

26P-am103

Maillard 反応中間体 dihydropyrazine 類による GAPDH 活性阻害

○武知 進士¹, 中原 和秀¹, 山口 忠敏¹(¹崇城大・薬)

【目的】Maillard 反応中間体 dihydropyrazine (DHP)類は生体内や食品中で普遍的に生成する、高い化学反応性を有する化合物群である。我々は、同化合物群の生理的影響および糖尿病・癌等の成人病関連疾患との関連を検討している。これまでに DHP 誘導体を用い、ラジカル発生能、*in vitro* DNA 鎖切断活性、apoptosis の誘導、MAP kinase の活性化、大腸菌増殖抑制と突然変異誘発、タンパク質の酸化修飾等について報告してきた。今回、redox-sensitive である glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) をモデルとして、DHP 類による酵素活性阻害について報告する。

【方法】GAPDH を DNA 鎖切断活性の異なる 3 種の DHP 誘導体、2,3-dihydro-5,6-dimethyl-pyrazine (Me-DHP-1), 2,3-dihydro-5-methyl,6-phenylpyrazine (Phe-DHP-1), 1,2,3,5,6,7- and 2,3,5,6,7,8-hexahydroquinoxaline (cyclohexyl-DHP) と試験管内で反応させ、GAPDH 活性阻害を測定した。

【結果および考察】GAPDH 活性は、3 種の DHP 誘導体により濃度依存的に抑制され、Cu²⁺の添加により DHP による GAPDH 活性阻害は増強された。次に、活性阻害機構解明のため、GAPDH 活性阻害能が最も高い cyclohexyl-DHP とアミノ酸の反応性を解析した。その結果、Cys のみが GAPDH 活性阻害を抑制した。加えて DTT と 2-mercapto ethanol も同様の阻害抑制効果を示したことから、GAPDH 活性阻害における cyclohexyl-DHP の標的が SH 基であることが示唆された。さらに、cyclohexyl-DHP 曝露した大腸菌の GAPDH 活性は cyclohexyl-DHP 濃度依存的に阻害され、解糖系酵素が DHP 類の標的であることが示唆された。現在 DHP 誘導性ストレスの細胞応答および疾患との関連について検討している。