

資料9

サル MALDO 及び MALCO の臓器分布とその主要分子種の解明

松永民秀, 渡辺和人, 山本郁男 (北陸大・薬・衛生化学)

我々は、11-oxo- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (11-Oxo- Δ^8 -THC) 及び 7-OH- Δ^8 -THC を各々対応するカルボン酸体及びケトン体へと酸化する酵素を見出し、Microsomal Aldehyde Oxygenase (MALDO) 及び Microsomal Alcohol Oxygenase (MALCO) と命名、その本体が P450 であることを明らかにしている。これまで THC 誘導体を基質として、主に肝について検討してきた。今回、蛍光法により高感度に活性測定が可能な 9-anthraldehyde (9-AA) 及び ビタミン A の構造を有する 3-OH- β -ionone を各々 MALDO 及び MALCO の基質として、両活性の臓器分布について検討した。その結果、雄ニホンザルの肝、肺、腎、小腸、脳、睪丸のうち、MALDO 活性は肝で最も高く、次いで小腸 (肝の 5%) であった。また、その他の臓器においてはいずれも肝の 1% 以下の活性しか認められなかった。一方、MALCO 活性は、肝で最も高いものの、小腸、脳、睪丸及び腎の活性も、肝の各々 42、16、13 及び 7% と比較的高く、MALDO 活性の場合とは臓器分布が異なることが明かとなった。また、肝 9-AA MALDO の主要酵素である CYP2B の抗体と交差性を示すタンパクは、肝以外の臓器にほとんど検出されず、MALDO 活性と一致していた。一方、肝の MALCO の主要酵素である CYP3A と交差性を示すタンパクは、小腸でも検出されたが、その他の臓器では認められなかったことから他の分子種の寄与も示唆された。

資料10

サル組織における高分子量インダノール脱水素酵素に関する研究

原 明、松浦一也、佐藤久美子 (岐阜薬大)

インダノール脱水素酵素 (IDH) は脂環式アルコール類を酸化する酵素である。サル組織では肝が最も高い IDH 比活性を示し、次いで腎と脳が高い IDH 比活性を示す。サル肝には IDH 活性を示す少なくとも 3 種の 3 α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (3 α -HSD) 多型 (分子量 36 kDa) が存在するが、他の組織での IDH の多型に関する研究は十分には行われていない。本研究で、サルの肝、腎、脳の可溶性画分から抽出した IDH 活性をゲルろ過分析した結果、いずれの組織にも低分子量の IDH に加え、高分子量 IDH (約 65 kDa) を認めた。腎と肝の高分子量 IDH はさらに Q-Sepharose クロマトグラフィーにより精製した。腎から部分精製した高分子量 IDH は、ヒト肝 3 α -HSD アイソザイム抗体と交叉反応しなかった。本酵素は、NADP⁺ をより良い補酵素として、脂環式アルコール類の S 体を強く酸化したが、ヒドロキシステロイド類やプロスタグランジン類は酸化しなかった。また、本酵素活性は 8-hydroxyquinoline や胆汁酸類により強く阻害された。肝の高分子量 IDH もほぼ類似の性状を示した。このように、本研究で認めたサル組織の高分子量 IDH は、既に報告されているサル肝の低分子量の 3 α -HSD アイソザイムとは基質特異性および阻害剤感受性が異なっていた。