

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 12 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 上田 卓見

所属機関名・部局名・職名： 大阪大学大学院薬学研究科・教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

リポカリン型プロスタグランジン D₂ 合成酵素の輸送機構の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入洋平

(研究室名： 高磁場 NMR 分光光学研究室)

(5) 研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

プロスタグランジンD₂ (PGD₂) は、脳脊髄液に分泌される、睡眠を誘導するプロスタグランジンである。PGD₂は自発的に PGJ₂ や 15d-PGD₂, 15d-PGJ₂ に代謝されて、炎症の制御等のPGD₂とは異なる生理機能を制御する。また、分子量約19 Kの可溶性タンパク質であるリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素 (L-PGDS)は、脳脊髄液中において、PGD₂と結合して輸送すると考えられている。したがって、PGD₂がどのような経路や速度で代謝されるか、またL-PGDSがPGD₂の代謝にどのように影響するかは、PGD₂およびその代謝物の生理機能を理解する上で重要である。しかし、PGD₂の代謝の速度定数や、L-PGDS結合状態におけるPGD₂の代謝反応は調べられていない。そこで本研究では、NMRを用いて、単独状態およびL-PGDS結合状態における、PGD₂の代謝反応の経路と速度を解明することを目的とした。

PGD₂ を中性リン酸バッファーに溶解させて、310 K で ¹H-¹³C HSQC スペクトルを連続測定した結果、複数の代謝物に対応するシグナルが経時的に出現した。標品のスペクトルとの比較により、観測された代謝物は PGJ₂, 15d-PGD₂, 15d-PGJ₂ であると同定した。PGD₂ および各代謝物の 7 位および 8 位のシグナルは、全て分離していた。交換モンテカルロ法により、観測されたシグナル群を再現できる反応モデルを探索した結果、PGD₂ の 9 位および 15 位の脱水反応により PGJ₂ および 15d-PGD₂ が約 30 時間の時定数で過渡的に生じた上で、もう一方の脱水反応により 15d-PGJ₂ が生じることが示された。次に、L-PGDS 結合時の代謝反応を解析するために、[ul-¹⁵N] L-PGDS に対して当量の PGD₂ を添加して、¹H-¹⁵N HSQC スペクトルを連続測定した。その結果、約 3 時間の時定数で、Y105, T136 等のシグナルが強度減少するとともに、新たなシグナルが出現した (Fig. 2A)。変化後のスペクトルは、15d-PGJ₂ 結合状態のスペクトルと良く一致していた。以上より、L-PGDS 結合状態では、非結合状態と異なり、中間体が観測されることなく PGD₂ が 15d-PGJ₂ に代謝されることが示された。以上の成果を、Analytical Chemistry 誌に発表した。