

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 11 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：藤枝 伸宇

所属機関名・部局名・職名：大阪公立大学・大学院農学研究科・教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

新規な銅タンパク質の構造研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖 源嗣（研究室名：蛋白質結晶学）

(5) 研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

チロシナーゼは、メラニン生合成の初発段階を担う代表的な酸化酵素であり、フェノール類の水酸化および L-ドーパの酸化反応を触媒する。活性中心には、それぞれ 3 つのヒスチジン残基によって支持された二核銅中心が存在し、二つの銅イオンは反強磁性的相互作用を示すことが知られている。チロシナーゼ活性を阻害することでメラニン生成を抑制できることから、本酵素は美白化粧品分野における重要な創薬・機能性素材ターゲットとして広く注目されている。そのため、チロシナーゼの酸素活性化機構および基質水酸化機構を分子レベルで理解することは、基礎・応用の両面から重要な研究課題となっている。これまでのモデル錯体研究では、フェノール水酸化反応における律速段階として、基質が銅中心へ配位した後に進行する芳香族求電子置換反応が提唱されている。我々はこの反応機構を構造生物学的に解明するため、活性制御ドメインを加水分解除去した活性型チロシナーゼを用い、L-チロシン、L-ドーパ、および分子状酸素との複合体結晶構造解析を共同研究として継続的に進めてきた。さらに、一昨年度から昨年度にかけては、反応中間状態の捕捉を目的として L-フルオロチロシン複合体の高分解能結晶構造解析に取り組んだ。

本年度は、別系統の銅含有酵素においても、活性中心銅イオンが複数の配置状態を取りうることを見出した。これらの知見は、従来静的に捉えられてきた金属活性中心が、実際には動的・可塑的な構造変化を伴いながら反応を制御している可能性を示すものである。現在は、こうした金属イオンの分子内遷移と触媒機構との関連を厳密に明らかにするため、原子分解能レベルでの結晶構造解析および反応中間体捕捉実験を進めている。