

ATP 合成酵素の発見から人体エネルギー学まで

香川 靖雄 (かがわ やすお)

I. 生体膜学と ATP 合成酵素

筆者が院生の 1961 年に P.D. Mitchell は、酸化的リン酸化 (OxPhos) の化学浸透圧説を提案し蛋白質科学に衝撃を与えました(1)。それまでの仮説は既知の解糖系に似た可溶性酵素による高エネルギー中間化合物を介する化学説でした。化学浸透圧説では膜を貫通する仮想の ATP 合成酵素が電子伝達による H^+ 輸送で生じた膜内外の電気化学ポテンシャル差 ($\Delta \mu H^+$) で駆動され ATP を合成すると仮定したのです。人並み外れて頑固な Mitchell は、化学説を納得できず、膜輸送の博士論文に Cambridge 大学で 7 年もかかってしまったので、大学に留まらず自宅を Glynn 研究所と名付け実験を進めたのです。Mitchell は後に自治医大客員教授として日本の生化学会に活力を与えてくれました。写真は 1984 年 10 月に自宅で撮影されたものです (図 1)。筆者はその大胆な仮説に感銘を受け、E.Racker の下に留学してその仮想の ATP 合成酵素 (F_0F_1) を単離してリポソーム膜に再構成して $\Delta \mu H^+$ 形成を実証しました(2)。Racker は 1960 年にミトコンドリアから F_1 (共役因子 1)



図 1. Mitchell 先生と筆者の自宅での対話



図 2. 楽しい Racker 先生と同じ教授実験室で過ごす

を精製して F_1 除去後のミトコンドリア膜に加え OxPhos を回復させ、化学説を支持していました。Racker は大変楽しい人柄で、写真は 1970 年に教授実験室で私と一緒に研究している場面です (図 2)。研究の助手は金髪の Ann と私の家内でした。しかし、ミトコンドリア ATPase は OxPhos 阻害剤オリゴマイシンに感受性なのに F_1 の ATPase は非感受性です。 F_1 を膜に結合させれば感受性となったので、 F_1 に結合する膜蛋白質 F_0 (オリゴマイシン感受性付与因子: エフ・ゼロとも読むがエフ・オーが正しい) があるはずでした。この F_0 を界面活性剤で可溶化し (図 3 左下)、 F_1 に結合させて F_0F_1 を再構成しました (図 3 上) (3)。さらに F_0F_1 をリン脂質と共に透析可能で親水疎水比 (HLB) の高い ^{14}C コール酸で透析速度を検討しながら、水-コール酸-リン脂質の状態図を考慮して臨界ミセル濃度 (cmc) 近傍で加えて透析して H^+ 輸送性 F_0F_1 リポソームを再構成しました(2,4) (図 3 右下)。これが決定的実証となり Mitchell はノーベル化学賞(5)を受

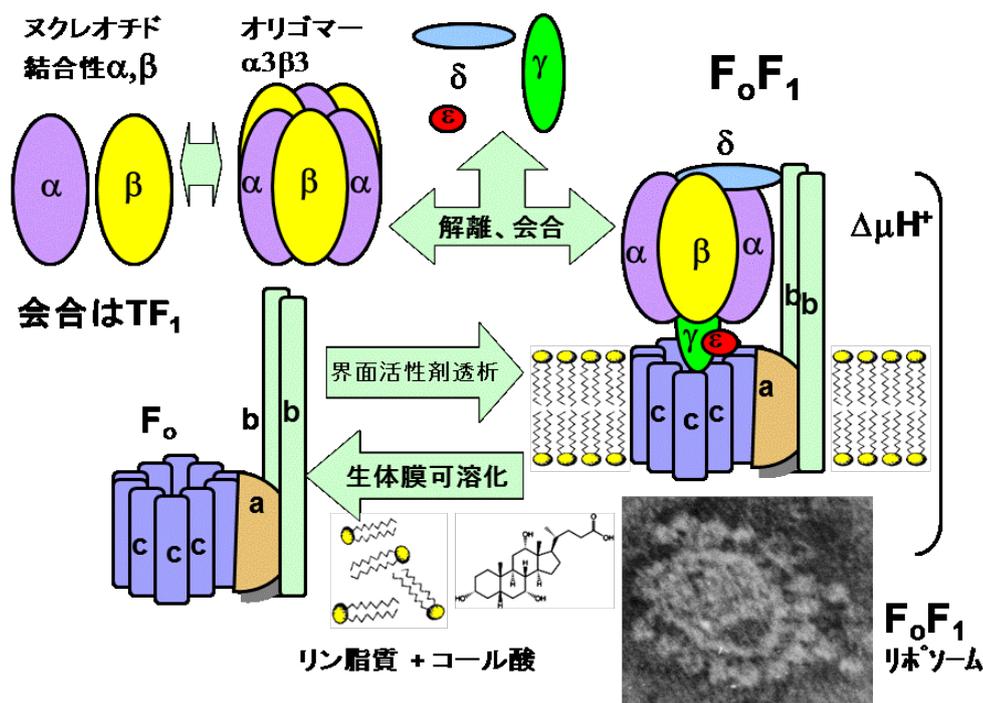


図3. F₀F₁ 合成酵素の再構成

賞し、翌年の国際生化学会議では、Mitchell と並んでシンポジウムで講演しました。膜蛋白質を小胞に再構成して機能解析をするという Breakthrough のこの原著(4)は記録的な Science Citation を続け、各種の生体膜貫通蛋白質の機能が実測できるようになりました。F₀F₁ の他に P-ATPase, V-ATPase などの ATP 依存能動輸送体、糖質やアミノ酸の Na 依存輸送体、受動的輸送体などの溶質輸送、さらに情報を伝える受容体、脂溶性基質の代謝を担う膜酵素等、未知であった各種の膜蛋白質の解明が飛躍的に進み「生体膜学」という新分野が誕生しました(6)。不溶性プリオンの精製に F₀ の経験を私が伝授した SB.Prusiner は核酸でなく変性プリオンが未変性のプリオンを変性させて感染症が起こるという蛋白質科学の変革を起こしました(7)。

可溶性蛋白質の酵素反応論では古典熱力学の均一な閉鎖系の時間軸のない準平衡状態が計算の基礎でした。しかし細胞やミトコンドリアは膜で仕切られた不均一な開放系です。そこで、溶質とエネルギーの流束×力を扱う非可逆過程の熱力学(L. Onsager, 1968)と散逸構造の生命理論(I. Prigogine, 1977)が膜を介するエネルギー変換の基礎理論と

なりました(6)。そして F₀F₁ 脂質平面膜の両側に入れた電極での ATP による ΔμH⁺ と H⁺ 流の発生が実証されました(8)。結論は図3のように F₁ は ATP のエネルギーで高次構造を変え、γ を回転させるモーター、F₀ は c リングの回転が ΔμH⁺ で駆動される H⁺ 流で生じ、そのトルクを γ に伝えるモーターです。したがって F₀F₁ は ΔμH⁺ で駆動される H⁺ 流で毎秒 100 回転で 300 分子の ATP を合成するモーターでした(8)。なお H⁺ の阻害剤の DCCD は全生物共通に F₀ の c サブユニットの H⁺ 結合性の Glu58 (ウシ F₀ の残基) を修飾しますが、動物 F₀ に有効なオリゴマイシンは後述の F₀ 6 と 9 の界面に結合します。

II. 好熱性 F₀F₁ の refolding と再会合

巨大な蛋白質複合体は容易に高次構造が変性するため、F₀F₁ の構造と機能の解析は困難を極めました。「一次構造が決まれば高次構造が決まる」という Anfinsen のドグマが成立するのは RNase のような 100 残基程度の低分子量蛋白質の refolding の場合で、変性蛋白質の高次構造の再構成は蛋白質科学全体の重要課題です。遺伝子技術の未発達

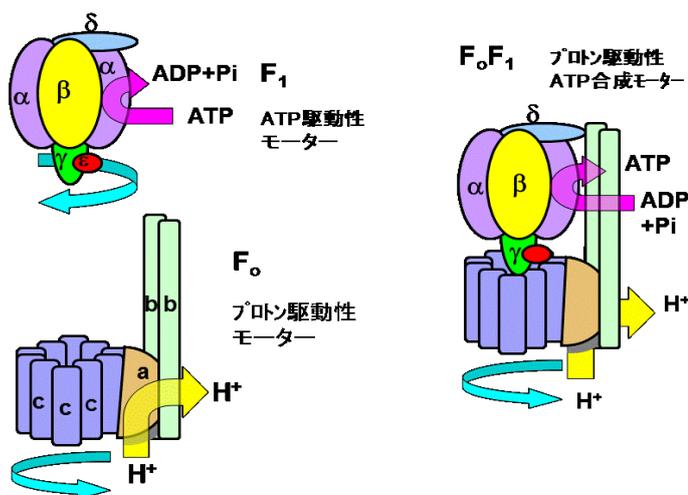


図4. $\Delta \mu H^+$ で駆動される H イオンが c-サブユニットの輪を回転させ、 γ サブユニットに伝え $\alpha \beta$ の高次構造を変え ATP を合成する。

な当時、蛋白質科学のためには大量の F₀F₁ を精製する必要がありましたので、冷凍したイワシクジラの心臓を電動鋸で刻んで作ったこともありましたが、高等動物の F₁ は低温にするだけで解離するという特に不安定な酵素です。そこで、その困難の一部を好熱菌の蛋白質によって克服しました。自治医大生化学教室の初代教授として 1972 年以降、好熱菌 PS3 から好熱 F₀F₁ (TF₀F₁) と好熱 F₁ (TF₁) を単離しました。単に熱や低温に強いだけではなく、試みた全ての失活剤にも耐性でした (50%失活濃度 F₁:TF₁;尿素 0.85M:5.52M, LiCl0.43M:3.95M)。

グラム単位で TF₀F₁ を精製して結晶化による高次構造の解析や単離サブユニットの物性測定をするために、1 トンタンクで好熱菌を高温で培養して、シャープレスという連続遠心機で集菌して TF₀F₁ を精製しました。冬には培養タンクの高温の湯気で実験室の窓には水滴が流れ落ちました。教室の全教員は構内宿舎にいましたから昼夜兼行で作業をしました。その結果、F₁ は $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ の 5 種のサブユニットからなることを初めて報告したのです(9)。4 次構造を変性させて解離するのは容易ですが、機能を持った 4 次構造に再構成できるのは好熱菌蛋白質などに限られています。TF₁ を SDS で一次構造まで変性させ 5 種のサブユニット

$\alpha \beta \gamma \delta \epsilon$ に分け、尿素溶液中でイオン交換クロマトグラフィーによって SDS を除き、尿素を透析で除くと、TF₁ のサブユニットの二次、三次構造、さらに $\alpha_3\beta_3$ や $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ の四次構造まで再構成されたのです(9) (図3左上、図4)。後述のように好熱菌の安定な遺伝子構造が始めて私と大島泰朗によって解明されると(10)、蛋白質工学に広く応用されました。ポリマーゼ連鎖反応の耐熱性の Taq ポリマーゼ (現在は Phusion High-Fidelity DNA ポリマーゼ等) のほか、軽部征夫教授との共同でバイオセンサー電極用好熱菌蛋白質も開発されたのです。この安定な TF₁ を加工して後述の野地博行らが γ の回転を実証したのです。

その後 F₀F₁ はミトコンドリア、葉緑体から微生物の形質膜に至るまで、F₁ は触媒部で $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ 、F₀ は H⁺透過部で ab_2c_8-15 の基本構造が確立したのです (図4)。F₁ の触媒部は $\alpha_1\beta_1$ プロトマーと、共同性を示す $\alpha_3\beta_3$ オリゴマーですが、TF₁ 以外の F₁ では両者は得られていません(8)。常温生物、例えば酵母の F₀F₁ の形成に Hsp90 シャペロンが必要です。

III. ATP 合成酵素の結晶学：シンクロトロン放射光

X 線結晶解析は蛋白質内の個々の原子の位置が判るので、詳細な分子機構の解明には決定的な手段です。しかし、F₀F₁ にはすぐには応用できませんでした。その理由は第一には膜蛋白質であって界面活性剤存在下で初めて結晶すること、そして第二には分子量が F₁ だけでも分子量 371,056 と従来の蛋白質よりも飛躍的に大きい事でした。その反面、電子顕微鏡で見えるという利点があり、1965 年にはミトコンドリア内膜に細い柄で結合された直径 10nm の球状粒子が F₁ であることを ³H-アセチル F₁ を F₀ に再構成して初めて立証しました(3,8)。1977 年に精製 TF₁ の 2 次元結晶の電頭電算機解析像を東大の若林健之らと共に筆者が初めて報告し、それまで 4 ~ 5 量体と言われた 4 次構造に正しい $\alpha_3\beta_3$ の 6 角の高次構造を確定しました(8)。そして TF₁ と $\alpha_3\beta_3$ オリゴマーの 3 次元結晶を図 5 右のように白木原らとの共同で得ました。これら巨大蛋

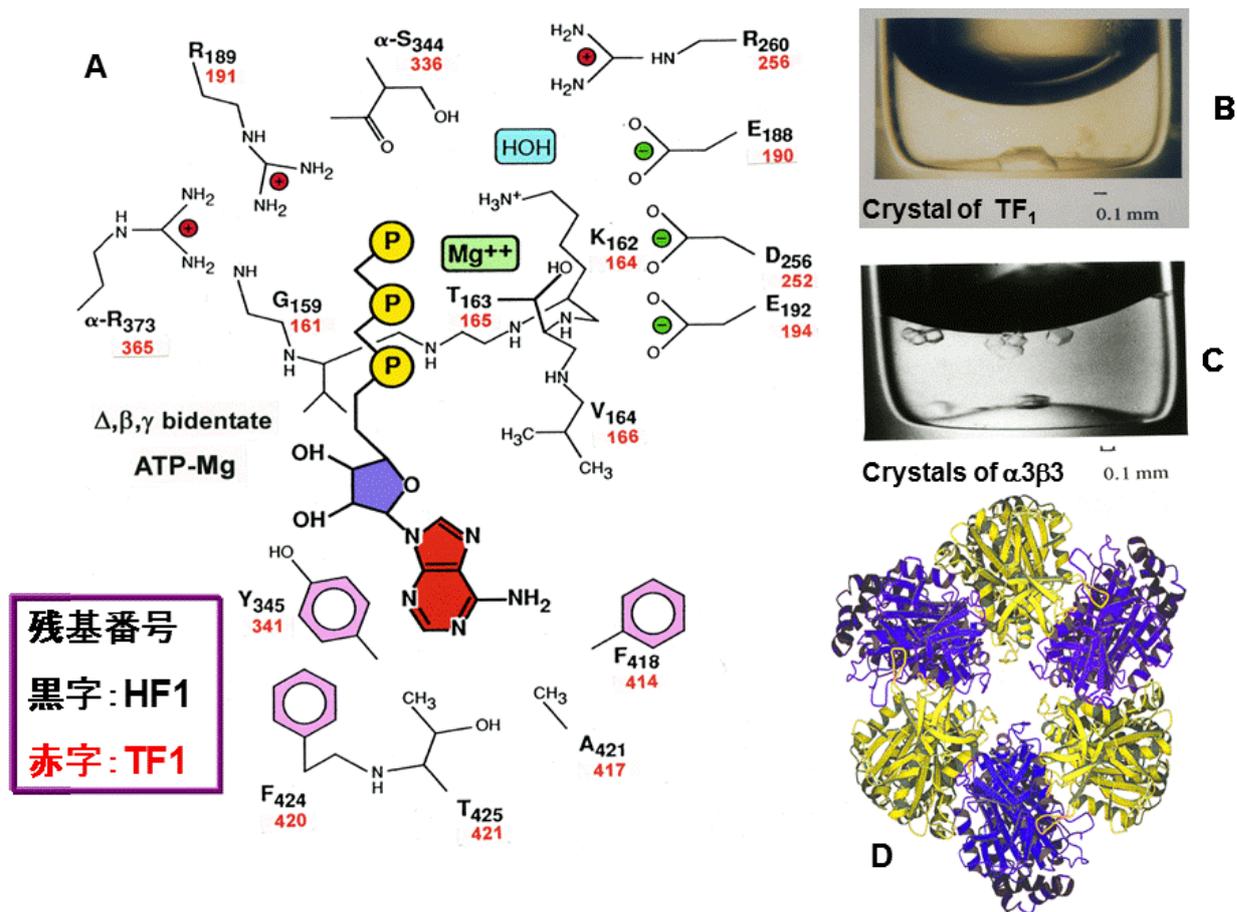


図5. A. F₁の活性中心 B. TF₁ 結晶 C. $\alpha_3\beta_3$ 構造

白質の解析にはシンクロトロン放射光が不可欠です。いくつかの報告の中でJ. Walker らのウシF₁の解析結果が決定的でした(11)(図5左)。続いて白木原, Walker, 筆者らが共著で筑波の高エネルギー研究所のシンクロトロン放射光で $\alpha_3\beta_3$ 結晶を解明しました (12) (図5右下)。結論として、TF₁も後述のヒトF₁(HF₁)も活性中心のアミノ酸残基の立体構造はWalkerの報告と共通で、その真の基質構造は筆者の実測結果通り Δ, β, γ -bidentate ATP・Mgでした (図5左) (8)。図5の左下に示す3回対称の基質を含まない $\alpha_3\beta_3$ 結晶はその後の多数の生物種から得られたF₁結晶の中で唯一の貴重な基本型です(12)。Walkerは筆者同様、現在も研究を指導する現役教授で、図6は2014年のATPaseワークショップでの討論風景です。WalkerのF₁結晶では、 γ サブユニットを含む非対称型で、1分子内にAMPNPを結合した β TTP、ADPを結合した β DP、そ

して何も結合していない β Eの3種の β があり、その β はそれぞれ α と結合し、 $\alpha_3\beta_3$ の中心は γ が貫いていました(11)。この3種の異なる構造の共存は次節のボイヤーの回転説を裏付けました(13)。ATP分解時には γ が β TP \rightarrow β DP \rightarrow β Eと回転すると考えました。 γ の回転が β の変形を起こし、ATPを放出する過程は β の下半分が γ 軸から離れる歪みを生じATP結合部へ変形を伝える事です(8,13)。変形が閾値に達すれば結合したATPが活性中心から放出されると推定されました。高等動物のF₀部分の結晶学はようやく2010年に完成しF₀のcリング部分が動物ではリングのc数は8個でした(14)。これは他の生物の10-15個より少なく、ウシcのGlu⁵⁸にH⁺が結合して回転するので、ATP1分子の合成には2.7個のH⁺という高い効率でした(14)。しかし、本当に γ が回転しているのか、どの程度のトルクが生じるのかなどは、静止した画像でなくて、直接

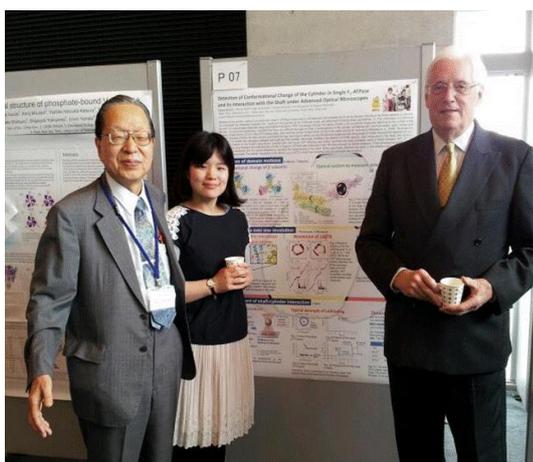


図6. ノーベル賞受賞者で共著者のケンブリッジ大学医学研究評議会 (MRC) 分子生物学研究所栄養学部門 J. Walker 教授と F_0F_1 のエネルギー変換を討議。

に蛋白質分子の運動状態を計測する必要があったのです。

IV. ATP 合成酵素の動態と回転説

F_1 は $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ という非対称構造ですが、それまでは4次構造はヘモグロビンの $\alpha_2\beta_2$ のように対称性がある、アロステリック効果が説明されていたので、 F_1 の非対称性の理由は大きな謎でした。一般酵素と異なる特徴は、 $\alpha_3\beta_3$ の γ が回転する点です(図4、図7)。ATP 合成酵素の中で c リングと $\gamma\epsilon$ は $\alpha_3\beta_3$ オリゴマーの中心部で回転する回転子、 $\alpha_3\beta_3$ オリゴマーを固定する δ と ab サブユニットが固定子です。Boyer は酵素学者で F_1 の共同性と反応論の詳細な研究から、 $\alpha_2\beta_2$ 構造の結合変換説を提出しました(13)。その後、筆者らの $\alpha_3\beta_3$ 構造が確認されたので結合変換が γ 軸の回転と共に行われる回転説に変容しました(13)。ADP + Pi は外部エネルギーなしに $\alpha\beta$ 界面に結合し ATP に合成されます。 γ の回転が $\alpha\beta$ の高次構造を変え、活性中心(図5左)の結合 ATP が放出されるのです。筆者らはこの ATP 解離に要する回転のトルクを $42\text{pN}\cdot\text{nm}$ と算出していました(8)。そして、遂に好熱菌 $\alpha_3\beta_3\gamma$ を用いて γ に結合した蛍光アクチン(長さ $1\sim 3\mu\text{m}$)の回転を顕微鏡下で実測することに野

地博行らが成功したのです(15)。アクチン糸の長さによる抵抗負荷で回転速度が遅くなることから、上記トルクも算出、確認されました。回転の方向は F_0 側を上にした ATP 分解反応では反時計方向で、しかも ATP 濃度を低くすると 120° 毎に停止するのです(15)。一方、 F_0 の c 環は $360^\circ \div c \text{ 数} = 45^\circ$ (HF_0F_1 の場合)で回るので、 F_0 と F_1 の回転の間には蛋白質の弾性機構があり力学的エネルギーを一時保存することを筆者が指摘しました(16)。この F_0F_1 の動態については、吉田賢右教授の別の項があり、蛍光プローブや NMR による詳細な研究についてはその項を読んで頂きたいのです。

V. ATP 合成酵素の遺伝子構造：好熱菌からヒトへ

蛋白質の一次構造の決定は遺伝子技術の導入で飛躍的に改善されました。筆者は自分の手で初歩から遺伝子操作を学び、分析の困難な高度好熱菌の遺伝子の基本的性質を初めて解明しました(10)。DNA 構造そのものに熱安定性を与えるために GC 含量がコドンの許す限り多いため、配列決定のゲル中で GC コンプレッションを起こすので、高温で 1m もある電気泳動ゲル板を使用して解決しました。TF $_0F_1$ 遺伝子の単離、部位特異的変異、DNA のヌクレオチド配列決定、サブユニットの大量発現、細胞内翻訳が可能になりました。Fo F_1 のオペロンは大腸菌や好熱菌では Fo 部分に続いて F_1 部分があり、上流からプロモーター、I, Fo(acb の順)、 $F_1(\alpha\beta\gamma\delta\epsilon$ の順)、ターミネーターの構造です。1981

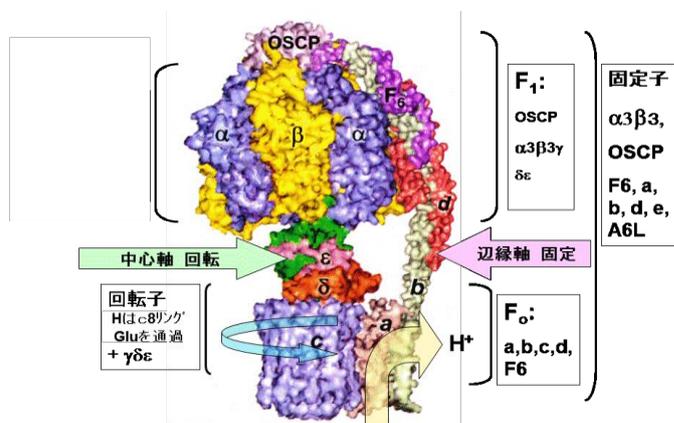


図7. F_0F_1 ATP 合成酵素の立体構造

年には二井将光が Walker より一步早く大腸菌 FoF₁ の遺伝子構造を決定しました。TF₁ の遺伝子構造からアミノ酸配列が決定できましたので、TF₁ の X 線解析像との厳密な照合が行われ、TF₁ の安定性の原因も確認されました(16)。特に部位特異的の変異を TF₁ の活性中心のアミノ酸残基に応用して図 5 左を確認しました(8,16)。その後、遺伝子操作の容易な大腸菌 F₁ を中心に部位特異的の変異による無数のアミノ酸残基の機能解析を行った歴大な論文の洪水となりました。しかし、結晶学者の Walker は部位特異的変異法の限界を厳しく指摘しました。事実、この変異研究のグループは 1997 年まで F₀F₁ の回転説に否定的な総説を書いていたのです。

遺伝子解析が可能になったので、医学研究者としては念願のヒト F₀F₁ (HF₀F₁) の研究に移りました。先ず HF₀F₁ の β と α の遺伝子構造を世界に先駆けて決定しました(8, 17)。真核細胞ではエクソンは広いイントロン部分に散在しているのです。このため β 遺伝子(ATP5B)が細菌の全 F₀F₁ 遺伝子と

大体同じ 9kbp もあるので解析は大変でした。ATP5B のエクソンは 10 個で、それぞれ蛋白質の機能単位 (モジュール) にほぼ対応しています(17)。ATP5B のイントロンにはヒト固有の Alu 反復配列が多数あり、エクソンの 5' 上流には多数の制御因子の特異的塩基配列があります(17)。細菌 F₁ と異なり HF₁ には臓器特異性があり、代謝の激しい筋肉 F_{1γ} は他臓器の γ と異なり γ 遺伝子の交替スプライシングで筋発生時に形成されることを実証しました(18)。HF₀ の a と A6L はミトコンドリア DNA(mtDNA)にあり、残りの F₀ と F₁ の全遺伝子は核 DNA(nDNA)の各染色体に分散していました(8)。細菌の F₀F₁ の一次構造は遺伝子から決定できます。しかし、HF₀F₁ の一次構造は遺伝子からの推測ではプレ配列や修飾が不明です。合計 16 種のサブユニットの一次構造確定にはゲル電気泳動の斑点を切出し MALDI-TOF によるプロテオミックスが必要です(19)。HF₀F₁ の基本構造は TF₀F₁ と共通の触媒部、回転子(c リングは 8 個)、固定子ですが、多様

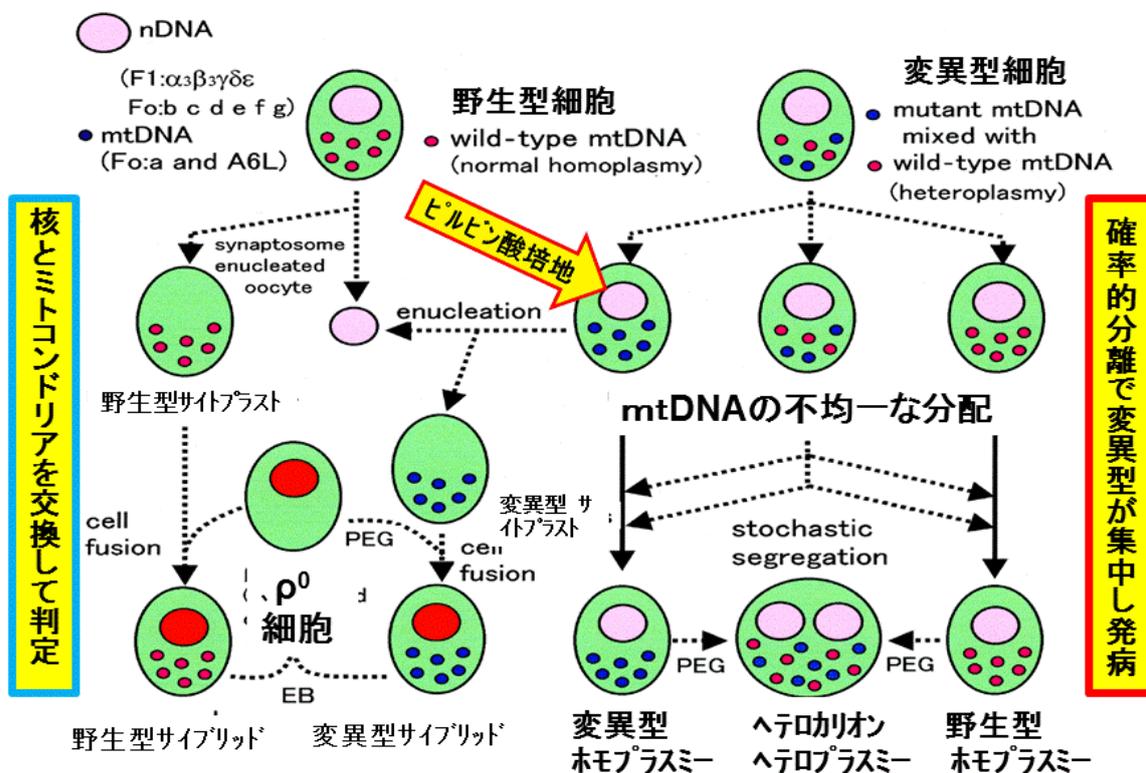


図 8. ミトコンドリア疾患解析: ρ⁰ 細胞 (mtDNA 無し) + サイトプラスト (核無し) でサイブリッドを作る。

な調節機能を持つサブユニットをウシ X 線解析像(14)と電顕像(3,4,8)を参考に配位してあります(図7)(8)。また、HF₀F₁の翻訳後修飾の代表は多くのサブユニットのアセチル化で、Sirt3による脱アセチル化は後述の人体内でのアセチローム制御の意義があります(図7左、上)。

VI. 細胞工学と ATP 合成酵素

F₀F₁の高次構造、分子内回転、遺伝子の解明が終る頃に古典的な分子生物学は歴史的役割を終え、日本でも隆盛を誇った「蛋白質・核酸・酵素」誌もすでにありません。これに対し Cell 誌の Science Citation は激増しています。そこで 1982 年に細胞融合の岡田善雄教授と私共が「細胞工学」誌を創刊したのです。学生時代から組織培養に取り組み、合成培地の開発とそのミトコンドリア機能を解析してきた筆者は、エチジウムブロマイドによって mtDNA を除いた ρ⁰細胞を作りました(図8)(20)。ヒト mtDNA には F₀の 2 種と、電子伝達系の 11 の計 13 の遺伝子がコードされているのですから、ρ⁰細胞は解糖系の ATP に依存するはずですが、しかし ρ⁰細胞は電子伝達系も欠くので、グルコース培地では細胞が還元状態となり生存できません。そこでピルビン酸を電子受容体とする培地を開発しました。次に細胞核を除去してミトコンドリアを残したサイトプラスト(核除去細胞片)を作りました(図8)(20)。野生型(健常)や変異型(疾患)のサイトプラスと ρ⁰細胞とをポリエチレングリコールで融合させてサイブリッドを作りました(図7)(8,20)。こうして変異が mtDNA か nDNA かを判定し、多くのミトコンドリア疾患を解明しました(8)。ρ⁰細胞に F₀が無くても HF₁は形成されるなど、HF₀F₁の蛋白質科学にも大きな寄与がありました(19)。1992年には富永薫らと mtDNA の複製と転写を同時に行う転写因子のヒト mtTFA の構造を決定し、HF₀F₁形成における核-ミトコンドリア相互関連を解明しました(8)。

HF₀F₁の制御と mtDNA の基本が解明されると(8,17,20)、発生、特に分化初期には、HF₀F₁の律速段階の F₁β 遺伝子(ATP5B)プロモーターのエピジェネティックなメチル化による抑制をうけ、一方、解

糖系が優位となることが判明しました(21)。そして、遂に iPS 細胞が解糖優位条件下で山中カクテル(POUSF1, SOX2, KLF4, MYC)を使い体細胞から形成されて、再生医療の新時代が拓かれました。受精卵の分化初期には解糖が優位なのは低酸素誘導因子(HIF1)の作用であり、HIF1の酸素によるユビキチン分解でミトコンドリアが発達して各種の体細胞が形成されます(22)。HF₀F₁の抑制による解糖優位は iPS 細胞も癌も共通です(21,22)。したがって未分化な癌細胞の治療には HIF1 阻害剤とオリゴマイシンによる F₀F₁阻害の併用、心筋梗塞には HF₀F₁の ATPase 活性阻害剤(8)と HIF1 促進剤による血管形成促進が試みられるようになりました。

VII. 人体内の ATP 合成酵素

HF₀F₁の本来の意義は個体におけるエネルギー代謝です。1日の HF₀F₁の ATP 合成量は体重とほぼ同量で、これが諸活動で分解されています(8)。エネルギー需要の大幅な変動を短期間の環境の変化を予測し、適当な時期に応じてあらかじめ内部調整しておく時計遺伝子が必要です(23)。さらに栄養素の脱水素で生じる NADH が HF₀F₁で ATP を生じ、心身活動の結果 NAD と AMP が生じます(図8下)。NAD は SIRT1 の脱アセチル化能(図8左下)、AMP は AMP キナーゼのリン酸化能を高めて(図8右上)、マスター転写因子 PGC1α を活性化します(23)。活性化 PGC1α は活性酸素産生を阻害し、ミトコンドリアを増加させて肥満を防ぎ、テロメアを維持し健康寿命が延伸されます(図8左下)(23)。全身のエネルギー状態を HF₀F₁の活性に反映する蛋白質化学の例がアセチローム制御です(24)。HF₀F₁の OSCP の K¹³⁹のアセチル化によって活性が下がり、Sirt3 による脱アセチル化で活性化するのは(24)。肥満抑制手術では図6のような多数のアセチル化部位の脱アセチル化も確認されています(24)。

個体レベルの応用では、健常なミトコンドリアをミトコンドリア疾患の体細胞や卵子に導入する新しい遺伝子治療法を開発し、遺伝子治療学会長

を務めました(25)。これによって現代の高齢出産の最大の難関である卵子老化を、体外受精で余剰となった若い卵子のミトコンドリア移入で解決できるのです(法規上米国でのみ可能)(25)。個体レベルでの機能確認の例として、ATPase 阻害ペプチド

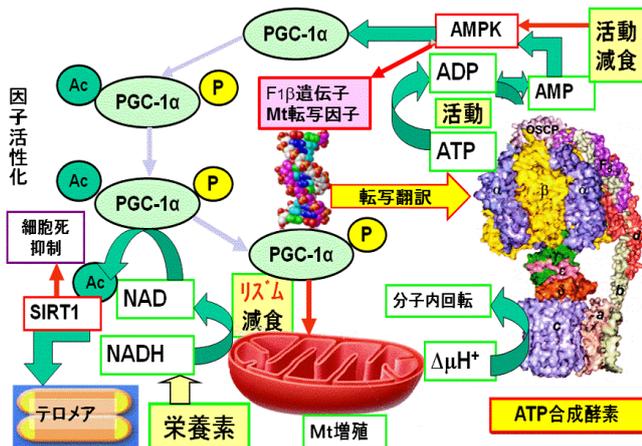


図9. エネルギー制限と運動によるAMPとNADの増加が寿命延長

(IF₁)がF₁によるATP消費を防ぐと考えられますが、IF₁ノックアウトマウスは、少なくとも平常時は健全でした(26)。IF₁とF₁の結合の詳細な結晶学的解析と細胞生物学の知見から、IF₁はアポトーシスの抑制など、緊急時に初めて必要とされる

ペプチドであると推測されています(27)。個体レベルのデータの解釈は極めて複雑です。現在ではノックアウトマウスのように煩雑な手段ではなくて、siRNAベクターを用いてRNA干渉で特定の蛋白質の複雑なヒトミトコンドリア内での機能を解析するようになりました(28)。

最後に、精神もHF₀F₁に依存している例を挙げましょう。禅僧は精神活動が高く、長寿ですが、宗教家の瞑想後のトランスクリプトーム中で最も増加したのはHF₀F₁とテロメア維持の諸酵素、最も減少したのはストレスの中核のNFκBでした(29)。

VIII. おわりに

ATP合成酵素の研究は、従来の可溶性蛋白質の単離、高次構造の解析、遺伝子構造からの残基機能の解明という蛋白質科学の常識を次の7つのレベルで変革しました。①生体膜レベル: F₀F₁リポソーム再構成法による生体膜学の創立。②膜蛋白質レベル: F₀可溶化法による不溶性膜蛋白質の機能解析③高次構造レベル: 安定なTF₀F₁とその遺伝子発現によるrefolding、サブユニット会合、加工による機能解明。④原子レベル: F₀F₁の巨大蛋白質複合体のシンクロトロン放射光による全原子位置の解明。⑤残基動態レベル: F₀F₁のΔμH⁺駆動分子内回転



図10. ヒトATP合成酵素とミトコンドリア時代の教室員、自宅にて

モーターの発見。⑥細胞レベル： ρ^0 細胞、サイトプラスト、サイブリード作成。HF₀F₁ エピジェネティック制御による iPS 細胞形成。⑦個体レベル：HF₀F₁ の高次機能のエネルギー学、ミトコンドリア導入マウス、HF₀F₁ のプロテオミックスとアセチローム等の制御。

F₀F₁ はエネルギー代謝の中心となる酵素ですから、回転説で 1997 年に Walker と共にノーベル化学賞を授与された PD. Boyer によると "All enzymes are beautiful, but ATP synthase is one of the most beautiful as well as one of the most unusual and important." 「全ての酵素は美しいが ATP 合成酵素は最も美しいだけでなく最も特殊で重要である」と述べています(13)。Boyer は 1998 年に私の定年の祝賀シンポジウムで私や F₀F₁ 研究を助けて下さった多数の研究協力者と共に講演をして下さいました。最後になりますが、この研究は多数の教室員の努力のたまものです。1990 年の自宅での教室員のパーティーの写真を最後に示します (図 10)。

文 献

- Mitchell, P. (1961) *Nature* 191, 144-148.
- Kagawa, Y (1972) *Biochim. Biophys. Acta* 265, 297-338.
- Kagawa, Y. and Racker, E. (1966) *J. Biol. Chem.* 241, 2461-2482(3 編連続) .
- Kagawa, Y. and Racker, E. (1971) *J. Biol. Chem.* 246, 5477-5487.
- Mitchell, P. (1979) *Science* 206, 1148-1159.
- 香川靖雄(1978)岩波全書「生体膜」 岩波書店.
- 香川靖雄(1998)現代化学 1998, 26-31.
- Kagawa Y (2010) *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 86, 667-693.
- Yoshida, M., Sone, N., Hirata, H. and Kagawa, Y. (1975) *J. Biol. Chem.* 250, 7910-7916.
- Kagawa, Y., Nojima, H., Nukiwa, N., et al. (1984) *J. Biol. Chem.* 259, 2956-2960.
- Abrahams J.P., Leslie, A.G., Lutter, R., Walker, J.E. (1994) *Nature* 370: 621-628.
- Shirakihara, Y., Leslie, A.G., Walker, J.E., Kagawa, Y. et al. (1997) *Structure* 5, 825-836.
- Boyer, P.D (1997) *Annu. Rev. Biochem.* 66, 717-749.
- Watt, I.N., Montgomery, M.G., Runswick, M.J. et al. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(39):16823-16827.
- Noji, H., Yasuda, R., Yoshida, M., Kinoshita, K. Jr. (1997) *Nature* 386, 299-302.
- Kagawa, Y., Hamamoto, T. and Endo, H. (2000) *J. Bioenerg. Biomembr.* 32, 471-484.
- Ohta, S., Tomura, H., Matsuda, K. and Kagawa, Y. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 11257-11262.
- Matsuda, C., Endo, H., Ohta, S. and Kagawa, Y. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 24950-24958.
- Wittig, I., Meyer, B., Heide, H., et al. (2010) *Biochim. Biophys. Acta* 1797 1004-1011.
- Hayashi, J-I., Ohta, S., Kagawa, Y., et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 6878-6888.
- Vazquez-Martin, A., Corominas-Faja, B., Cufi, S. et al. (2013) *Cell Cycle*. 12, 207-218.
- Teslaa, T., Teitell, M.A. (2015) *EMBO J.* 34: 138-153.
- Kagawa, Y. (2012) *Nutr Rev* 70 (8):459-471.
- Vassilopoulos, A., Pennington, J.D., Andresson, T., et al. (2013) *Antioxid Redox Signal* 21, 551-564
- Kagawa, Y. and Hayashi, J.-I. (1997) *Gene Therapy*. 4, 6-10.
- Nakamura, J., Fujikawa, M., Yoshida, M. (2013) *Biosci Rep.* 17; 33(5) e00067.
- Bason, J.V., Montgomery, M.G., Leslie, A.G. et al. (2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111:11305-11310.
- Kasashima, K., Ohta, E., Kagawa, Y., et al. (2006) *J. Biol. Chem.* 281: 36401-36410.
- Bhasin, M.K., Dusek, J.A., Chang, B.H., et al. (2013) *PLoS ONE*. 8, e62817.

香川靖雄先生ご略歴

- 1932年 東京府に生まれる。
- 1957年 東京大学医学部医学科卒業
- 1957年 聖路加国際病院医師実地修練
- 1962年 東京大学生物系研究科第二基礎医学専門課程修了、医学博士
- 1963年 フルブライト講師研究員、Public Health Research Institute of NY. Biochemistry
- 1965年 東京大学医学部生化学教室助手
- 1970年 Cornell University, Section of Biochemistry and Molecular Biology, Visiting Professor
- 1972年 自治医科大学生化学教室教授
- 1999年 女子栄養大学医化学教室教授、副学長、研究所長 現在に至る

