

提出日：平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 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		
研究代表者	氏名	齊藤貴士
	所属機関名・部局名	北海道大学大学院薬学研究院
	職名	特任准教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員
	<input type="radio"/>	国際共同研究課題
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 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		長谷俊治
<p>マラリアパラサイトは原生動物であるが植物由来のプラスチドであるアピコプラストを持ち、これが生育に必須であることが報告されている。アピコプラストは比較的最近になって見つかっており、植物由来のため人における副作用の問題も回避できる薬剤ターゲットとして大変注目されているが、ターゲットの代謝系なども明らかでなく創薬に至っている物はない。申請者はマラリアパラサイトのゲノム中に見つかった植物プラスチドの還元力供給系であるフェレドキシン(Fd)と NADP⁺酸化還元酵素 (FNR) のホモログを大量発現させてこれらのタンパク質間の電子伝達のカイネティクスや NMR スペクトル解析による相互作用解析を所内担当教員らと協力し行ってきた。本申請では電子伝達系を中心にマラリア原虫アピコプラスト内で形成されるタンパク質間相互作用について、X 線結晶構造解析、NMR スペクトル解析、そして等温滴定型カロリメーター(ITC)解析を組み合わせ、そのメカニズムの詳細を解明することを目的とした。</p> <p>X 結晶構造解析の研究では、アピコプラスト内へ輸送する膜透過因子のタンパク質の 1 つである Tic22 について結晶化スクリーニングを行い、結晶化に成功した。得られた結晶について放射光施設において X 線結晶構造解析を行ったが、高分解能での反射は得られず構造決定には至らなかった。</p> <p>¹⁵N ラベル Tic22 タンパク質を作成し、NMR 滴定実験を行った結果そこで Fd を変性させたポリペプチドを滴定したところいくつかのシグナルで大きな化学シフト変化が観察された。すなわち Tic22 はアピコプラストへの移行シグナル配列ではなくタンパク質前駆体の本体を認識していることが示された。</p> <p>マラリア原虫の Fd と FNR の相互作用について ITC による熱力学的パラメータの算出を行った。この結果、この相互作用がエントロピー駆動型であることが明らかとなった。この結果を植物型の Fd と FNR との ITC 測定結果と比較し、詳細なメカニズムの違いについて今後検討していく。</p> <p>これらの研究成果は今後、ヒトへの副作用のない抗マラリア薬の開発に対し重要な知見を提供できると期待される。</p>		