

マラリア原虫由来加水分解酵素と阻害剤との複合体の立体構造

日下部吉男¹、田中信忠¹、青木謙一¹、中西雅之²、北出幸夫²、中村和郎¹

¹昭和大・薬、²岐阜大・工

S-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素 (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase, SAHH と略) (4 x 479 アミノ酸残基) は、生体内で必須のメチル化反応 (mRNA のキャップ構造の形成等) の副産物である S-アデノシル-L-ホモシステインをホモシステインとアデノシン (Ado) に加水分解する酵素である。SAHH の阻害剤の一種であるネプラノシン A (Ado 類似化合物) がヒトに感染するマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* の増殖を阻害するという報告がなされて以来、マラリアに対する化学療法剤の標的としてマラリア原虫由来 SAHH (PfSAHH) が脚光を浴びている。年間 3 億 ~ 5 億人を発病させ 100~300 万人を死に至らしめている克服すべき感染症であるマラリアに対する新規化学療法剤の開発に繋げるため、我々は、組換え型 PfSAHH の立体構造解析を行ってきた (1, 2)。その結果、PfSAHH の全体構造は、PfSAHH に特異的に存在する挿入配列部分以外は HsSAHH と非常に類似しており、Ado の結合による closed 型構造となっていた。HsSAHH の立体構造と我々が明らかにした PfSAHH の立体構造をより詳細に比較してみると、PfSAHH の活性部位には HsSAHH には存在しない「くぼみ」があることが明らかとなった。既存の各種阻害剤の HsSAHH 及び PfSAHH に対する阻害活性データは、PfSAHH に存在する「くぼみ」が、種選択的阻害剤をデザインするための標的となることを示唆している (2, 3)。

PfSAHH/Ado 複合体の立体構造解析の結果から導かれた仮説を検証するためには、PfSAHH の活性部位にのみ存在するくぼみを埋めるような官能基を有する阻害剤との複合体の立体構造解析を行い、実際の結合様式を明らかにする必要がある。我々は、PfSAHH と特異的阻害剤 (HsSAHH に対する阻害活性は有意に弱い) との複合体の結晶化に成功し、つい最近、PF-AR NW12 において 2.5 Å 分解能までの回折強度データを得ることに成功した。今回は、特異的阻害剤の結合に関する予備的データを報告する。

(1) Tanaka, N., Kusakabe, Y., Shiraiwa, K., Sakamoto, Y., Nakanishi, M., Kitade, Y., & Nakamura, K.T. *Protein Peptide Lett.* **11**, 201-205 (2004).

(2) Tanaka, N., Nakanishi, M., Kusakabe, Y., Shiraiwa, K., Yabe, S., Ito, Y., Kitade, Y., & Nakamura, K.T. *J. Mol. Biol.* **343**, 1007-1017 (2004).

(3) Nakanishi, M., Yabe, S., Tanaka, N., Ito, Y., Nakamura, K.T., & Kitade, Y. *Mol. Biochem. Parasitol.* **143**, 146-151 (2005).