

神経細胞死に関与する活性酸素発生源の解明と構造生物学的手法を駆使した阻害剤創成

代表機関：九州大学大学院医学研究院
代表研究者：住本英樹

背景

- アルツハイマー病やパーキンソン病などの「神経変性疾患」は、神経細胞が徐々に死滅することで発症する
- そのメカニズムは十分に解明されておらず、確実な治療法はほとんどない
- 急速な高齢化が進む中、根本的な治療法の確立が望まれている

成果

- 神経細胞死に関与する Nox2 の重要な部位の立体構造を解明
- Nox2 の活性化に必要なタンパク質の領域を特定。今後の治療薬開発のターゲットに

神経細胞の死滅は、活性酸素によって引き起こされます。私たちは、神経細胞で活性酸素が生成されるしくみを立体構造の視点から探っています。

活性酸素を生成するのは、NADPHオキシダーゼ (Nox) という酵素です。ヒトの場合、NoxはNox1~Nox5という5種類があり、神経細胞ではNox1、Nox2、Nox4などがはたらいています。Noxは細胞膜に埋まるような状態で存在しており、細胞内のNADPHという物質から電子を受け取り、その電子を細胞の内側から表面側へと運んで活性酸素を発生させると考えられています。

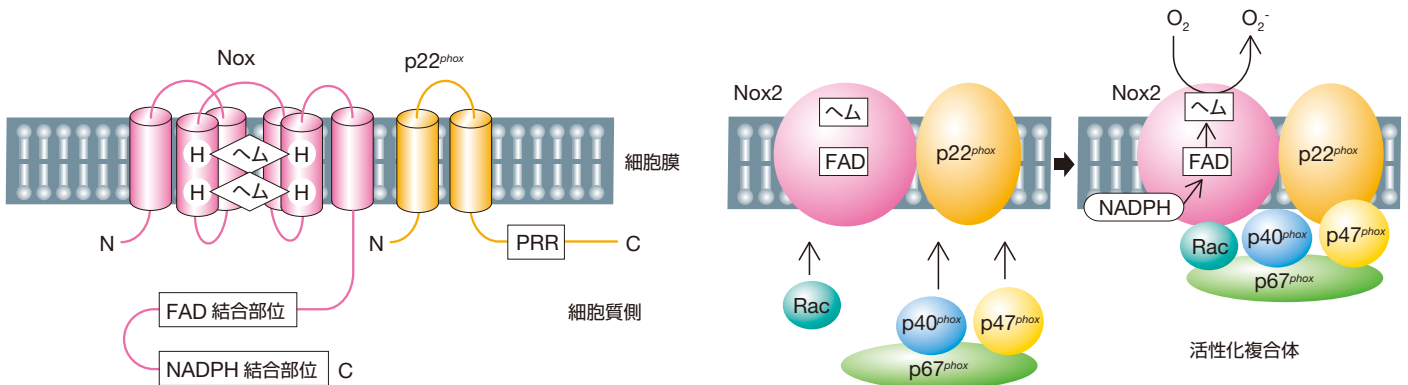
私たちはまず、Nox2の構造解析に取り組み、NADPHがNox2に結合する部位の立体構造を明らかにしました。Nox本体の立体構造としては世界で最初の成果です。そして、この構造情報をもとに、NADPHの結合に重要なアミノ酸残基を同定し、NoxとNADPHとの結合様式を明らかにしました。また、膜タンパク質であるNoxは高難度タンパク質の1つですが、哺乳類細胞において従来法より100倍近くの効率で、全長型のNoxを大量生成することに成功しました。

一方、Noxはそのままでは不活性な状態で、活性酸素を生成しません。いくつかの

タンパク質が協調してNoxにはたらきかけることで、Noxは活性化されて活性酸素をつくるようになります。これらの分子のはたらきを阻害し、活性酸素の生成を防ぐ物質が、神経変性疾患の治療薬として期待されます。

Nox2では、p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox}、Racというタンパク質が協調してはたらきます。しかし、これらのタンパク質がNox2にどのように作用するかについてはほとんどわかっていません。今回、詳しく解析した結果、Nox2の活性化には、p47^{phox}とp67^{phox}の一部が重要であることがわかりました。現在、p47^{phox}とp67^{phox}の相互作用に注目して、阻害剤開発に向けた研究を進めています。

また、Nox1~Nox4は、図のようにp22^{phox}というタンパク質と複合体を形成しており、p22^{phox}もNoxの活性化に必要であることが知られています。将来の阻害剤創成を視野に入れて、この複合体が形成されるしくみについても調べています。



Noxは膜に埋まるように存在する膜貫通型タンパク質で、p22^{phox}と複合体を形成している（左）。右はNox2の活性化機構。Rac、p40^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox}との相互作用によって活性酸素であるO₂⁻が生成される。p40^{phox}の構造は解析済みであり、本プログラムでは、NADPH結合部位の立体構造を決定し、Nox2の活性化に重要なp47^{phox}とp67^{phox}の領域を特定した。
図版提供：住本英樹