



新規阻害剤と GSTP の複合体の構造解析

友池史明¹, 宍戸裕子², 阿部洋¹
¹名古屋大学、²北海道大学

キーワード：阻害剤、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、創薬

1. 背景と研究目的

グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) は細胞の解毒機構に関わる酵素であり、抗がん剤を含む多様な基質にグルタチオンを抱合させる活性を有している。そのため、GST を阻害することはガン治療を目的とした創薬において重要な標的の一つである。しかし、細胞内において、グルタチオンは数 mM と高濃度であるため、グルタチオン結合部位を標的とした競合阻害剤は阻害能が弱いという問題があった。そこで我々はグルタチオンに結合した後、共有結合を形成する阻害剤、GS-ESF を開発した。本阻害剤は GST のグルタチオン結合部位に結合した後、チロシン残基と共有結合を形成する。このため、高濃度のグルタチオン存在下でも持続して GST を阻害する。本成果は既に *Chemical Communications* 誌に報告している。しかし、GS-ESF では十分な阻害能が発揮されなかったため、新規に共有結合性阻害剤を開発した。本研究では阻害機構を明らかにするため、新規阻害剤と GST の一種である GSTP の複合体の構造決定を試みた。

2. 実験内容

新規阻害剤と GSTP を反応させた後、結晶化スクリーニングを行った。得られた結晶を用い、あいちシンクロトロン BL2S1 において 95 K 下で測定を行った。

3. 結果および考察

結晶化スクリーニングで得られた複数の結晶について測定を行った。その中で、図に示した結晶については明確な回折点が得られた。そこで測定条件を最適化して測定を行い、1.30 Å という高分解能の回折像を取得することに成功した。現在、分子置換法によってデータを解析し、構造解析を進めている。また、高分解能の結果が得られる条件が確定したことで、今後、阻害剤の誘導体開発も大きく促進すると期待される。

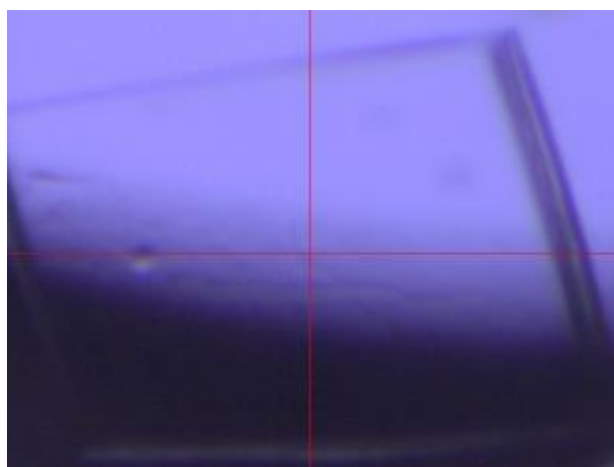


図 測定に用いた結晶