

レドックス調節パスウェイ酵素群の立体構造解析と創薬(1)

Development of anti-trypanosome drugs targeting nucleotides biosynthesis and red-ox regulatory pathways (1)

原田繁春¹、毛吉²、稲岡ダニエル健³、松岡茂²、志波智生³、坂元君年³、奈良武司⁴、青木孝⁴、井上将行²、本間光貴⁵、田仲昭子⁵、北潔³

1 京都工繊大・院・工科・応生、2 東大・院・薬、3 東大・院・医、

4 順天堂大・医、5 理研・応用生物

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II は、哺乳類ではコハク酸-ユビキノ還元酵素 (SQR) として働いている。一方、酸素分圧の低い宿主小腸に生息する回虫成虫では、嫌氣的呼吸鎖 NADH-フマル酸還元系でロドキノール-フマル酸還元酵素 (QFR) として働く。これら複合体 II を構成する4つのサブユニットのアミノ酸配列には両方で30~67%の同一性があり、特に、基質キノンの結合部位を構成しているアミノ酸残基は、86%が共通である。しかし、キノン結合部位に結合する阻害剤フルトラニルは、哺乳類 SQR ($IC_{50}=46 \mu M$) に比べて回虫成虫 QFR ($IC_{50}=58 nM$) を約 800 倍の極めて高い選択性で阻害する。

この理由を明らかにするため、回虫成虫 QFR やブタ SQR にフルトラニルが結合した複合体構造を決定した。また、これらの構造情報を基に設計・合成したフルトラニル誘導体や市販の類似化合物についても阻害活性の測定と複合体構造の解析を行った。その結果、選択性と阻害活性に関わっている要因を明らかにすることができた。

さらに、これらの知見に基づいて、回虫成虫 QFR に対する阻害活性や選択性が飛躍的に向上したフルトラニル誘導体を見出すことができた。