

小胞体エンドマンノシダーゼ阻害剤の開発研究

(成蹊大理工) ○角野 駿太郎・山本 侑未子・廣瀬 光了・戸谷 希一郎

Developmental Study of ER-endo-mannosidase Inhibitor (*Department of Science and Technology, Seikei University*) Syuntaro Sumino, ○Yumiko Yamamoto, Mitsuaki Hirose, Kiichiro Totani

Glycoprotein oligosaccharides play pivotal roles for regulating glycoprotein quality control in the endoplasmic reticulum (ER), which contributes to construct higher-ordered structures of glycoproteins and degradation of misfolded glycoproteins. We have discovered novel misfolded glycoprotein degradation pathway mediated by ER endomannosidase in the glycoprotein quality control. We have revealed that this enzyme recognizes Glc₁Man₉GlcNAc₂-type misfolded glycoprotein as a substrate through multisite (glycan and hydrophobic patch) recognition property.

In this study, we developed an ER endomannosidase inhibitor based on multisite recognition property for glycan and hydrophobic patches. Moreover, we will also carried out development of an irreversible inhibitor having diazirine group as a protein crosslinker.

Keywords : Glycoproteins; Protein crosslinking; Endo-mannosidase; Endoplasmic reticulum glycoprotein quality control

糖タンパク質上の糖鎖は、小胞体内で糖タンパク質の高次構造形成やミスフォールド糖タンパク質の分解に寄与する糖タンパク質品質管理の制御に、重要な役割を果たしている。当研究室では、糖タンパク質品質管理における新たなミスフォールド糖タンパク質分解経路として、小胞体エンドマンノシダーゼが関与する経路を発見している。我々は本酵素が、Glc₁Man₉GlcNAc₂-型ミスフォールド糖タンパク質を基質とし、糖鎖とその近傍の疎水性パッチを多点認識することを明らかにしてきた。

本研究では、本酵素が有する糖鎖および疎水性を多点認識する性質を利用し、Figure1 に示す糖鎖部分構造と疎水性パッチを適切な長さのエチレングリコールで連結した小胞体エンドマンノシダーゼ阻害剤を開発した。また、糖鎖末端にタンパク質架橋剤である diazirine を導入した不可逆的阻害剤も併せて開発に取り組んだ。

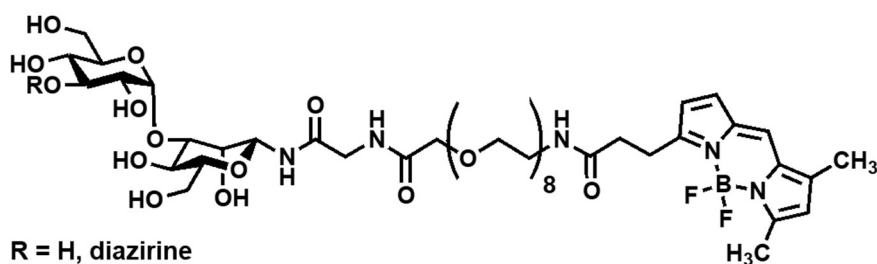


Figure 1. Target compound