

## ゴルジエンドマンノシダーゼに対する薬理的シャペロンの開発研究

(成蹊大理工<sup>1</sup>) ○猪飼 将太郎<sup>1</sup>・栗原 大輝<sup>1</sup>・戸谷 希一郎<sup>1</sup>

Study on the development of pharmacological chaperones for Golgi endo- $\alpha$ -mannosidase  
(Department of Science and Technology, Seikei University) ○Shotaro Ikai, Taiki Kuribara,  
Kiichiro Totani

Golgi endo- $\alpha$ -mannosidase is currently known as the only endo-acting enzyme for the N-glycoprotein transformation pathway that catalyzes the cleavage of internal glycans and releases the Glc $\alpha$ 1-3Man from Glc<sub>1</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub>-protein.

The relationship between mutations in the *MANEA* gene encoding this enzyme and diseases are becoming clearer. However, pharmacological chaperones to modify or stabilize the structure of this enzyme and avoid its degradation has not been reported. In this study, we examined development of a pharmacological chaperone for this enzyme mimicking the Glc $\alpha$ 1-3Man structure. The target ligand is characterized by a Pr group at the Glc-3 position and deoxygenation at the Man-1 position. The Pr group regulates glycosidase resistance and inhibitory activity, while the deoxygenation contributes to the regulation of inhibitory activity and the compound stability.

**Keywords :** Endo-mannosidase; Pharmacological chaperone; N-glycoprotein

ゴルジエンドマンノシダーゼは現在 N-型糖タンパク質の糖鎖変換経路で唯一の糖鎖内部のグリコシド結合の切断を触媒し、Glc<sub>1</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub>-タンパク質から Glc $\alpha$ 1-3Man を除去するエンド型酵素として知られている。

近年、本酵素をコードする *MANEA* 遺伝子の変異と疾患との関連が明らかになりつつある。しかし、本酵素の構造修正や安定化、分解を回避する薬理的シャペロンは報告されていない。本研究では本酵素に対する Glc $\alpha$ 1-3Man を模した薬理的シャペロンの開発を検討した。標的化合物は、Glc 3 位の Pr 基と Man 1 位のデオキシ化を特徴に持つ。Pr 基はグリコシダーゼ耐性および阻害能調節、デオキシ化は阻害能調節および化合物安定性に寄与する。そこで、本研究では薬理的シャペロンへの応用を視野に入れ、右図に示す本酵素に対する結合リガンドの合成および変異型ゴルジエンドマンノシダーゼに対する活性回復能の評価を行った。

