

# 第25回生命科学先端研究センター 学術セミナー

日時：平成18年10月6日(金) 午後4時から

場所：医薬研究棟3階 ゼミナル室(1)(2)

講師：西村紳一郎 先生

(北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授)

(産業技術総合研究所 創薬シーズ探索研究ラボ長)

演題：「酵素のダイナミックな作用機序に基づく  
新しい創薬研究」

## 内容

インフルエンザウイルスによって広く知られることとなったシアリダーゼには基質であるシア口糖鎖の加水分解反応に直接関与する求核性アミノ酸残基が少なくとも2つ存在すると言われている。我々は最近、非可逆的阻害剤をプローブとして用いることによりそのうちの一方のエッセンシャルな求核性基の同定法を確立した。この方法を用いてコレラ毒素シアリダーゼについて求核性基を探索した結果、驚いたことにそのアミノ酸残基は活性サイトから約20Åも離れたループ内に存在していることが明らかになった。この実験事実は加水分解反応に必須の求核性基が含まれるこのフレキシブルループが大きなコンホメーション変化を伴って基質結合部位にアクセスしていることを意味している。このようなコンホメーション変化は酵素の動的（ダイナミック）な作用発現機構にとって極めて重要なプロセスであり、加水分解酵素に留まらず多くの転移酵素等にも共通する普遍的な現象として理解できるかもしれない。

このたびは高次構造解析が進展している哺乳類のガラクトース転移酵素において観察された基質結合に伴うダイナミックなループ構造変化を特異的に阻害する分子の設計コンセプトについて紹介した後、高次構造が不明のヒトフコース転移酵素やシアル酸転移酵素などの阻害剤探索への応用研究の成果についてお話したい。

※ 本セミナーは、大学院講義「分子創薬学特論」の単位認定の対象となります。該当する大学院生の方は受講して下さい。

問い合わせ先：根本英雄（内線7530、医学薬学研究部教授、分子・構造解析分野長）