

# 創薬に繋がる

## V-ATPase の構造、機能の解明

(新課題名) 創薬に繋がる輸送体膜蛋白質の構造、機能の解明

代表機関：京都大学大学院医学研究科

代表研究者：岩田 想

### 背景

- 細胞は細胞内環境を維持するために、さまざまな物質を取り込む
- そのための輸送体が細胞膜にある
- このうち、細胞内外の pH を調整する V-ATPase は、骨粗鬆症やがん細胞の増殖・転移に関与

### 成果

- V-ATPase の中核部分の立体構造と機能を解明
- 創薬につなげるため、V-ATPase のはたらきを阻害する物質を探索中

生物をつくる細胞は、細胞膜によって内と外に隔てられています。ですから、生命維持のために必要なさまざまな物質は、細胞膜にある専用の「輸送体」などによって中に運び込まれます。

V-ATPaseは、ヒトの破骨細胞やがん細胞などの生体膜にある輸送体の1つで、プロトン (H<sup>+</sup>) を追い出して生体膜内外の pH を調整します。図のように多数のタンパク質からなり、膜の外にあるV<sub>1</sub>と膜の内部にあるV<sub>0</sub>に分かれています。V<sub>1</sub>部分がATPからエネルギーを取り出し、このエネルギーを使ってV<sub>0</sub>のローターリング

が回転することで、プロトンが追い出されます。この輸送体は、骨粗鬆症やがん細胞の増殖・転移に関与しており、構造と機能を解析することはこれらの病気の新しい治療法につながると期待しています。

私たちは、細菌のように核をもたない原核生物にもV-ATPaseがあることを発見し、ヒトのV-ATPaseのモデルとして研究しています。好熱菌のV<sub>1</sub>のA<sub>3</sub>B<sub>3</sub>複合体のX線結晶構造を明らかにし、機能面では、ATP1分子で4個のプロトンが輸送されることを突き止めました。ナトリウムイオンやリチウムイオンを輸送する腸内連鎖球菌

のV-ATPaseについては、2005年にナトリウムイオンとローターリングが結合した構造を明らかにしましたが、本課題ではリチウムイオンと結合した構造を明らかにし、イオン輸送のメカニズムの理解を進めました。ヒトのV-ATPaseについても、構造解析に向けてタンパク質の合成と結晶化を進めています。

その一方で、骨粗鬆症やがんの治療薬のリード化合物創出を目指して、V-ATPaseのはたらきを阻害する物質を探索しています。既存の候補化合物の構造を変えて作用を強くする、上で得た構造をもとにコンピューターを使って探す、本プログラムの「制御C1」グループと共同でライブラリーをスクリーニングする、などの戦略で取り組んでいます。

また、平成22年度からは、V-ATPase以外の輸送体も対象に加え、構造と機能の解明を進めています。

