析を目標とした。</p> <p>ラット COMT はヒト COMT の場合と同様に、S-adenosylhomocystein で阻害を受け、賦活化化合物で賦活化されることを確かめた。さらにヒト COMT よりも容易に結晶化ができることも判明し、この点では目論見通りであったが、賦活化化合物を加え (soaking) たのちは、結晶に X 線を照射すると結晶がすぐに崩壊してしまうことにより、複合体の構造解析には至らなかった。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp