

# 26L-pm10

リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素のリガンド認識機構

○島本 茂<sup>1</sup>, 圓尾 廣子<sup>1</sup>, 吉田 卓也<sup>1</sup>, 乾 隆<sup>2,3</sup>, 宮本 優也<sup>2</sup>, 小林 祐次<sup>4</sup>,  
藤森 功<sup>3,4</sup>, 鶴村 俊治<sup>3</sup>, 有竹 浩介<sup>3</sup>, 裏出 良博<sup>3</sup>, 大久保 忠恭<sup>1</sup>(<sup>1</sup>阪大院薬,  
<sup>2</sup>大阪府大院生命, <sup>3</sup>大阪バイオサイエンス研究所, <sup>4</sup>大阪薬大)

【背景と目的】リポカリン型プロスタグランジン(PG)D 合成酵素(L-PGDS)は、脳内で PGH<sub>2</sub> から睡眠時発熱に関与する PGD<sub>2</sub> への異性化反応を触媒する酵素である。また、L-PGDS は疎水性低分子輸送に関与するリポカリンファミリーに属しており、レチノイドやピリベルジン等、大きさも化学構造も異なる様々な疎水性低分子と同程度の強さ(K<sub>d</sub>=30~150nM)で結合できるという幅広いリガンド選択性を有している。このことから、L-PGDS は酵素として働くだけでなく、脳内の様々な疎水性低分子の輸送タンパク質及びスカベンジャーとしての役割を担っていると考えられている。昨年、我々は遊離型の L-PGDS の溶液構造を決定し、βバレル構造の内部にリポカリンファミリーの中でも特に大きな疎水性 cavity を持ち、このことが大きさも化学構造も異なる様々な疎水性低分子との結合を可能にしていることを示した。しかし、L-PGDS のリガンド認識機構の詳細は明らかにされていないため、NMR を用いてリガンド複合体の立体構造決定を行った。

【結果と考察】リガンドとして PGH<sub>2</sub> 安定誘導体 U46619 を用い、L-PGDS-U46619 複合体を形成させ、各種 2次元及び 3次元 NMR スペクトルの測定及び解析を行い、立体構造を決定した。得られた L-PGDS-U46619 複合体の立体構造と遊離型 L-PGDS 立体構造を比較することで、U46619 の結合に伴い L-PGDS の βバレル上部に位置するループ領域が疎水性 cavity に蓋をするような構造変化を起こすことが明らかとなった。この induced fit 機構により、L-PGDS は様々な低分子と同程度の強さで結合できると考えられる。