

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(2)

Development of anti-trypanosome drugs targeting nucleotides biosynthesis and red-ox regulatory pathways (2)

○稲岡ダニエル¹、飯田舞子²、田淵俊行²、松岡茂²、志波智生¹、坂元君年¹、鈴木重雄³、城戸康年¹、奈良武司³、青木孝³、井上将行²、本間光貴⁴、田仲昭子⁴、原田繁春⁵、北潔¹

¹東大・院・医、²東大・院・薬、³順天堂大・医、⁴理研・応用生物、⁵京都工繊大・院・工科・応生

Trypanosoma cruzi のジヒドロオロト酸脱水素酵素 (TcDHOD) は細胞質に局在する可溶性フラビンタンパク質で、ジヒドロオロト酸の脱水素と共役してフマル酸を還元する。フマル酸の還元は、コハク酸発酵を行う *T. cruzi* において、細胞内の酸化還元バランスを維持するために重要である。我々は、これまでに TcDHOD の基質および生成物との複合体結晶の構造解析を行い、酵素反応機構を解明することができた。

次に、構造に基づいた TcDHOD に特異的な阻害剤の設計を目指した。まず、酵素反応生成物に類似した阻害剤 ($IC_{50} = 150 \mu M$) の場合、結合するとループが閉じて結合部位の体積は 178 \AA^3 であった。一般に、nM オーダーの IC_{50} を持つ阻害剤を設計するには、 $400 \sim 1000 \text{ \AA}^3$ の結合部位が必要である。そこで、このループが開いたまま結合できる阻害剤を得ることができれば結合部位が大きくなると考え、**MII-3-045** ($IC_{50} = 62 \mu M$) を設計した。複合体構造の解析から、期待通り、活性部位のループが開いて結合部位は 694 \AA^3 に広がっていることが分かった。さらに、この構造から nM オーダーの阻害剤、**MII-6-040** ($IC_{50} = 497 \text{ nM}$) と **TT2-2-199** ($IC_{50} = 668 \text{ nM}$) の設計ができた。**TT2-2-199** は、TcDHOD に対する選択性が高く、哺乳類 DHOD よりも 7500 倍以上強く阻害した。また、これまでの結果から TcDHOD に対する阻害活性と選択性を上げるために必要な構造情報も得ることができた。