

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05458

研究課題名(和文) エポキシシクロヘキサンジオン類によるADP/ATP輸送体の凝集メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanism of aggregation of ADP/ATP carrier induced by epoxycyclohexenedione (ECHD)-type inhibitor

研究代表者

村井 正俊 (Murai, Masatoshi)

京都大学・農学研究科・准教授

研究者番号：80543925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアADP/ATP輸送体(AAC)は、ミトコンドリア内膜上でADPとATPの交換輸送を行う分子質量約30 kDaの膜輸送体であり、マトリックス側で生産されたATPを細胞質へ供給する細胞のエネルギー代謝の要となる膜輸送体である。申請者は、所属研究室が保有する化合物ライブラリーからAACに対する新規阻害剤の探索を行った結果、既知のAAC阻害剤であるBKA類やCATR類と分子骨格の異なるエポキシシクロヘキサンジオン類(ECHD類)がAACの新規阻害剤であることを見出した。本化合物はAAC表面のシステイン残基に対して共有結合を形成し、AACの顕著な凝集を誘導することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアADP/ATP輸送体(AAC)は、ミトコンドリア内膜上でADPとATPの交換輸送を行う分子質量約30 kDaの膜輸送体である。AACは細胞のエネルギー代謝の要となる膜輸送体であるため、本輸送体の特異的阻害剤に関する研究は、エネルギー代謝を制御する新規な薬剤の開発研究に資するところが大きい。申請者は、既知のAAC阻害剤であるBKA類やCATR類と分子骨格の異なるエポキシシクロヘキサンジオン類(ECHD類)がAACの新規な阻害剤であることを見出した。本化合物は、細胞のエネルギー代謝を標的とする新たな医薬シーズとしての可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：We found epoxycyclohexenedione (ECHD)-type compounds as unique inhibitors of the bovine heart mitochondrial ADP/ATP carrier (AAC). Proteomic analyses of ECHD-bound AAC as well as biochemical characterization using different SH reagents showed that ECHDs inhibit the function of AAC by covalently binding primarily to Cys57 and secondarily to Cys160. Interestingly, AAC remarkably aggregated in SMPs upon being incubated with high concentrations of ECHDs for a long period of time. ECHDs are the first chemicals, to the best of our knowledge, to induce prominent structural alteration in AAC without forming intermolecular S-S linkages. When all solvent accessible cysteines (Cys57, Cys160, and Cys257) were previously modified by N-ethylmaleimide, the aggregation of AAC was completely suppressed. In contrast, when Cys57 or Cys160 is selectively modified by a SH reagent, the covalent binding of ECHDs to a residual free residue of the two cysteines is sufficient to induce aggregation.

研究分野：農芸化学・生物有機化学

キーワード：ミトコンドリア ADP/ATP輸送体 ECHD類 ケミカルバイオロジー

## 1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリア ADP/ATP 輸送体(AAC)は、ミトコンドリア内膜上で ADP と ATP の交換輸送を行う分子質量約 30 kDa の膜輸送体であり、マトリックス側で生産された ATP を細胞質へ供給する役割を担っている (図 1A)。AAC は細胞のエネルギー代謝の要となる膜輸送体であるため、AAC の特異的阻害剤に関する研究は、エネルギー代謝を制御する新規な薬剤の開発研究に資するところが大きい。しかし、これまでに多数の特異的阻害剤が見出され、殺虫・殺菌剤などの標的分子としての地位が確立されている呼吸鎖電子伝達酵素とは対照的に、AAC に特異的に作用する阻害剤として報告されているのはカルボキシアトラクトシド類(CATR)とボンクレキニン酸類 (BKA) の 2 種類だけである (図 1B)。また、AAC に関する構造生物学的な情報は限られており、創薬標的としての知見はおろか、AAC の構造変化や機能に関する基礎的な知見も不足しているのが現状である。

## 2. 研究の目的

ウシ心筋ミトコンドリアから調製した亜ミトコンドリア粒子 (submitochondrial particles, SMPs) による  $[^{14}\text{C}]$ ADP の取込みを指標として、所属研究室が保有する化合物ライブラリーから AAC に対する新規阻害剤の探索を行った。その結果、既知の AAC 阻害剤である BKA 類や CATR 類と分子骨格の異なる AMM-59 のようなエポキシクロヘキセンジオン類 (ECHD 類、図 1B) が  $[^{14}\text{C}]$ ADP の取り込みを阻害することを見出した。本研究では、AAC を標的とする新規阻害剤分子である ECHD 類の作用機構研究を通じて AAC の構造と機能に関する新たな知見を得ることを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、新規 ECHD を鋳型としたプローブ分子 (AMM-120) をケミカルツールとして、タンパク質化学解析を中心として、ウシ心筋 AAC に対する ECHD の作用機構をアミノ酸レベルで解析、考察した。

## 4. 研究成果

### 1. 新規 AAC 阻害剤 ECHD 類は AAC と直接的に相互作用する

有機金属試薬である phenylarsine oxide (PAO) は、AAC 表面上のシステイン残基 (SH 基) と安定な複合体を形成するため、PAO を固定化したアガロースレジンを用いることで、可溶化したウシ心筋 SMPs から AAC を捕捉できることが知られている。この PAO レジンによる AAC の特異的な補足が、AMM-59 によって顕著に阻害されたことから、ECHD 類による  $[^{14}\text{C}]$ ADP の取り込み阻害は、ECHD 類と AAC との直接的な相互作用に起因することが強く示唆された。

### 2. ECHD 誘導体の合成とウシ心筋 AAC の化学修飾

ECHD 類はエポキシ基と  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル基の 2 箇所の求電子性反応点を持つため、AAC の阻害には求核性アミノ酸残基との共有結合形成が関わっている可能性がある。この作業仮説を検証するため、アルキル側鎖にクリックケミストリーの足場となる末端アルキンを持つ ECHD 誘導体 (AMM-120, 図 1B) を合成した。ウシ心筋 SMPs を AMM-120 存在下でインキュベートし、蛍光発色団を有する 2 次タグ(TAMRA-N<sub>3</sub>)をクリックケミストリーにより導入したところ、AAC の分子質量に相当する約 30 kDa のタンパク質に単一の蛍光バンドが観察され、その蛍光強度は濃度依存的に上昇した (図 2A)。

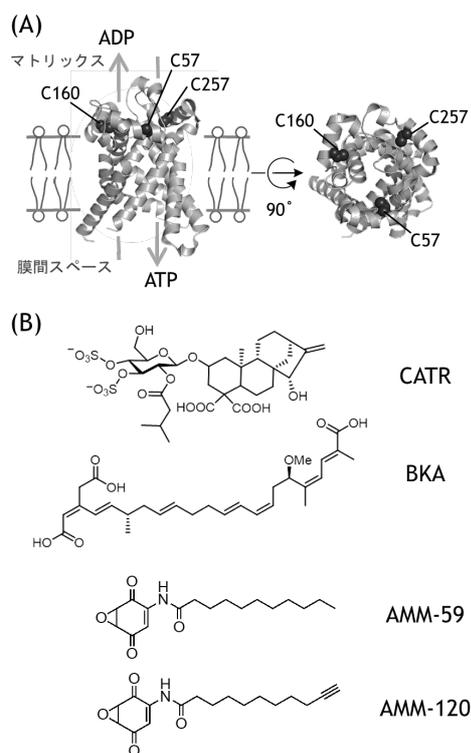


図 1. (A) ウシ心筋ミトコンドリア AAC の側面およびマトリックス側からの立体構造。システイン残基を space-filling モデルで示した。(B) BKA, CATR および ECHD 類 (AMM-59, AMM-120) の化学構造。

続いて、過剰量の AMM-59 存在下で SMPs の化学修飾を行った。本実験は、高濃度の AMM-59 存在下で AAC に対する化学修飾が消失することを期待しての拮抗試験であったが、興味深いことに、AAC の顕著な凝集が観察された (図 2A)。こうした凝集誘導効果は、BKA 類や CATR 類では認められず、極めてユニークな現象である (詳細は 4 節に記載)。

### 3. AAC における ECHD 類の結合部位の同定

AAC における ECHD 類の修飾部位をアミノ酸残基レベルで同定することを試みた。哺乳類 AAC では、マトリックス側に露出した 3 つのシステイン (Cys57, Cys160, Cys257) が広く保存されている (図 1A)。近年、ミトコンドリアタンパク質のシステイン残基は内在的な化学修飾の標的となることが報告されているため、「AAC 表面上のシステイン残基が ECHD 類による化学修飾の標的ではないか」と予想し、種々のシステイン修飾剤やペプチド化学分析を駆使して修飾部位の同定を進めた。

システイン修飾剤である *N*-エチルマレイミド (NEM) でウシ心筋 AAC を処理すると、短時間のインキュベーションでは Cys57 のみ、長時間のインキュベーションでは 3 つのシステイン全てが修飾を受けることがわかっている。AAC 表面上の 3 つのシステイン残基のうち、Cys57 を選択的に修飾した AAC サンプルに対して AMM-120 を処理したところ、AMM-120 による化学修飾が顕著に抑制された (図 2B)。

一方、ウシ心筋 SMPs をクロスリンク試薬である銅(II)-*O*-フェナントロリン (Cu(OP)<sub>2</sub>) で処理すると、AAC 単量体の Cys57 同士が分子間ジスルフィド結合によって繋がった二量体を形成することが報告されている。AMM-59 存在下では、濃度依存的に二量体の形成量が減少し、興味深いことに、さらに高濃度条件下では未修飾のシステイン残基 2 つによるジスルフィド結合を介した三量体形成が観察された (図 2C)。この結果は、Cys57 が ECHD 類による化学修飾を受けたことで、Cys57 を介した AAC の二量体形成が抑制されたことを示唆している。

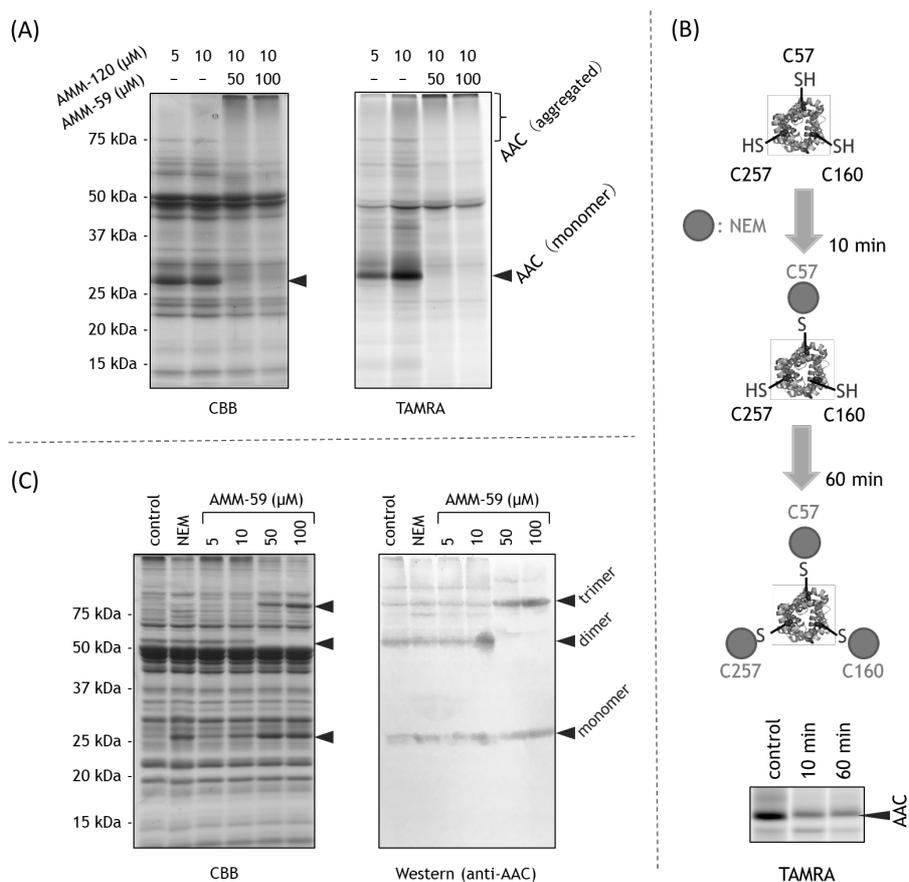


図 2. (A) AMM-120 によるウシ心筋 SMPs の化学修飾. SMPs を所定濃度の AMM-120 とインキュベーションした後、蛍光発色団 (TAMRA-N<sub>3</sub>) を導入し、SDS-PAGE でタンパク質を分離した. (B) システイン修飾試薬 NEM を用いた ECHD 類の修飾部位の解析. (C) ECHD 類によるシステイン修飾が、AAC 二量体形成に与える影響.

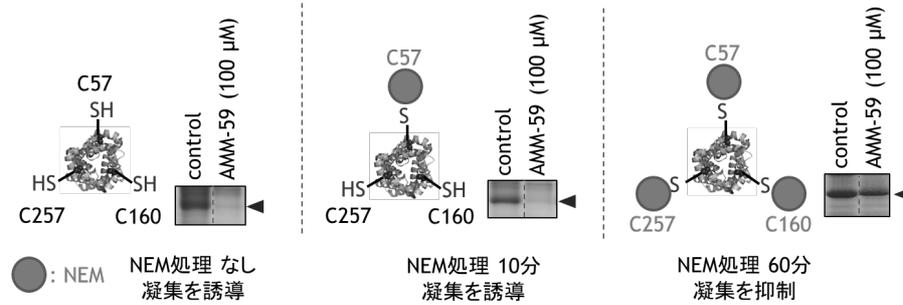


図 3. AMM-59 によるシステインの特異的化學修飾と AAC 凝集誘導の關連性.

上記のシステイン修飾試薬による実験結果を裏付けるため、AMM-120 により蛍光発色団を導入した AAC を単離し、CNBr あるいは Lys-C による限定消化を行った。これらの処理によって新たに生成した蛍光ペプチドの Tricine-SDS-PAGE のパターンは、AMM-120 による化學修飾が Cys57 に入った場合に期待されるパターンを示した。以上の結果から、Cys57 が ECHD 類による主たる修飾部位であると結論した。

#### 4. ECHD 類による AAC 凝集誘導の分子メカニズムの解明

2 節で述べた高濃度の ECHD 類による AAC 凝集誘導のメカニズムを解明するため、AAC 表面上に存在する 3 つのシステイン残基全てを NEM 修飾したところ、ECHD 類による AAC の凝集誘導は完全に抑制された (図 3)。一方、Cys57 のみを NEM 修飾した場合は、依然として凝集誘導が観察されたことから、残り 2 つのシステイン残基 (Cys160 と Cys257) が ECHD 類と共有結合を形成し、これが AAC 凝集反応の“トリガー”となることが示唆された (図 3)。また、還元条件下あるいはラジカル消去剤の存在下においても同様の凝集現象が誘導されたことから、この凝集は多くのタンパク質で観察される凝集の原因である S-S 結合やラジカル重合といったメカニズムで誘導されるものではないことがわかった。

ECHD 類と同じく求電子性反応基を持つ高度不飽和脂肪酸の過酸化分解物である 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) は、AAC と共有結合を形成することが知られている。4-HNE のウシ心筋 AAC に対する効果を ECHD 類と比較したところ、4-HNE もシステイン残基を選択的に修飾することがわかったが、高濃度の 4-HNE を作用させても AAC の凝集誘導はおろか、AAC による [<sup>14</sup>C]ADP 輸送活性の阻害効果も観察されなかった。従って、AAC のシステイン残基の化學修飾によるヌクレオチド輸送の阻害や凝集誘導効果は、求電子性の疎水性分子に共通して見られる現象ではなく、ECHD 類に特徴的な現象であることが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Masuya Takahiro, Sano Yuki, Tanaka Hinako, Butler Nicole L., Ito Takeshi, Tosaki Tatsuhiko, Morgan Joel E., Murai Masatoshi, Barquera Blanca, Miyoshi Hideto	4. 巻 295
2. 論文標題 Inhibitors of a Na <sup>+</sup> -pumping NADH-ubiquinone oxidoreductase play multiple roles to block enzyme function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12739 ~ 12754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.ra120.014229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsuji Atsuhito, Akao Takumi, Masuya Takahiro, Murai Masatoshi, Miyoshi Hideto	4. 巻 295
2. 論文標題 IACS-010759, a potent inhibitor of glycolysis-deficient hypoxic tumor cells, inhibits mitochondrial respiratory complex I through a unique mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7481 ~ 7491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Murai Masatoshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Exploring the binding pocket of quinone/inhibitors in mitochondrial respiratory complex I by chemical biology approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1322 ~ 1331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1747974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masuya Takahiro, Sano Yuki, Tanaka Hinako, Butler Nicole L., Ito Takeshi, Tosaki Tatsuhiko, Morgan Joel E., Murai Masatoshi, Barquera Blanca, Miyoshi Hideto	4. 巻 295
2. 論文標題 Inhibitors of a Na <sup>+</sup> -pumping NADH-ubiquinone oxidoreductase play multiple roles to block enzyme function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12739 ~ 12754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.ra120.014229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuji Atsuhito, Akao Takumi, Masuya Takahiro, Murai Masatoshi, Miyoshi Hideto	4. 巻 295
2. 論文標題 IACS-010759, a potent inhibitor of glycolysis-deficient hypoxic tumor cells, inhibits mitochondrial respiratory complex I through a unique mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7481 ~ 7491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murai Masatoshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Exploring the binding pocket of quinone/inhibitors in mitochondrial respiratory complex I by chemical biology approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1322 ~ 1331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1747974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Banba, A., Tsuji, A., Kimura, H., Murai, M. and Miyoshi, H	4. 巻 294
2. 論文標題 Defining the mechanism of action of S1QELs, specific suppressors of superoxide production in the quinone-reaction site in mitochondrial complex I	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6550-6561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 6. Maynard, A., Butler, N. L., Ito, T., da Silva, A. J., Murai, M., Chen, T., Koffas, M. A. G., Miyoshi, H., and Barquera, B.	4. 巻 201
2. 論文標題 The antibiotic korormicin A kills bacteria by producing reactive oxygen species,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bacteriology	6. 最初と最後の頁 e00718-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JB.00718-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakai, K., Unten, Y., Iwatsuki, M., Matsuo, H., Fukasawa, W., Hirose, T., Chinen, T., Nonaka, K., Nakashima, T., Sunazuka, T., Usui, T., Murai, M., Miyoshi, H., Asami, Y., Omura, S., and Shiomi, K.	4. 巻 72
2. 論文標題 Fusaramin, an antimitochondrial compound produced by <i>Fusarium</i> sp., discovered using multidrug-sensitive <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 645-652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0197-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai, M. and Miyoshi, H	4. 巻 9
2. 論文標題 Photoaffinity labeling of respiratory complex I in bovine heart submitochondrial particles by photoreactive [125I]amilorides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio-Protocol	6. 最初と最後の頁 e3349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uno, S., Masuya, T., Shinzawa-Itoh, K., Lasham, J., Haapanen, O., Shiba, T., Inaoka, D. K., Sharma, V., Murai, M., and Miyoshi, H.	4. 巻 295
2. 論文標題 Oversized ubiquinones as molecular probes for structural dynamics of the ubiquinone reaction site in mitochondrial respiratory complex I	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 2449-2463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aoyama A, Murai M, Ichimaru, Aburaya S, Aoki W, and Miyoshi H	4. 巻 57
2. 論文標題 Epoxycyclohexenedione-Type Compounds Make Up a New Class of Inhibitors of the Bovine Mitochondrial ADP/ATP Carrier	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b01119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uno S, Kimura H, Murai M and Miyoshi H	4. 巻 294
2. 論文標題 Exploring the quinone/inhibitor-binding pocket in mitochondrial respiratory complex I by chemical biology approaches	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 679-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Unten Y, Murai M, Yamamoto T, Watanabe A, Ichimaru N, Aburaya S, Aoki W, Shinohara Y and Miyoshi H	4. 巻 58
2. 論文標題 Pentenediol-type compounds specifically bind to voltage-dependent anion channel 1 in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> mitochondria	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1141-1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b01209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 永岡千草、村井正俊、榎谷貴洋、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iを阻害するManassantinの作用機構研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 運天優歩、村井正俊、坂井克行、浅見行弘、榎谷貴洋、三芳秀人
2. 発表標題 出芽酵母ミトコンドリアを標的とする天然テトラミン酸誘導体Fusaraminの作用機構研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村井正俊、辻諄人、赤尾拓海、榎谷貴洋、三芳秀人
2. 発表標題 抗がん剤候補化合物IACS-010759の呼吸鎖複合体-I に対する作用機構研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川萌、榎谷貴洋、田中比奈子、村井正俊、Blanca Barquera、三芳秀人
2. 発表標題 コレラ菌Na <sup>+</sup> 輸送型NADH-キノン酸化還元酵素のNqrBサブユニットの位置特異的の化学修飾法
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎谷貴洋、宇野晋平、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 呼吸鎖複合体-Iユビキノン結合部位の構造解明に向けたサブユニット間クロスリンク
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇野晋平、榎谷貴洋、新澤(伊藤)恭子、志波智生、稲岡健ダニエル、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 人工キノンをういた呼吸鎖複合体-I のキノン結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川萌、榎谷貴洋、田中比奈子、村井正俊、Blanca Barquera、三芳秀人
2. 発表標題 コレラ菌Na <sup>+</sup> 輸送型NADH-キノン酸化還元酵素のNqrBサブユニットの位置特異的化學修飾法の確立
3. 学会等名 日本農薬学会第46回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇野晋平、榎谷貴洋、新澤(伊藤)恭子、志波智生、稲岡健ダニエル、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 人工キノン類を用いた呼吸鎖複合体-Iのキノン結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農薬学会第46回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎谷貴洋、宇野晋平、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 呼吸鎖複合体-Iユビキノン結合部位の構造解明に向けたサブユニット間クロスリンク
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第46回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村井正俊
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部例会(第508講演会)、2019年6月、京都府立大学(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇野晋平、木村洋則、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-I のキノン/阻害剤結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部例会 (第508講演会)、2019年6月、京都府立大学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 運天優歩、村井正俊、山本武範、一丸直哉、篠原康雄、三芳秀人
2. 発表標題 出芽酵母ミトコンドリアVDAC1を特異的に阻害するペンテンジオール類の作用機構研究
3. 学会等名 日本農芸化学会関西・中部支部2019年度合同大会、2019年9月、神戸大学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇野晋平、榎谷貴洋、新澤-伊藤恭子、志波智生、稲岡健ダニエル、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 人工キノンを用いた呼吸鎖複合体-Iのキノン結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第45回討論会、2019年12月、九州工業大学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 運天優歩、村井正俊、山本武範、篠原康雄、一丸直哉、三芳秀人
2. 発表標題 出芽酵母ミトコンドリアVDAC1を特異的に阻害するペンテンジオール類の作用機構研究
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第45回討論会、2019年12月、九州工業大学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村井正俊、馬場敦志、辻諄人、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iからの活性酸素発生を抑制する化合物群 (S1QEL類) の作用機構研究
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第45回討論会、2019年12月、九州工業大学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎谷貴洋、佐野祐樹、田中比奈子、伊藤剛、Blanca Barquera、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 コレラ菌Na <sup>+</sup> 輸送型NADH-キノン酸化還元酵素の阻害剤コロルミシンの結合部位の同定
3. 学会等名 日本農薬学会第45回大会、2020年3月、大阪府立大学 (コロナウイルス感染拡大により中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻諄人、赤尾拓海、榎谷貴洋、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 抗がん剤候補化合物IACS-010759の呼吸鎖複合体-Iにおける作用機構
3. 学会等名 日本農薬学会第45回大会、2020年3月、大阪府立大学 (コロナウイルス感染拡大により中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇野晋平、榎谷貴洋、新澤-伊藤恭子、志波智生、稲岡健ダニエル、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 人工キノン類を用いたミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iのキノン結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農薬学会第45回大会、2020年3月、大阪府立大学 (コロナウイルス感染拡大により中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川萌、榎谷貴洋、村井正俊、Blanca Bqrquera、三芳秀人
2. 発表標題 コレラ菌Na <sup>+</sup> 輸送型NADH-キノン酸化還元酵素の特異的修飾法の検討
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会、2020年3月、九州大学（コロナウイルス感染拡大により中止）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野祐樹、榎谷貴洋、村井正俊、Blanca Bqrquera、三芳秀人、
2. 発表標題 コレラ菌Na <sup>+</sup> 輸送型NADH-キノン酸化還元酵素の阻害剤オーラシンの結合部位の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会、2020年3月、九州大学（コロナウイルス感染拡大により中止）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇野晋平、榎谷貴洋、新澤-伊藤恭子、志波智生、稲岡健ダニエル、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 人工キノン類を用いたミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iのキノン結合ポケットの構造特性の解明、
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会、2020年3月、九州大学（コロナウイルス感染拡大により中止）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻諄人、榎谷貴洋、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 抗がん剤候補化合物IACS-010759のミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iにおける作用機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会、2020年3月、九州大学（コロナウイルス感染拡大により中止）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村井正俊、榎谷貴洋、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iのユビキノン結合ポケットの構造特性
3. 学会等名 日本農薬学会第43回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青山綾希、村井正俊、一丸直哉、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリアADP/ATP 輸送体の新規阻害剤エポキシシクロヘキサセンジオン類の作用機構研究
3. 学会等名 日本農薬学会第43回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aoyama A, Murai M and Miyoshi, H
2. 発表標題 Epoxycyclohexenedione-type compounds make up a new class of inhibitors of the bovine mitochondrial ADP/ATP carrier
3. 学会等名 19th European Bioenergetics Conference (EBEC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murai M, Masuya T and Miyoshi H
2. 発表標題 Characterization of the quinone-binding pocket of mitochondrial respiratory complex I through specific chemical modifications
3. 学会等名 19th European Bioenergetics Conference (EBEC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村井正俊、宇野晋平、木村洋則、三芳秀人
2. 発表標題 ケミカルバイオロジーで紐解く呼吸鎖複合体-I のキノン結合ポケットの 構造特性
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会 第44回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村井正俊
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究：低分子化合物で紐解く巨大タンパク質の構造と機能
3. 学会等名 有機化学研究会（白鷺セミナー）第84回講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇野晋平、木村洋則、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iのキノン/阻害剤結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農薬学会第44回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場敦志、辻諄人、木村洋則、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 呼吸鎖複合体-Iからの活性酸素を抑制する化合物群（S1QEL類）の作用機構研究
3. 学会等名 日本農薬学会第44回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山綾希、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 エポキシシクロヘキセンジオン類によるミトコンドリアADP/ATP輸送体の凝集メカニズムの解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇野晋平、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 合成キノン類を用いた呼吸鎖複合体-Iのキノン結合ポケットの構造特性の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 運天優歩、村井正俊、一丸直哉、山本武範、篠原康雄、三芳秀人
2. 発表標題 ペンテンジオール類は出芽酵母ミトコンドリアVDAC1を特異的に阻害する
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村洋則、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iにおけるアミロライド類の結合部位の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場敦志、辻諄人、村井正俊、三芳秀人
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iからの活性酸素発生を抑制する化合物群 (S1QEL類) の作用機構研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属研究室ホームページ <a href="http://www.biofunc-chem.kais.kyoto-u.ac.jp">http://www.biofunc-chem.kais.kyoto-u.ac.jp</a> Researchmap <a href="https://researchmap.jp/read0145924/">https://researchmap.jp/read0145924/</a> Google Scholar <a href="https://scholar.google.co.jp/citations?user=I66ybkoAAAAJ&amp;hl=ja">https://scholar.google.co.jp/citations?user=I66ybkoAAAAJ&amp;hl=ja</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 武範  (Yamamoto Takenori)  (80457324)	国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部・主任研究官    (82601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------