核酸およびレドックス調節パスウェイを標的とする抗トリパノソーマ薬の開発

医薬 A5

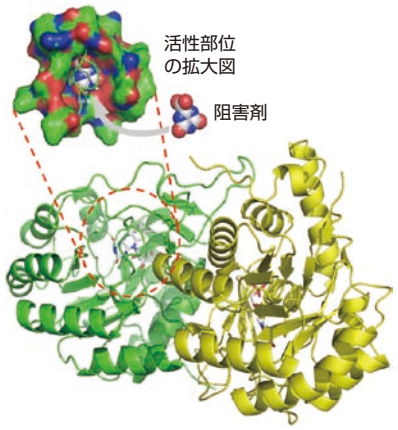
代表機関：東京大学大学院医学系研究科
代表研究者：北 潔

背景
- 「トリパノソーマ症」は、寄生虫が引き起こす致死性の病気
- アフリカや中南米で、毎年数十万人が感染
- 治療薬の開発が待たれている

成果
- トリパノソーマが生きるのに必要なタンパク質（酵素）の構造を解明
- 治療薬のもとになる化合物を発見した

熱帯に多いトリパノソーマ症は、寄生虫の一種であるトリパノソーマという原虫が引き起こす致死性の病気です。アメリカ型原虫の場合はシャーガス病、アフリカ型原虫の場合は睡眠病となり、毎年数十万人もの患者が新たに発生しています。このため、WHOにより、制圧すべき病気の1つにあげられています。地球温暖化や大陸をまたいだ人の交流により、熱帯だけの病気とはいえなくなりつつあることや、日本の国際貢献という面から、日本での治療薬開発が望まれています。

私たちは、トリパノソーマ症治療薬のもとになる化合物（リード化合物）を見いだすことを目的として、原虫が生きていくのに必要な種々の酵素の構造を解析し、その酵素のはたらきを阻害する物質を探索してきました。ターゲットは、核酸（DNAやRNA）の材料（ピリミジン）をつくるのに必要な酵素と、原虫が酸素濃度の変化に適応するのに必要な酵素（レドックス調節経路の酵素）です。



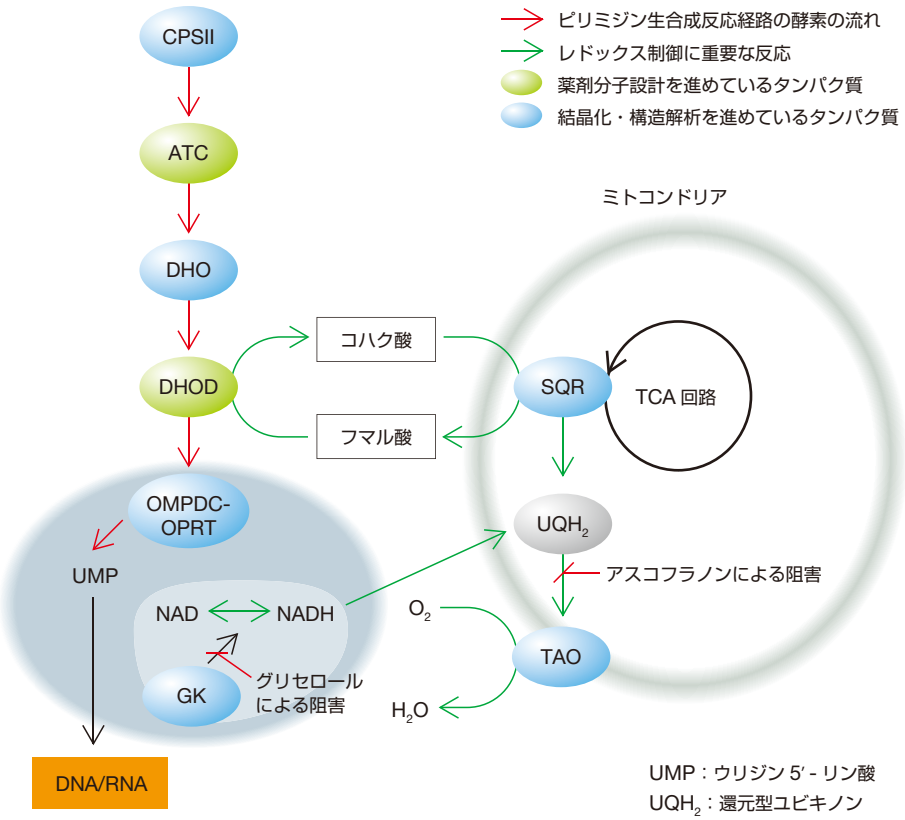
アメリカ型原虫のDHODの立体構造。構造に基づいて阻害剤が設計された。　図版提供：北 潔

中でも大きな成果をあげているのは、アメリカ型原虫のDHOD（ジヒドロオロト酸脱水素酵素）の研究です。阻害剤との複合体の構造解析で得た情報をもとに、コンピューターで阻害剤を設計し、実際に合成しました。これらの化合物と、本プログラムの化合物ライブラリーからの化合物をスクリーニングし、阻害活性をもつ化合物を21個発見しました。特筆すべきは、そのうちの11個が、実際にトリパノソーマの増殖を抑えたことです。

また、アメリカ型原虫のATC（ピリミジン合成系の酵素）、回虫のQFR（キノール−フマル酸還元酵素）の構造解析にも成功し、阻害活性をもつ化合物を発見しています。

アフリカ型原虫については、GK（グリセロールキナーゼ）という酵素の構造解析に成功しています。また、まだどの生物でも構造解析されたことのないTAO（シアン耐性酸化酵素）の結晶化に成功しており、構造解析を進めています。

他にも、いくつかの酵素の構造解析に取り組んでいます。酵素の構造に基づいて見いだした阻害剤をもとに、トリパノソーマ症の有効な治療薬がきっと誕生することでしょう。



ピリミジン生合成とレドックス制御の反応経路。UMPを生合成するピリミジン生合成反応では6つの酵素、CPSII、ATC、DHO、DHOD、OMPDC-OPRTがはたらいている。レドックス制御反応で重要な酵素SQRは、ミトコンドリアでの酸化反応ではたらいている。アスコフラノンによるアフリカトリパノソーマの酵素TAOの阻害効果は、酵素GKを阻害する薬（グリセロール）との併用で高まる。　図版提供：北 潔ほか