

リソソーム病原因タンパク質群の構造解析 Structural study of Lysosomal storage disease-related proteins

真板 宣夫^{1,*}, 谷口 寿章¹, 櫻庭 均²

¹徳島大学 疾患酵素学研究センター, 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15

²明治薬科大学 臨床遺伝学, 〒204-8588 清瀬市野塩 2-522-1

Nobuo Maita^{1,*}, Hisaaki Taniguchi¹ and Hitoshi Sakuraba²

¹Institute for Enzyme Research, University of Tokushima, 3-18-15 Kuramotocho, Tokushima, 770-8503, Japan

²Department of Clinical Genetics, Meiji Pharmaceutical University, Noshio, Kiyose, Tokyo, 204-8588, Japan

1 はじめに

リソソームは細胞で生じた老廃物を分解する小器官である。そのためリソソーム内にはグリコシダーゼ、リパーゼ、ホスファターゼ、ヌクレアーゼなど様々な加水分解酵素が多数存在している。リソソーム病は、リソソームで機能する分解酵素の先天性不全により老廃物がリソソームに蓄積し、それによって様々な発育障害を引き起こす病気である。リソソーム病は乳幼児で発症し、重篤になりやすく治療が困難である。

ムコ多糖症はリソソーム病の一つである。I型ムコ多糖症(別名 Hurler 症候群)は α -L-イズロニダーゼ(IDUA)欠損により生じる遺伝病で、ほとんどの場合 10歳までに死亡してしまう難病である。本研究では α -L-イズロニダーゼの単独構造および基質との複合体構造を解いて、I型ムコ多糖症の発症機構の解明及び新たな治療方法の開発を目的とする。

2 実験

市販のヒト組換え IDUA を用いてゲル濾過精製後結晶化し、NW12A で回折データを取得した。さらに位相情報を得るため、水銀を結合させた結晶のデータを BL-17A で水銀の吸収端波長で取得した^[1]。また、基質との相互作用を明らかにするために L-イズロン酸(IdoA)との共結晶を作り、BL-17A で回折データを取得した。

3 結果および考察

位相は autoSHARP を用いて SIRAS 法により計算した。IDUA の結晶は空間群 R3、 $a=b=259.22$, $c=71.83$ Å で、非対称単位に二分子みられた。apo 体は 2.3 Å、holo 体は 2.76 Å でそれぞれ構造を決定した。ヒト IDUA は、活性中心を持つ TIM バレル、 β サンドイッチ、Ig-like の 3つのドメイン構造をもつことが明らかとなった(図1)。また、五つの N 型糖鎖も確認することが出来た。特に Asn372 に結合している N 型糖鎖は高マンノース型で、10 残基の

糖鎖が見え、さらにこの糖鎖の先端(Man7)は基質結合ポケットの一部を形成していた。

L-イズロン酸(IdoA)との複合体構造では IdoA と Man7 の間にも相互作用が見られ、糖鎖が基質認識に関与していることが明らかとなった。

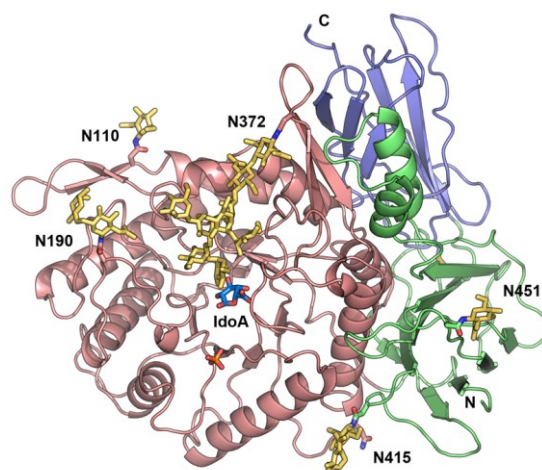


図1: ヒト IDUA:IdoA 複合体結晶構造

4 まとめ

N 型糖鎖は様々な機能が知られているが、酵素で基質と直接相互作用する例はまだ報告されていない。我々は IDUA の結晶構造解析により、糖鎖の新しい機能を明らかにした。

参考文献

[1] N. Maita, H. Taniguchi and H. Sakuraba *Acta. Cryst. F* 68, 1363 (2012).

* nmaita@tokushima-u.ac.jp