

OS02-4 抗マラリア薬の開発を目指した構造生物学的研究

○田中 信忠¹, 梅田 知伸¹, 日下部 吉男¹, 中西 雅之², 北出 幸夫³, 中村 和郎¹

¹昭和大薬, ²松山大薬, ³岐阜大工

マラリアは、ハマダラ蚊を介した *Plasmodium* 属原虫の感染により引き起こされる。ヒトに感染する 4 種類のマラリア原虫の中で *P. falciparum* が最も重篤な症状を引き起こす原虫である。近年、薬剤耐性原虫の蔓延が問題となっており、新規抗マラリア薬の開発が期待されている。本講演では、我々が取り組んでいる抗マラリア薬の開発を指向した構造生物学的研究の中から典型的な 2 例を紹介したい。

我々は、生体内メチル化に関与する酵素に着目し、*P. falciparum* 由来 *S*-adenosyl-L-homocysteine hydrolase (PfSAHH) の X 線結晶構造解析を行った。ヒト由来同酵素 (HsSAHH) との構造比較から、活性部位のわずか 1 アミノ酸の違いが阻害剤感受性の違いの鍵であることを明らかにした。この知見が、種選択的阻害剤のデザインに役立つと考えられる (*J. Mol. Biol.*, 2004; *Mol Biochem. Parasitol.*, 2005)。

しかし、上記のような種選択的阻害剤の開発は、基礎研究としては非常に興味深いテーマであるものの実用化は容易ではない。そこで我々は、ヒトに存在しない代謝経路である非メバロン酸経路に注目し、*P. falciparum* の同経路 2 番目の酵素である 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase (PfDXR) の X 線結晶構造解析に取り組んだ。阻害剤存在下、非存在下の構造解析に成功し、PfDXR 分子の柔軟性が阻害剤結合時に生じる誘導適合を可能にしていることを明らかにした。PfDXR と阻害剤との複合体の立体構造情報は、より強力な PfDXR 阻害剤をデザインするために役立つであろう (*Sci. Rep.*, 2011)。