

## 29-0083 W132-3

マラリア原虫由来 S-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素の結晶構造

○日下部 吉男<sup>1</sup>, 田中 信忠<sup>1</sup>, 中西 雅之<sup>2</sup>, 白岩 桂<sup>1</sup>, 矢部 沙織<sup>2</sup>, 伊東 康友<sup>2</sup>, 北出 幸夫<sup>2</sup>, 中村 和郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>昭和大薬,<sup>2</sup>岐阜大工)

【目的】寄生原虫感染症であるマラリアは、毎年 300 万人を死に至らしめている。マラリア原虫由来 S-アデノシルホモシステイン加水分解酵素 (以下 PfSAHH) は、新規抗マラリア薬の標的として近年注目されてきた。

SAHH は S-アデノシルメチオニン (SAM) から合成された S-アデノシルホモシステイン (SAH) をホモシステインとアデノシンに加水分解する酵素である。SAM から SAH が合成される時には同時にメチル化が起こる。そのため、SAHH を阻害することによって SAH が蓄積し、SAM から SAH への反応を生成物阻害する。その結果、生体内での必須の化学反応であるメチル化が起こらなくなり、その生物の増殖を阻害することが出来る。従って、当研究室では、PfSAHH 選択的阻害剤のデザインへ向けた極めて有用な手がかりを得るため、PfSAHH の立体構造解析を行った。

【方法】大腸菌を用い、N 末端にヒスチジンのタグを付加した PfSAHH を大量に発現させ、キレーティングカラムにより精製し、さらにゲルろ過クロマトグラフィーを行い精製した。結晶化条件の探索の結果、反応生成物であるアデノシンの存在下で、クエン酸ナトリウムを沈殿剤として結晶が得られた。この結晶を用いてデータ収集を行い、ヒト由来 SAHH をサーチモデルとした分子置換法により位相決定に成功し、立体構造を得ることが出来た。

【結果および考察】得られた立体構造と、ヒト由来 SAHH との構造比較により、PfSAHH 選択的阻害剤をデザインする手がかりを得た。今後は PfSAHH と各種阻害剤との複合体の結晶構造を進めていく予定である。