

Title	ラノステロール14-脱メチル化P-450に対する7オキシジヒドロラノステロールの阻害
Sub Title	
Author	青山, 由利(Aoyama, Yuri) 吉田, 雄三(Yoshida, Yuzo) 園田, よし子(Sonoda, Yoshiko) 佐藤, 良博(Sato, Yoshihiro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1987
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.32 (1987.) ,p.126- 127
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学会講演要旨
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000032-0138

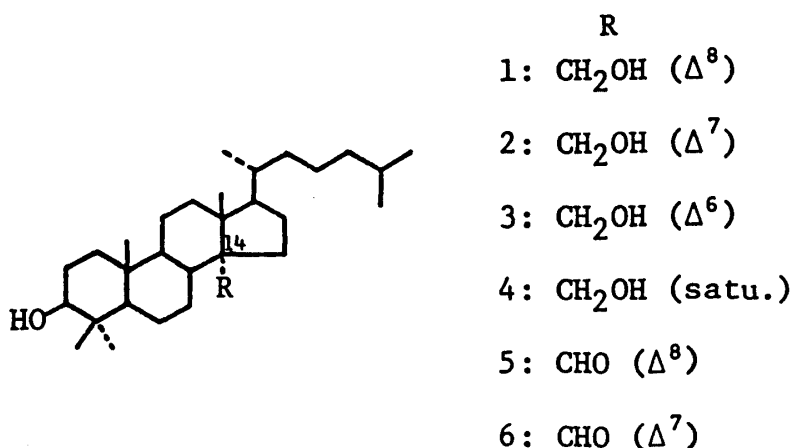
慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ル生合成の中間体と考えられている 14-CH₂OH 体 (1,2) および 14-CHO 体 (5,6), さらに Δ⁶-CH₂OH 体 (3), 二重結合を有しない 4 を合成し, コレステロール生合成に対しどのような影響をおよぼすかを解明することを目的とした。

〔方法〕 [24,25-³H]-24,25-ジヒドロラノステロールをラノステロール誘導体 (40 μM) の存在下にラット肝 1 万 g 上清とインキュベートし, 生成した [³H]-コレステロール量と未変換の [³H]-ジヒドロラノステロール量より阻害活性を調べた。

〔結果〕 生合成中間体と考えられている 1, 2, 5, 6 および Δ⁶-CH₂OH 体 (3) は 60~70% の阻害活性を示したが, 飽和の CH₂OH 体 (4) にはほとんど阻害活性を認めなかった。この *in vitro* での結果は, 生合成中間体の feedback 阻害を示唆している。



ラノステロール14-脱メチル化 P-450 に対する 7 オキシ ジヒドロラノステロールの阻害

青山由利*, 吉田雄三*, 園田よし子, 佐藤良博

〔日本生化学会 第60回 (1987年10月, 金沢) で発表〕

酵母のラノステロール (LS) 14 脱メチル化 P 450 (P 450/14 DM) は, LS やジヒドロラノステロール (DHL) に対し高い基質特異性を有している。このステロール骨核の 7 位にケト基を導入した 7 オキシ DHL (7 オキシ体) は, LS 14 脱メチル化反応を阻害する。そこで, 7 オキシ体の P 450/14 DM に対する作用機構について検討した。

7 オキシ体は P450/14 DM 再構成系による DHL 14 脱メチル化反応を拮抗的に阻害し, その Ki 値は 0.1 μM であった。また 7 オキシ体は DHL と同様, P 450/14 DM の還元速度を著しく促進した。これらの事実は 7 オキシ体が P 450/14 DM の基質結合部位に結合することを示している。しかしながら, 7 オキシ体自身は P 450/14 DM 再構成系により代謝されなかった。また, 7 オキシ体は P 450/14 DM 再構成系の NADPH 酸化速度を DHL ほど促進しなかった。したがって, 7 オキシ体は P 450/14 DM の脱共役剤ではなく, P 450/14 DM への NADPH からの第 2

電子の導入を阻害している可能性が示唆された。この可能性については、スペクトルの解析によって確認することができた。

* 武庫川女子大学薬学部

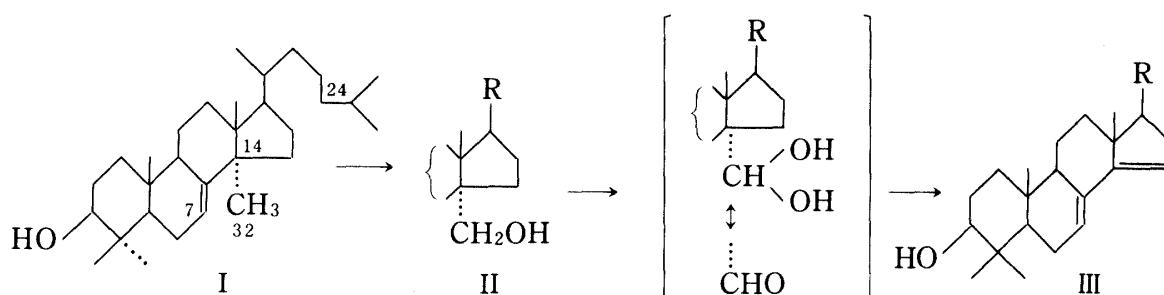
ラノステロール14-脱メチル化チトクローム P-450 (P-450_{14DM})によるラノステロール異性体の代謝

青山由利*, 吉田雄三*, 園田よし子, 佐藤良博

〔日本薬学会 第107年会 (1987年4月, 京都) で発表〕

P-450_{14DM} は、ステロール生合成の一段階であるラノステロール (LS) の32位炭素の脱離反応を触媒する。酵母の P-450_{14DM} は基質選択性が高いが、LS の他に 24,25-ジヒドロ LS (DHL) もその14-脱メチル体に変換する。今回、我々は P-450_{14DM} の基質選択機構を解明する研究の一環として、DHL の8位の二重結合が7位に移動した 4⁷-DHL (下図I) および32-水酸化体 (II) と P-450_{14DM} との反応性を検討した。

酵母 P-450_{14DM} は I の32位炭素の脱離反応を触媒し、I は対応する14-脱メチル体 (III) に変換された。しかしながら、その反応速度は非常に遅く、P-450_{14DM} に対する I の親和性は極めて低かった。この事実は、P-450_{14DM} が基質の B 環に存在する二重結合の位置を明確に認識していることを示唆するものである。一方、I の脱メチル過程の予想中間体である II は I に比べて速い速度で代謝され、P-450_{14DM} に対する親和性も著しく増大していた。この現象は、すでに報告した DHL での結果と本質的に同様であったが、32位の水酸基の導入に伴う活性の上昇率は8位に二重結合をもつ DHL より 4⁷-DHL の方が大きかった。この事実は、32-水酸化体は B 環の二重結合の位置の違いをあまり受けていないことを示唆しており、P-450_{14DM} の基質選択性および反応機構を考える上でたいへん興味深いものである。



* 武庫川女子大学薬学部