

26Q-pm007

ファブリー病の発生機構と薬剤作用機序に関する構造学的研究

○菅原 佳奈子¹, 兎川 忠靖¹, 鈴木 俊宏¹, 大野 一樹², 田島 陽一³,
岩本 邦彦⁴, 櫻庭 均¹(¹明治薬大,²知財研究推進機構,³東京都臨床研,⁴理研)

【目的】ファブリー病は α -ガラクトシダーゼ (GLA) の活性低下により、心血管系や腎臓に障害を来す遺伝病である。その分子病態を解明し、酵素増強療法 (EET) 用の治療薬候補の作用機序を明らかにするため、物理化学的および構造学的解析を行った。

【方法】ファブリー病の病因である 210 種類のアミノ酸置換変異 (古典型 196、亜型 14) について、変異 GLA の 3 次元構造モデルを構築し、臨床表現型による構造変化の違いを解析した。また、EET 治療薬候補の 2 種類のイミノ糖 (1-deoxygalactonojirimycin; DGJ および galactostatin bisulfite; GBS) とヒト GLA との分子間相互作用に関して、物理化学的および構造学的に解析した。

【結果と考察】古典型ファブリー病では GLA の構造変化は大きく、分子内部あるいは活性部位などの機能的に重要な部位に局在していた。一方、亜型ファブリー病では小さい構造変化が分子表面に局在していた。また、DGJ と GLA および GBS と GLA の相互作用は主にエンタルピー駆動性であったが、後者ではエントロピー駆動性の要素も関与する可能性が示された。構造解析の結果、DGJ と GBS は共に活性部位に立体構造的に適合し、それを構成するアミノ酸残基と水素結合していることが明らかになった。