

## 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(3)

### Development of anti-trypanosome drugs targeting nucleotides biosynthesis and red-ox regulatory pathways (3)

○的場一晃<sup>1</sup>、奈良武司<sup>2</sup>、青木孝<sup>2</sup>、幸瞳<sup>3</sup>、本間光貴<sup>3</sup>、田仲昭子<sup>3</sup>、  
松高祥子<sup>4</sup>、松岡茂<sup>4</sup>、井上将行<sup>4</sup>、志波智生<sup>5</sup>、稲岡ダニエル健<sup>5</sup>、  
原田繁春<sup>1</sup>、北潔<sup>5</sup>

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

トリパノソーマ原虫 (*Trypanosoma cruzi*) が引き起こすシャーガス病は中・南アメリカに蔓延し、抜本的な治療薬がない。ピリミジン生合成経路は、トリパノソーマ原虫の生存に必須であると同時に、哺乳類とは相違点がある。従って、この経路を構成する酵素は薬剤標的として有望であると考えられる。本研究では、ピリミジン生合成経路の第二酵素、アスパラギン酸とカルバモイルリン酸(CP)からカルバモイルアスパラギン酸の生成を触媒する酵素、アスパラギン酸トランスカルバモイラーゼ(*TcATCase*)を取り上げ、*TcATCase* の立体構造に基づいたリード化合物の論理的発見を目指して研究を行った。

まず、*TcATCase*の大量発現、精製、結晶化、X線解析を行ない立体構造を明らかにした。次に、*TcATCase* に対する既知阻害剤 PALA との複合体構造を決定し、その構造に基づいて PALA 誘導体を設計・合成した。しかし、PALA 誘導体は PALA に比べて阻害活性が約 500 倍低下していた。その原因を明らかにするため複合体構造を解析したところ、阻害活性低下の原因は、水素結合ネットワークによる *TcATCase* との相互作用の一部が誘導体化によってなくなったことにあるとわかった。一方、化合物ライブラリーからもインシリコスクリーニングでいくつかの阻害剤候補化合物を見出した。このうち、化合物 T-17277 ( $IC_{50}=120 \mu M$ ) は、*TcATCase* との複合体構造から、既知阻害剤 PALA と異なる部位に結合していることがわかった。今後、これらの構造情報に基づいて、さらに優れた阻害剤の発見を目指す。