

# 髄膜炎菌の感染増殖に必須の酵素：一酸化窒素還元酵素

～ 構造、機能とその阻害 ～

生命科学研究科 生命科学専攻

ふくもと こうき  
◎M2 福本 幸起、

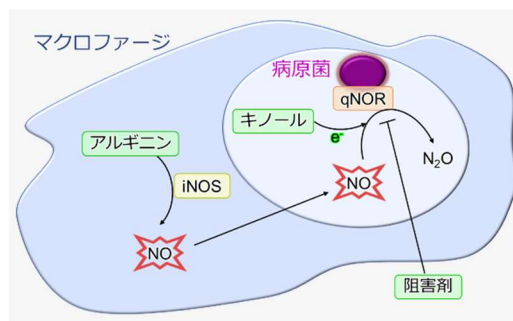
Chai C. Gopalasingam、  
とうしゃ たけひこ むらもと かずまさ しろ よしつぐ  
當舎 武彦、村本 和優、城 宜嗣

## キーワード

髄膜炎菌、一酸化窒素還元酵素、クライオ電子顕微鏡、活性阻害

## 研究概要

病原菌がヒトの体内に侵入すると、ヒトの体内では免疫系が機能し病原菌を排除しようとします。その第一段階として働くのがマクロファージです。マクロファージは病原菌を内部に取り込み、一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の働きによりラジカル分子である一酸化窒素 (NO) を産生し、これを用いて病原菌を撃退しようとします。これに対し、ある種の病原菌は膜タンパク質であるキノール依存性一酸化窒素還元酵素 (qNOR) を持っており、生体膜中のキノール分子から供与される電子を用いて NO を還元・無毒化し、ヒト体内での生存を図ります。このように qNOR は免疫系の働きを無力化に寄与しており、病原菌が宿主中で生存するために必要なタンパク質として働いています。



病原菌の対免疫機能。

qNORはマクロファージが産生したNOをキノールから供与される電子を用いてN<sub>2</sub>Oに還元・無毒化する。

本研究では髄膜炎菌の qNOR を研究対象とし、qNOR が NO を還元する反応を触媒する機能を、その分子構造から理解することを目的として研究を行っています。特に NO 還元反応の電子供与体となるキノール分子がどのように電子を供与しているかに着目し実験を行いました。

実験には大腸菌発現系により発現し、可溶化・単離精製した髄膜炎菌由来の qNOR を使用しました。様々なキノール分子の中で、どのような分子が qNOR のキノール結合部位に結合出来るかを調べるために、種々のキノール分子存在下での qNOR の NO 還元活性を測定しました。その際、キノール分子による電子供与を阻害する分子についても、その結合部位がキノール結合部位であるかどうかを調べました。

これらの測定結果に基づき、キノール結合部位に結合するキノール分子と qNOR の結合構造を得ることを目指して構造解析を進めています。構造解析の手法としてはクライオ電子顕微鏡による単粒子画像解析を用いており、現在までに qNOR 単体での構造情報を得ました。今後はキノール結合構造を得るために qNOR とキノール分子を作用させた状態での試料作製の条件検討を行っていく予定です。

## アピールポイント

qNOR は病原菌が宿主中で生存するために必要なタンパク質であり、これらの基礎研究は薬学的な貢献への可能性を秘めています。原子レベルでの分子構造は阻害薬となるような低分子探索のためのシミュレーションへと応用でき、活性阻害などの分子機能解析もまた、病原菌の抗菌薬の探索に寄与します。また、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析は近年膜タンパク質の構造解析手法として大きく発展している手法であり、この手法による qNOR の構造解析法の確立は、薬剤標的となる他の膜タンパク質の構造解析への一助になり得ます。