

Title	高度に選択的な酵素阻害剤の取得を目指す構造生物学
Sub Title	Structural biology for a generation of highly selective inhibitor
Author	向井, 邦晃(Mukai, Kuniaki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>化合物が治療薬や診断薬として有用であるためには、特定の酵素・受容体に対して特異性および親和性を持つことが必須である。薬剤開発の基礎研究段階では、候補となる化合物の探索に多大な時間・コストを要する。この過程の効率化には、標的となる酵素・受容体に対して高特異性・高親和性を持つ化合物を速やかに考案することが必要であるが、その基本原理は確立されていない。</p> <p>本研究では、構造と機能が僅かに異なる2酵素-アルドステロンとコルチゾールの合成酵素-を対象とする。2酵素が研究対象として好適である理由は、アミノ酸配列が93%同一であるが、同一の基質に対する活性の相異が明確である点である。すなわち、2酵素は共通の活性として同等のステロイド11β水酸化活性を示す一方で、18位酸化活性については差異があり、前者と後者はそれぞれ強弱を示す。したがって、構造・活性において僅差を示す2酵素は、機能の相異を構造の相異で詳述する上で最も適した一組の酵素である。本課題では、組換えコルチゾール合成酵素変異体を調製し、酵素活性とリガンド結合型の構造解析を行った。この変異酵素では、野生酵素と比較して18位酸化活性が低下していること、基質ポケットにおいて活性中心に対する基質の結合位置がシフトしていることが判明した。これらの結果は、導入した変異による酵素の構造変化が基質との相互作用を変化させたことを示す。</p> <p>本研究は、よく似た2酵素に関する構造・機能相関の制御機構を示すことにより、酵素・受容体を標的とする阻害剤・拮抗剤などの取得に関する基本原理の一端を供する。例えば前立腺癌や乳癌に対する現行の治療薬は、異なるステロイド合成経路に対する阻害のクロストークを起こすが、構造・機能相関の基本原理の提示は、より選択性の高い薬剤の開発に役立つ。</p> <p>Chemicals useful for therapeutic and diagnostic purposes need to have highly selective affinity for a specific enzyme or receptor. Research stages of drug development have to involve significant costs and take much time. To make these processes more efficient, it is necessary to select a right strategy for generation of chemicals with high selectivity and affinity. These essential processes, however, have been lacking in principles for the strategy.</p> <p>This study focuses on the two closely related enzymes, those for synthesis of aldosterone and cortisol. The reason why they are a suitable pair for the study is that their primary structures share over 93% identities while they have differences in catalytic activity. Then, they are the most appropriate pair for detailed description of structure-activity relationship of enzyme. In this study, a mutant enzyme of cortisol synthesis was genetically engineered, and the catalytic activities and the molecular structures are analyzed.</p> <p>The results indicated, in comparison with the wild type enzyme for cortisol synthesis, that the 18-oxidation activity of the mutant was reduced, and the position and shape of the substrate pocket was shifted with respect to the active center. These observations suggest that the mutation caused structural changes in the enzyme, which had differences in interaction of the active site pocket with the substrate. Thus, the present study may have spillover effects on generation of enzyme inhibitors and receptor blockers by providing a principle for structure-activity relationship of protein. Highly selective drugs minimize undesired crosstalk between different enzyme reactions.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201900007-20190029

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部医学教育統轄センター	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	向井 邦晃	氏名 (英語)	Kuniaki Mukai		
研究課題 (日本語)						
高度に選択的な酵素阻害剤の取得を目指す構造生物学						
研究課題 (英訳)						
Structural biology for a generation of highly selective inhibitor						
1. 研究成果実績の概要						
<p>化合物が治療薬や診断薬として有用であるためには、特定の酵素・受容体に対して特異性および親和性を持つことが必須である。薬剤開発の基礎研究段階では、候補となる化合物の探索に多大な時間・コストを要する。この過程の効率化には、標的となる酵素・受容体に対して高特異性・高親和性を持つ化合物を速やかに考案することが必要であるが、その基本原理は確立されていない。</p> <p>本研究では、構造と機能が僅かに異なる2酵素—アルドステロンとコルチゾールの合成酵素—を対象とする。2酵素が研究対象として好適である理由は、アミノ酸配列が93%同一であるが、同一の基質に対する活性の相異が明確である点である。すなわち、2酵素は共通の活性として同等のステロイド11β水酸化活性を示す一方で、18位酸化活性については差異があり、前者と後者はそれぞれ強弱を示す。したがって、構造・活性において僅差を示す2酵素は、機能の相異を構造の相異で詳述する上で最も適した一組の酵素である。本課題では、組換えコルチゾール合成酵素変異体を調製し、酵素活性とリガンド結合型の構造解析を行った。この変異酵素では、野生酵素と比較して18位酸化活性が低下していること、基質ポケットにおいて活性中心に対する基質の結合位置がシフトしていることが判明した。これらの結果は、導入した変異による酵素の構造変化が基質との相互作用を変化させたことを示す。</p> <p>本研究は、よく似た2酵素に関する構造・機能相関の制御機構を示すことにより、酵素・受容体を標的とする阻害剤・拮抗剤などの取得に関する基本原理の一端を供する。例えば前立腺癌や乳癌に対する現行の治療薬は、異なるステロイド合成経路に対する阻害のクロストークを起こすが、構造・機能相関の基本原理の提示は、より選択性の高い薬剤の開発に役立つ。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Chemicals useful for therapeutic and diagnostic purposes need to have highly selective affinity for a specific enzyme or receptor. Research stages of drug development have to involve significant costs and take much time. To make these processes more efficient, it is necessary to select a right strategy for generation of chemicals with high selectivity and affinity. These essential processes, however, have been lacking in principles for the strategy.</p> <p>This study focuses on the two closely related enzymes, those for synthesis of aldosterone and cortisol. The reason why they are a suitable pair for the study is that their primary structures share over 93% identities while they have differences in catalytic activity. Then, they are the most appropriate pair for detailed description of structure-activity relationship of enzyme. In this study, a mutant enzyme of cortisol synthesis was genetically engineered, and the catalytic activities and the molecular structures are analyzed.</p> <p>The results indicated, in comparison with the wild type enzyme for cortisol synthesis, that the 18-oxidation activity of the mutant was reduced, and the position and shape of the substrate pocket was shifted with respect to the active center. These observations suggest that the mutation caused structural changes in the enzyme, which had differences in interaction of the active site pocket with the substrate. Thus, the present study may have spillover effects on generation of enzyme inhibitors and receptor blockers by providing a principle for structure-activity relationship of protein. Highly selective drugs minimize undesired crosstalk between different enzyme reactions.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
向井 邦晃	アルドステロン・コルチゾール合成の構造生物学	第93回日本生化学会大会	2020年9月14日(予定)			