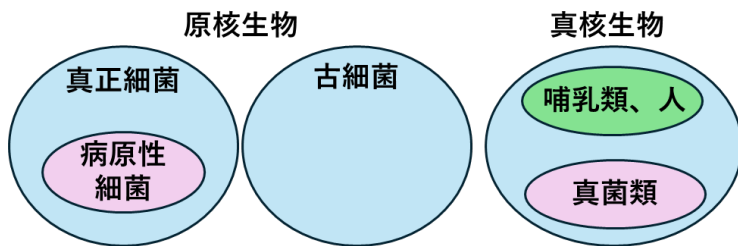


新しい抗真菌薬の開発を目指した、 エルゴステロール合成酵素の機能および構造解析

抗真菌薬開発の難しさとステロール合成酵素

- ◆ きのこやカビが属する真菌類には、酵母や麹菌など有用な種のほかに、水虫やカンジダ症などの原因となる病原性真菌が存在する。
- ◆ 抗真菌薬（真菌の生育を妨げる抗生物質）は真菌にだけ効く毒でないといけませんが、同じ真核生物である人と真菌は細胞の仕組みが似ているため開発が難しい。
- ◆ 真核生物の細胞膜にはステロールが存在し、哺乳類はコレステロール、真菌はエルゴステロールを用いている。二種のステロールの合成酵素には差異が存在するため抗真菌薬の標的になり得る。



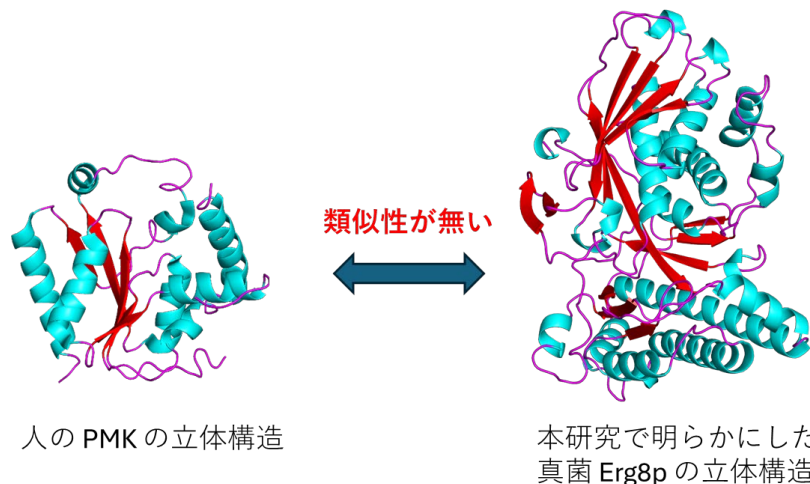
地球上の生物を大きく2種類、あるいは3種類に分類すると人と真菌は同じ真核生物に属し、細胞の仕組みがよく似ている。病原性細菌に効く抗菌薬は人（真核生物）と細菌の細胞の仕組みの違いに基づいている。

本研究の目的

- ◆ 新たな抗真菌薬の開発に繋げることを念頭した、エルゴステロール合成酵素の機能解析と立体構造解析。本研究では人と真菌で差異の大きい Erg8p や Erg27p などを研究対象としている。

Erg8p の立体構造と人の酵素との比較

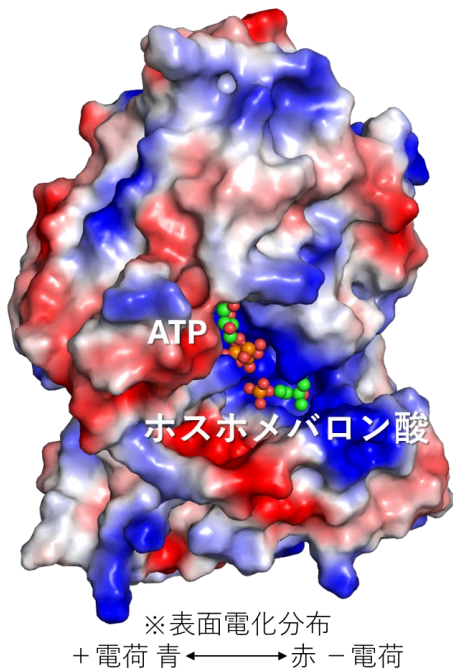
- ◆ 本研究において真菌類ホスホメバロン酸キナーゼ（PMK）である Erg8p の立体構造を結晶構造解析により決定した。Erg8pと人の機能的に対応する酵素である PMK を比較すると、全く立体構造が異なることが明らかとなった。
- ◆ 構造が異なるため、Erg8p の阻害剤は人のPMK を阻害しないと考えられる。つまり真菌にだけ効く毒、すなわち抗真菌薬として使える可能性が高い。



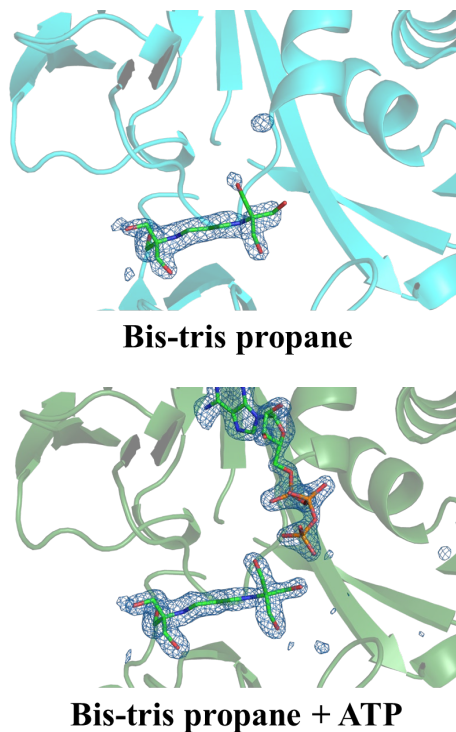
Erg8p の立体構造から明らかになったこと

◆ Erg8p について酵素単体や、ATP や基質（ホスホメバロン酸）が結合した複合体など、計6つの状態を原子の位置が分かる精度で決定することで、Erg8p の分子基盤を詳細に明らかにした。

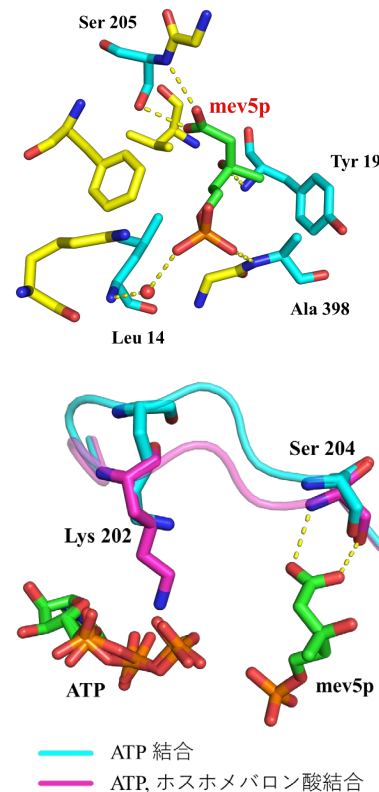
◆ Erg8p-ATP-基質複合体の基質結合位置と表面電荷



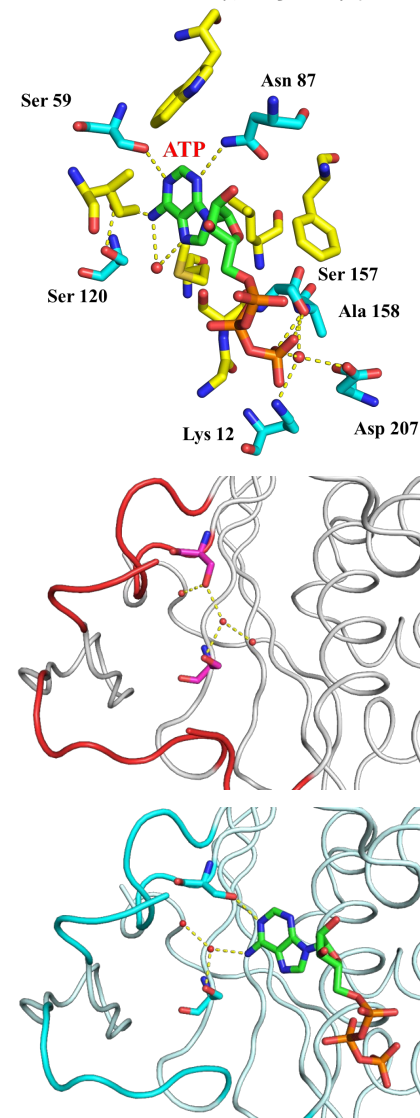
◆ Bis-Tris propane の結合と、ATP との相互作用



◆ 基質結合部位の詳細と Lys 202 の誘導適合



◆ ATP結合部位の詳細と Ser 59 の誘導適合



まとめ

◆ 新たな抗真菌薬の開発を視野に入れ、エルゴステロール合成酵素の機能解析と立体構造解析を行っている。

◆ Erg8p の立体構造解析から酵素の詳細な情報が得られた。これらの知見は今後のエルゴステロール合成阻害薬の開発に資することが期待される。