

# 30amC-288

farnesol による黄色ブドウ球菌由来 HMG-CoA 還元酵素抑制機序

○井上 能博<sup>1</sup>, 吉川 結美<sup>1</sup>, 西宮 奈穂<sup>1</sup>, 恩田 佳奈<sup>1</sup>, 中原 久美子<sup>1</sup>,  
梶川 瑞穂<sup>1</sup>, 石戸 聡<sup>1</sup>(<sup>1</sup>昭和薬大)

【目的】臨床分離黄色ブドウ球菌の増殖をメチシリン感受性、耐性に関わらず抑制するテルペン化合物を見いだした。その中で最も抑制力の強い farnesol が、既存の抗菌薬と異なりメバロン酸経路の律速段階で働く HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoAR) を抑制することを報告した。そこで本研究では、その抑制機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】増殖抑制は、濁度の経時的測定により、濁度上昇の遅れで評価した。酵素活性は、補酵素である NADPH の変化量 ( $\Delta A_{340}$ ) から算出した。タンパク質の性状の変化を円偏光二色性 (CD) スペクトルおよび表面プラズモン共鳴測定によって測定した。

【結果と考察】HMG-CoAR に farnesol (80 $\mu$ g/ml) を 37°C で 1h 作用させ、還元処理をせずに SDS 電気泳動を行うと、未処理時に観察される 47kDa のバンドおよび farnesol 処理により出現する 100 kDa 付近のバンドの計 2 本が確認できた。還元処理を行うと、100kDa 付近のバンドは消失した。この farnesol の処理により酵素活性は完全に失活していた。

Farnesol 処理により表面プラズモン共鳴測定で得られるセンサーグラムが下に凸となったことから、HMG-CoAR と farnesol の相互作用は、単純な結合・吸着ではないと思われた。CD スペクトルの結果は、HMG-CoAR 構造中の  $\alpha$ -helix 含有率が farnesol により 43% から 32% へと低下していることを示していた。以上のことから、HMG-CoAR の farnesol の失活は、二量体形成および二次構造変化の両者により引き起こされることが示唆された。