

(様式 1-1)

提出日：2023 年 5 月 9 日

2022 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、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 飯島 洋

所属機関名・部局名・職名： 日本大学薬学部・薬学研究所・上席研究員

(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下さい。)

カテコール-O-メチル転移酵素活性調節部位の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 鈴木 守 (研究室名：超分子構造解析学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

***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1ページ以内で記載。**

生体内の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-O-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。生体において末梢循環のノルアドレナリン濃度は COMT で調節されている。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いだし、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)を見い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。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、2016 年度に ratCOMT も検討に加えるようになり、2018 年に良好な結晶を得ることに成功した。2019 年度には化合物存在下での結晶化にも成功したが、残念なことに COMT の構造変化しか検出されていない。2020 年度には阻害剤ニテカボンやオピカンの複合体構造解析に成功した。2021 年度は PEG400 に化合物を溶解することで複合体形成時に計算上の化合物濃度を上げた結晶化実験に挑戦した。賦活化化合物の存在下に得た COMT/SAM 複合体の立体構造は、賦活化化合物の存在しない場合に得られる立体構造と異なっていることが分かった。2021 年度末 (2022.3.31) をもって定年退職となり、2022 年度前半は研究環境の再構築となり、実験的な進捗は無かったが、オピカボンとの複合体構造について大阪大学大学院薬学研究科量子生命情報薬学福澤薫教授との共同研究で、相互作用を精密に検討した。現在投稿中である。