

ヒトインドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ フェリルオキシ中間体と反応機構および基質阻害の 関係性の解明

理学研究科 生命科学専攻

○准教授 やなぎさわさちこ
柳澤幸子

キーワード

トリプトファン代謝, 二原子酸素添加酵素, 基質阻害, 反応中間体



研究概要

われわれヒトが生体内で合成することができない必須アミノ酸の一種であるトリプトファンの、主要な代謝経路（図1）の最初の反応を触媒する酵素であるインドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ（IDO）は、トリプトファンに酸素二原子を添加する二原子酸素添加酵素です。IDO はトリプトファン濃度が高い時に酵素活性が減少する基質阻害という性質を示します。この基質阻害を起こしている時に特徴的に検出されるフェリルオキシ中間体に着目しました。この中間体が形成されている時には、活性中心以外の別の部位（基質阻害部位）にトリプトファンが結合していると考えられています（図2）。一方、IDO はガン化した組織や胎盤で多く発現し、免疫抑制に深く関わることから、IDO 阻害剤のガン治療薬への応用が期待されています。基質阻害部位への薬剤の結合も IDO の反応を阻害することが可能であり、創薬ターゲットとして期待されます。しかしながら、基質阻害部位は酵素反応中に形成されると考えられ、基質阻害部位へのトリプトファン結合様式は不明です。そこで、種々の温度で活性測定を行い、基質阻害部位へのトリプトファン結合に相当する基質阻害定数の温度依存性を調べました。その結果、活性中心と基質阻害部位ではトリプトファン結合の温度依存性が異なることが明らかとなりました。この温度依存性の違いを酵素反応中のタンパク質の立体構造変化から議論します。

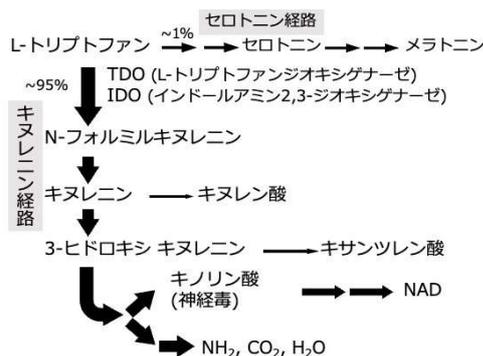


図1 トリプトファン代謝経路
Osamu Takikawa (2005) *BBRC* vol. 338, 12-19

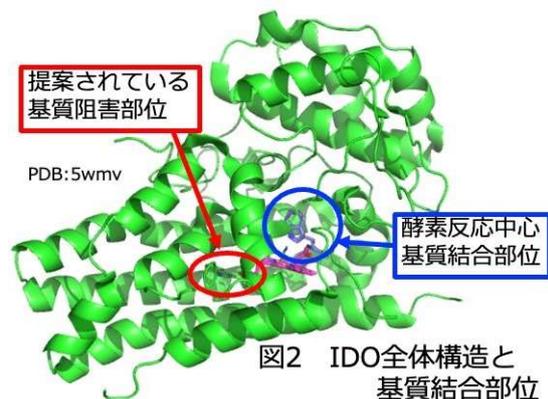


図2 IDO全体構造と
基質結合部位

アピール ポイント

IDO の活性部位への阻害剤結合型結晶構造は多くの報告がありますが、酵素反応中に現れる基質阻害部位への基質の結合様式を捉えるのは困難で未だ報告がありません。酵素活性の温度依存性を調べることで熱力学的な知見を得、そこから立体構造変化の議論を展開します。今後は、計算科学と組み合わせることで結合様式の解明につなげていく予定です。