

アフリカトリパノソーマの薬剤標的「シアン耐性酸化酵素
Trypanosome Alternative Oxidase (TAO)」の結晶構造解析
Crystal structure analysis of the trypanosomal
cyanide-insensitive alternative oxidase

志波智生¹、城戸康年²、坂元君年²、稲岡ダニエル健²・Emmanuel Balogun²、
奈良武司³、青木孝³、本間光貴⁴、田仲昭子⁴、井上将行⁵、松岡茂⁵、
齋本博之⁶、北潔²、原田繁春¹

1 京都工繊大応用生物、2 東大院医、3 順天堂大医、4 理研応用生物、
5 東大院薬、6 鳥取大学院工

Trypanosoma brucei はヒトにはアフリカ睡眠病を、家畜にはナガナを引き起こしアフリカ大陸諸国の発展を妨げている。特効薬がないため、新規薬剤の開発が望まれている。本原虫の生存には、ミトコンドリア内膜中に存在する Trypanosome Alternative Oxidase (TAO) が重要な役割を果たしている。私たちは TAO が宿主である哺乳類に存在しないことから格好の薬剤標的になることを見いだしてきた。本研究では、TAO の構造・機能相関を解明するとともに、阻害剤との複合体構造を明らかにすることによってより優れた阻害剤の論理的設計を目指して TAO の X 線結晶構造解析を行った。

TAO の位相決定は TAO 中の二核鉄原子の異常分散効果を利用した単波長異常分散法 (SAD 法) で行ない、2.85 Å 分解能 (KEK-PF BL-17A) で精密化した立体構造を得ることができた。TAO は 6 本の α -ヘリックスから構成されていた。また、TAO の分子表面には疎水性アミノ酸残基が集中しているところがあり、そこが膜結合領域と考えられる。さらに、強力な阻害剤である Ascofuranone (AF) の阻害機構を明らかにするために、AF 誘導体との複合体結晶を soaking 法で調製し、2.6 Å 分解能で複合体構造を明らかにした。AF 誘導体は、二核鉄の近くに結合し、近傍のアミノ酸残基と水素結合及び疎水性相互作用を形成することによって認識されていた。