

タンパク質結晶構造解析ユーザーグループ

抗H I Vタンパク質アクチノヒビンの結晶構造解析

角田大¹・鈴木薫²・相良翼²・高橋淳¹・竹中章郎¹・田中晴雄¹

(¹いわき明星大・薬、²いわき明星大・科学技術)

H I V感染者は現在、世界では3 0 0 0万人を超え、日本でも1万人を超える勢いで増加している(厚生労働省エイズ動向委員会報告)。H I VはRNAウイルスであるため変異の速度が速く、現在までに効果的なH I Vワクチンは製造されておらず、抗H I V薬の効かない耐性株も容易に出現する。このような背景から今までとは異なる新しいメカニズムによるH I V薬の開発が望まれており、本学では田中晴雄らにより、多剤耐性H I V株にも有効な新しい抗H I Vタンパク質「アクチノヒビン」(特許第3962772号)が発見された。アクチノヒビンは、放線菌により産出される1 1 4アミノ酸からなるレクチンの1種で、H I Vの細胞への感染に必要な外皮糖タンパク質であるg p 1 2 0の高マンノース糖鎖に高い親和性を持つことが明らかにされている。この特性からH I Vの細胞への接着・進入を阻止し、選択的で強い抗H I V活性を示し、副作用が少ないことが確認されている。

高活性変異体の創製や、非ペプチド系の接着・進入阻害剤設計に供することを目的とし、結晶構造解析を行った。B L - 5 A, 1 7 A, N W 1 2 Aを利用して、回折実験を行った結果、アクチノヒビン単体および、マンノビオース複合体の立体構造決定にそれぞれ1. 2 Å、1. 7 Å分解能で成功した。

アクチノヒビンは、偽の三回軸を持っており、互いに類似した三つのセグメントからなる。それぞれのセグメントは、4本のストランドからなる逆平行βシートと短い 3_{10} ヘリックスを持つが、二つめのセグメントだけは、さらにもう1本のβストランドを持っている。三つのβシートは、全体で三角形のバレルを形成していて、その内側は、安定な疎水コアを維持している。外側の表面部位では、 3_{10} ヘリックスを含む長いループが、βシート上を上から下へ走っており、糖結合部位の溝を形成している。