

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20117002

研究課題名（和文） 活性酸素シグナル生成系の制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism for systems generating reactive-oxygen signals

研究代表者

住本 英樹 (SUMIMOTO HIDEKI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：30179303

研究分野：生化学・分子生物学

科研費の分科・細目：医化学一般

キーワード：活性酸素、蛋白質、シグナル伝達、酵素、NADPH オキシダーゼ

1. 研究計画の概要

活性酸素生成酵素 NADPH オキシダーゼ (Nox) は、活性酸素シグナルの形成において重要な役割を果たすと考えられている。本研究は、Nox ファミリー (Nox1～Nox5) の活性化制御機構の時間的空間的な全体像を解明するものである。特に、「Nox 活性化タンパク質の作用機構」に関する研究をさらに押し進めるとともに、「Nox 活性化タンパク質の結合により Nox に何が起こり、電子伝達がどのようになされ、活性酸素生成に至るのか」また「Nox が細胞内のどこに局在するのか、その局在はどのように変化するのか」という問題に焦点をあてる。

2. 研究の進捗状況

平成 22 年度までの本計画研究により、私達は、Nox の N 末側に膜貫通領域が p22^{phox} とヘテロダイマー形成に必要であること、一方、C 末側細胞質ドメインは NADPH 結合部位として働くとともに Nox 活性化タンパク質による制御型（活性制御タンパク質により調節されるか否か、されるならどの種類の活性制御タンパク質により調節されるのか）の決定を担うことを示した。また、Nox2 内で電子伝達に重要なアミノ酸残基を同定するとともに、C 末側細胞質 NADPH 結合部位の 3 次構造を X 線結晶解析により解明した。さらに、Nox2 活性化タンパク質である p47^{phox} および p67^{phox} の分子内において、Nox2 に直接相互作用して活性化する領域の同定に成功するとともに、Nox1～Nox3 の活性化における低分子量 G タンパク質 Rac の作用機構を明らかにした。また、ヒト好中球 (Nox2 のみを豊富にもつ) の食作用時において、Nox2 活性化に重要な膜リン脂質

の動態を測定する方法を確立し、その経時変化の分子メカニズムを示すとともに、p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox} および Rac のファゴソーム膜への移行に必要な分子間相互作用の詳細を明らかにした。さらに、Nox1～Nox5 の細胞膜への局在を決定する因子を同定した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。上記 2 のように、当初の研究計画以上の成果が既に上がっている。例えば、Nox1～Nox5 の細胞膜への局在を決定する因子を同定は、研究計画を作成した時点では、予想もできなかった成果である。

4. 今後の研究の推進方策

当初の計画以上に進展しているので、このままのペースで研究を推進する予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Takemoto, D., Kamakura, S., Saikia, S., Becker, Y., Wrenn, R., Tanaka, A., Sumimoto, H., and Scott, B.: Polarity proteins Bem1 and Cdc24 are components of the filamentous fungal NADPH oxidase complex.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 2861–2866, 2011. (査読有)

2. Maehara, Y., Miyano, K., Yuzawa, S., Akimoto, R., Takeya, R., and Sumimoto, H.: A Conserved Region between the TPR and

Activation Domains of p67^{phox} Participates in Activation of the Phagocyte NADPH Oxidase. J.Biol. Chem. 41, 31435-31445, 2010. (査読有)

3. Taura, M., Miyano, K., Minakami, R., Kamakura, S., Takeya, R., Sumimoto, H.: A region N-terminal to the tandem SH3 domain of p47^{phox} plays a crucial role in activation of the phagocyte NADPH oxidase. Biochem J. 419, 329- 338, 2009. (査読有)

4. Takeya, R., Taniguchi, K., Narumiya, S., Sumimoto, H.: The mammalian formin FHOD1 is activated through phosphorylation by ROCK and mediates thrombin-induced stress fibre formation in endothelial cells. EMBO J. 27, 618- 628, 2008. (査読有)

5. Sumimoto, H. Structure, regulation, and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species. FEBS J, 75, 3249-3277, 2008. (査読有)

[学会発表] (計 30 件)

1. Sumimoto, H. [invited speaker]
Interaction of Nox-family oxidases with p22^{phox} and soluble regulatory proteins.
Gordon Research Conference (Nox Family NADPH Oxidases)
6/6- 6/11, 2010. Les Diablerets, the Switzerland

2. 宮野 佳, 住本 英樹. (招待講演)
生体防御に重要な活性酸素生成酵素 NADPH オキシダーゼの活性化機構.
第 21 回日本生体防御学会学術総会.
7/22- 7/24, 2010. 仙台.

3. 住本英樹. (招待講演)
シンポジウム「外科侵襲下の酸素の役割」
外敵侵入に備える NADPH オキシダーゼ.
日本外科代謝栄養学会 第 46 回学術集会.
7/9-7/10, 2009. 東京.

4. 住本 英樹.
特別講演「感染制御に重要な活性酸素生成型 NADPH オキシダーゼ (Nox) の調節機構」.
第 61 回日本細菌学会九州支部総会/第 45 回日本ウイルス学会九州支部総会.
10/3-10/4, 2008. 熊本.

5. 住本 英樹.
特別講演「活性酸素生成酵素 Nox の調節機構」.
第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会.
6/19-6/20, 2008. 京都.

[図書] (計 3 件)

1. Sumimoto, H., Minakami, R., and Miyano, K. S. Karger AG
In Free Radical Biology in Digestive Diseases: Frontiers of Gastrointestinal Research Vol. 29, 2011. 176ページ.

2. 住本 英樹.
朝倉書店.
炎症・再生医学事典. 2009. 584 ページ.

3. 住本 英樹, 前原 優一, 宮野 佳.
診断と治療社.
酸化ストレスの医学. 2008. 384 ページ.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)