

～顧みられない熱帯病「アフリカ睡眠病」の新薬開発に向けた一歩～  
寄生性原虫 *Trypanosoma brucei* における GMP 還元酵素が、多量体構造の変化に  
起因したアロステリック調節を行うことを明らかに。

- ・アロステリック制御部位を標的としたアフリカトリパノソーマ症の新規薬剤開発に貢献
- ・論文が「Nature Communications」誌に掲載

大阪府立大学（学長：辰巳砂 昌弘）大学院生命環境科学研究科 応用生命科学専攻の乾 隆 教授（21 世紀科学研究センター創薬科学研究所所長、研究推進本部副本部長）らの研究グループ（今村 章 博士 後期課程 3 年（当時）（「博士課程教育リーディングプログラム」第 1 期履修生）、および岡田 哲也 博士 研究員が共筆頭著者）は、英国の Diamond Light Source の井上 勝晶 博士ら、大阪大学 工学研究科 の内山 進 教授ら、およびケニアの African Union/NEPAD の Kubata B. Kilunga 博士との共同研究により、人獣共通の致死性感染症「アフリカトリパノソーマ症（アフリカ睡眠病）」の新薬開発に貢献する研究として、*Trypanosoma brucei*（図 1）における GMP 還元酵素のアロステリック制御メカニズムに関する新しい知見を得ました。

同研究は、Nature Publishing Group が刊行する学術雑誌「Nature Communications」に、4 月 15 日 18 時（日本時間）に掲載されました。（報道解禁日時 4 月 16 日 18 時（日本時間））



図 1. *Trypanosoma brucei*（手前）と赤血球  
（過去の共著論文 J. Exp. Med., 192(9), 2000 の表紙より転用）

## ■発表雑誌

<雑誌名>

Nature Communications （日本時間：4 月 15 日 18 時公開）

<論文タイトル>

Allosteric regulation accompanied by oligomeric state changes of *Trypanosoma brucei* GMP reductase through cystathionine- $\beta$ -synthase domain.

<著者>

今村章、岡田哲也、馬瀬ひかる、大谷拓也、小林委加、田村真夏（大阪府立大学）、Kubata, B. Kilunga（African Union/NEPAD）、井上勝晶、Rambo, P. Robert(Diamond Light Source)、内山進、石井健太郎(大阪大学)、西村重徳、乾 隆（大阪府立大学）

<DOI 番号>

10.1038/s41467-020-15611-3

## 【研究業績に関するお問い合わせ】

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 教授 乾 隆

TEL:072-254-9473 Eメール: inuit [at] bioinfo.osakafu-u.ac.jp [at] の部分を@と差し替えてください

## ■報道解禁日時

日本時間 2020 年 4 月 16 日 18 時 (英国時間: 16 日午前 10 時)

※それ以前の公表は禁じられています。

## ■研究内容

「アフリカトリパノソーマ症(アフリカ睡眠病)」は寄生性原虫 *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) が、ツェツェバエを媒介昆虫として、ヒトや家畜に寄生することによって引き起こされる人獣共通の致死性感染症であり、世界保健機構 (WHO) が指定する Neglected Tropical Diseases (顧みられない熱帯病: 熱帯地域の途上国を中心に流行している感染症を指して用いることが多い) の 1 つです。本感染症に対する現在の治療薬には、強い副作用があることや薬剤耐性原虫の出現などの問題が山積しており、新たな作用機序を有する新規治療薬の開発が強く望まれています。

*T. brucei* はプリンヌクレオチドのデノボ合成経路を欠損しているため、宿主から得たヌクレオシドからサルベージ経路 (図 2) を介してプリンヌクレオチドを合成します。本経路はグアニンおよびアデニンヌクレオチドの相互変換を行い、これらのヌクレオチドのバランスを保つ重要な働きを持つことから、サルベージ経路中の酵素は創薬標的候補分子になると考えられます。我々の研究対象である GMP 還元酵素 (GMPT) は、このサルベージ経路上の酵素であり、NADPH を補酵素として GMP から IMP への脱アミノ化反応を触媒します (図 3)。この働きは細胞内の GMP 濃度の恒常性を維持するために重要であることから、本酵素は進化の過程においても高度に保存されています。

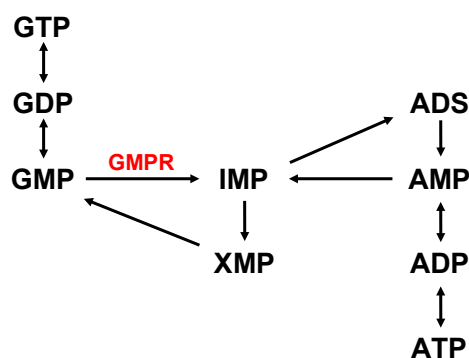
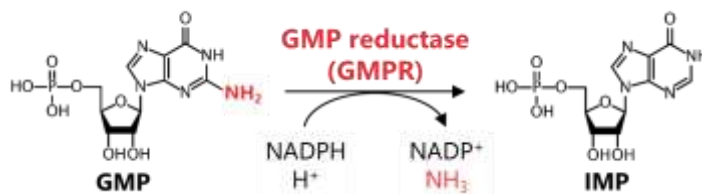
図2. *T. brucei*におけるプリンヌクレオチドのサルベージ経路

図3. GMP還元酵素による触媒反応

本論文では、*T. brucei* GMPT (TbGMPT) が有する種特異的構造であるシスタチオニン  $\beta$ -シンターゼ (CBS) ドメインに、グアニンヌクレオチド (GTP および GMP) あるいはアデニンヌクレオチド (ATP) がアロステリック結合することによって、本酵素の多量体構造の変化を伴った正および負の活性調節が行われることを明らかにしました。すなわち、ヌクレオチド非存在下では“緩んだ (relaxed)” 8 量体を形成していますが、CBS ドメインへのグアニンヌクレオチドの結合により“捻れた (twisted)” 8 量体を形成することによって活性化されます (図 4b, c)。一方、ATP を加えた場合には、これらの 8 量体構造が 2 つの 4 量体に解離することによって、TbGMPT 活性を抑制することが示されました。

以上のことから、TbGMPT のアロステリック制御は、CBS ドメインへのグアニンあるいはアデニンヌクレオチドの結合で誘導される多量体構造の差異に起因することが、世界で初めて明らかになりました。

## 【研究業績に関するお問い合わせ】

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 教授 乾 隆

TEL: 072-254-9473 Eメール: [inuit \[at\] bioinfo.osakafu-u.ac.jp](mailto:inuit[at]bioinfo.osakafu-u.ac.jp) [at] の部分を@と差し替えてください

## ■社会的意義、今後の予定

ヒトをはじめとする宿主動物の GMPR には CBS ドメインが存在しません。したがって、本ドメインを標的とすることによって、*T. brucei* の GMPR のみを特異的に阻害する医薬候補化合物の開発が可能となり、既存のアフリカトリパノソーマ症治療薬が抱える副作用克服の一翼を担うことが期待されます。

## ■用語解説

(注1) アフリカトリパノソーマ症  
症状の進行に伴い、ヒトにおいては特有の睡眠障害が認められることから「アフリカ睡眠病」とも呼ばれる。世界保健機構(WHO)によって「顧みられない熱帯病」の一つに認定されており、その克服に向けて国際的に研究が進められている。

(注2) *Trypanosoma brucei*  
単細胞の原始的な真核生物で、長さ10-30  $\mu\text{m}$ 、太さ数  $\mu\text{m}$  と細長く、鞭毛を使って活発に動き回る(図1)。アフリカ大陸の赤道周辺に生息する媒介昆虫ツェツェバエを介して、ヒトや家畜へと寄生する。感染当初は血流中で増殖・減少を繰り返すが、やがて脳脊髄液や脳内へ移行することにより様々な神経症状を引き起こす。

図4. TbGMPR/GMP 複合体の結晶構造

- (a) TbGMPR の分子構造。アロステリック結合部位に GMP が結合することによって、CBS ドメインが約  $40^\circ$  回転する。
- (b) ヌクレオチド非存在化における TbGMPR の 8 量体構造。A~D および A'~D' は 8 量体中の TbGMPR 各分子を示す。
- (c) GMP 存在化における TbGMPR の 8 量体構造。(b) と (c) の補助線(赤色)を比較すると GMP 結合時には角度が大きくなる。

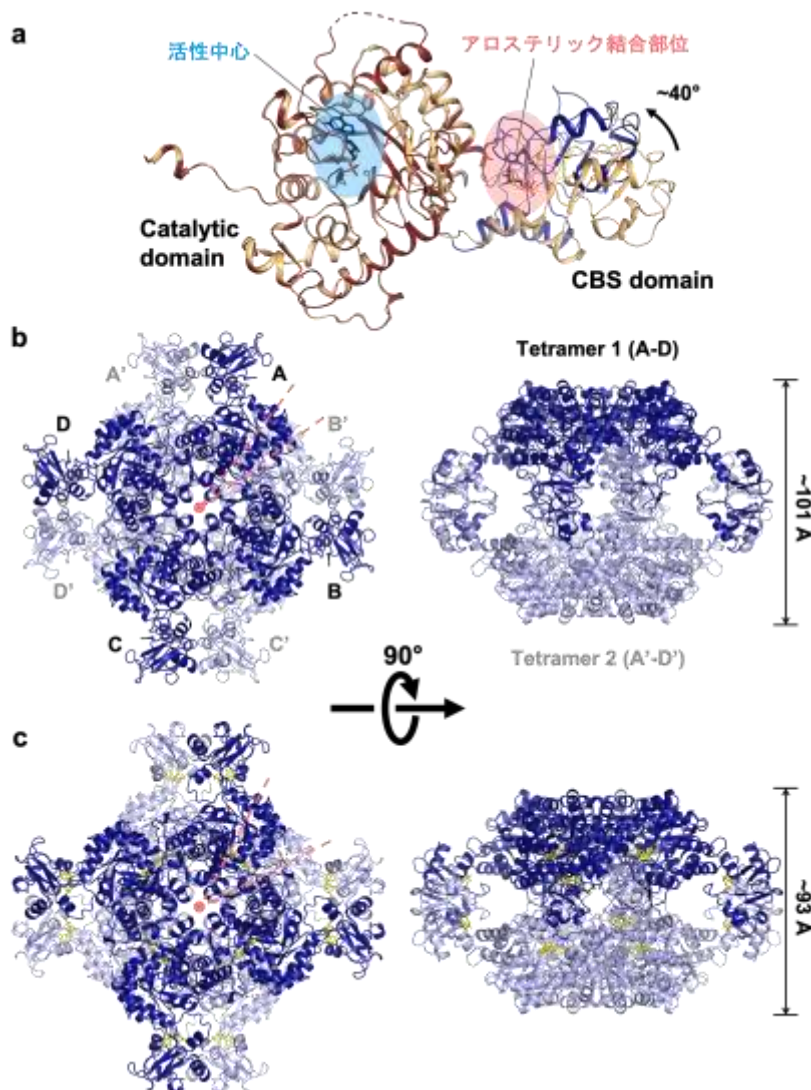
## (注3) プリンヌクレオシド/ヌクレオチド

DNA 上の遺伝情報を表す4つの文字 ATGC のうち、アデニン(A)とグアニン(G)に相当する物質をプリン塩基と言い、これらにリボース(糖)が結合したものがプリンヌクレオシドである。リボースにさらにリン酸基が結合するとプリンヌクレオチドとなり、DNA の構成要素となるだけでなく、細胞内のエネルギー源や情報伝達にも利用される。

## 【研究業績に関するお問い合わせ】

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 教授 乾 隆

TEL:072-254-9473 Eメール: [inuit\[at\]bioinfo.osakafu-u.ac.jp](mailto:inuit[at]bioinfo.osakafu-u.ac.jp) [at] の部分を@と差し替えてください



**（注4）デノボ合成経路**

糖とアミノ酸などからプリン塩基を新規に合成する酵素反応経路。ラテン語で「初めから」を意味する“de novo”に由来する。

**（注5）サルベージ経路**

細胞内に存在するアデニンヌクレオチド(A)とグアニンヌクレオチド(G)を相互に変換する酵素反応経路。細胞内でAが不足すると、本経路の働きによりGを原料としてAが産生される。

**（注6）GMP**

グアノシン5'—リン酸(guanosine 5'-monophosphate)。プリンヌクレオチドの一種であり、DNAやRNAの材料になるほか、細胞内の情報伝達物質としても機能する。

**（注7）IMP**

イノシン5'—リン酸(inosine 5'-monophosphate)。プリンヌクレオチドの一種であり、サルベージ経路によるアデニン／グアニンヌクレオチドの相互変換の過程において、共通の前駆体として産生される。

**（注8）アロステリック調節（制御）**

酵素の活性中心以外の部分（アロステリック結合部位）に対して（図4a）、エフェクター分子が結合することにより酵素の構造が変化し、酵素の触媒活性が増強または減弱されることを表す。

**（注9）多量体構造**

複数のタンパク質分子が規則的に結合し合うことによって形成される構造。タンパク質分子8個で形成される場合は8量体、4個であれば4量体という。

**■参考：博士課程教育リーディングプログラム概要****「システム発想型物質科学リーダー養成学位プログラム」**

大阪府立大学と大阪市立大学が共同で運営しているプログラムで、正式なプログラム名称は博士課程教育リーディングプログラム「システム発想型物質科学リーダー養成学位プログラム」（略称「SiMS（シムス）」）。

産業が競争力を高め、イノベーションにより持続型社会を実現するため、グローバルリーダーシップを発揮できる博士研究人材が強く求められていることを背景に設計した、産業界を牽引するグローバルリーダーを育成するための5年一貫の博士学位プログラムです。

2020年3月には、事後評価で「S評価」を取得しました。



（事業期間） 2013 年度～2019 年度

（部局名） 大阪府立大学大学院 工学研究科、生命環境科学研究科、  
理学系研究科、人間社会システム科学研究科、  
大阪市立大学大学院 工学研究科

（対 象） 大学院生

**<参考リンク>**

大阪府立大学と大阪市立大学が共同で運営する博士人材育成プログラムが事後評価でS 評価を取得  
（2020年3月10日）

<http://www.osakafu-u.ac.jp/press-release/pr20200310/>

**【研究業績に関するお問い合わせ】**

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 教授 乾 隆

TEL:072-254-9473 Eメール: [inuit \[at\] bioinfo.osakafu-u.ac.jp](mailto:inuit@bioinfo.osakafu-u.ac.jp) [at] の部分を@と差し替えてください