

26I-am03

シアル酸転移酵素阻害剤の作用分子メカニズム

○後藤 志帆¹, 左 一八¹, 金井 祐吾¹, 尾山 公一², 吉田 久美³, 古田 巧⁴,
管 敏幸⁵, 鈴木 隆¹(¹静岡県大院・薬・生体分子薬学, ²名大・物国セ, ³名大院・情報科学, ⁴京大・化学研, ⁵静岡県大院・薬・薬品製造化学)

【目的】シアル酸転移酵素 (ST) は糖鎖の非還元末端ガラクトース (Gal) 残基にシアル酸を転移する酵素である。この ST を介して合成されるシアル酸含有糖鎖は炎症・ウイルス感染・癌転移などの病態形成に深く関与する事が明らかとなっている。これまでシアル酸を含む特定の糖鎖発現を制御できるような有効な阻害剤は報告されていない。本研究は ST に対する新規阻害剤を探索し、その作用分子メカニズムを明らかにする事で有用な糖鎖合成阻害剤を創出する事を目的に行った。

【方法】 α 2-6 シアル酸転移酵素 (ST6Gal I) 阻害剤探索及び阻害剤の性状解析は、ELISA プレートを用いた酵素学的測定法により行った。また、阻害剤の酵素標的部位を同定するために、ドナーである CMP-Neu5Ac との結合部位であるとされるシアルリルモチーフ L に点変異を導入した G182QST6Gal I を作製し、大腸菌で発現・精製した。この変異体酵素を用いて阻害実験を行なった。

【結果および考察】阻害剤の性状解析により特定の構造を持つポリフェノール化合物が ST6Gal I を選択的に阻害する事を見出した。最も阻害効果の高い化合物は CDP よりも強力に ST 活性を抑制した。これら阻害活性を有する化合物に共通する構造から、阻害活性に重要な構造学的知見を得た。さらに変異体酵素を用いた阻害実験より、本酵素の活性部位を構成すると考えられている 182 番目のアミノ酸残基とポリフェノール化合物が直接結合する事が示唆された。これらの知見はポリフェノール化合物の ST 活性阻害の作用分子メカニズムを解明するのみならず、細胞表面の機能性糖鎖分子の発現制御を可能にする化合物の創出に繋がるものと期待される。