

提出日：平成 30 年 5 月 1 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造機能相関	
研究代表者	氏名	阪本泰光
	所属機関名・部局名	岩手医科大学・薬学部
	職名	准教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員
		超高磁場NMR 共同利用研究課題
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	中川敦史 (研究室名：超分子構造解析学研究室)	
<p>糖尿病薬である DPP4 阻害薬のオフターゲットであり、炎症性細胞死に關与する DPP8、DPP9 の類縁酵素の立体構造を高分解能で決定した。</p> <p>ヒト DPP8/9 は、経口糖尿病薬として処方機会が急増しているグリプチン類の分子標的である DPP4 の類縁酵素およびオフターゲットとして知られている。DPP4 阻害剤によるヒト DPP8/9 の阻害は糖尿病薬の副作用発現を引き起こすことから、本研究による DPP8/9 ファミリーと DPP4 阻害剤複合体の立体構造から得られた知見は、副作用の少ない糖尿病薬や抗がん剤の開発、炎症性細胞死のメカニズム解明に役立つと考えられる。研究開始当初は、微生物 DPP を標的とする抗菌薬開発に着目し、研究を進めてきたが、微生物 DPP4 に関しては、その立体構造解析をきっかけにヒト DPP8/9 との構造および基質認識機構の類似性を明らかにした。また、本研究は DPP8/9 ファミリーと DPP4 阻害剤複合体構造解析として最初の報告であるまた、他の DPP については、解析中であり次年度以降に成果を発表する予定である。</p>		
<p>新規二次構造の比較 PmDAP IV とヒト DPP IV (INU8) とで 二次構造が異なり基質 N 末端認識に關与する。</p> <p>本研究によりはじめて明らかになった</p> <p>二次構造の比較 (βプロペラドメイン)</p> <p><small>PDBID: 5VP2 Roppongi et al., Scientific Reports (2018) PDBID: 1NL8 Thoma et al., Structure (2003)</small></p>		
<p>ヒト DPP4 → 血糖値低下</p> <p>治療薬効果</p> <p>選択性の低い DPP4 阻害薬 → オフターゲットへの影響 → 副作用 (脱毛、皮膚炎)</p> <p>選択性の高い DPP4 阻害薬 → 副作用が少ない</p> <p>ヒト DPP 8/9</p> <p>本研究成果が 開発に貢献</p>		

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 30 年 5 月 18 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp