

提出日：2019 年 5 月 17 日

平成 30 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- <i>O</i> -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	
	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>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-<i>O</i>-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。</p> <p>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を目的として共同研究を開始した。</p> <p>組換え COMT については、従来はヒトの酵素で結晶化を試みてきたが、良好な結晶を得ることには成功していない。H28 年度にラット COMT の発現系を構築し、H29 年度には化合物とのラット COMT との複合体の結晶化実験に本格的に着手した。本年度 (H30)、ラット酵素を用いた結晶化に成功し、賦活化物質との複合体結晶を目指しソーキング実験、ならびに、化合物共存下での結晶化実験を行った。ソーキングからは従来報告されている apo 体の domain swap dimer 類似の構造を持つ結晶が得られ、共結晶化実験でも化合物だけでは apo 体の構造(複合体ではない)が得られた。SAH と化合物が共存する場合、従来とは異なる配座構造が観測された。</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：令和元年 5 月 17 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