

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|--|----|--------|
| 報告番号 | 甲第 1208 号 | 氏名 | 渡辺 宏 晃 |
| 論文審査担当者 | 主 査 山 田 充 彦 副 査 桑 原 宏 一 郎 ・ 小 泉 知 展 | | |

(論文審査の結果の要旨)

ゴマやその主要なリグナンであるセサミンは血圧を低下させることがメタ解析により示されている。その機序として、セサミンが血管収縮因子である 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) の産生を抑制することによって惹起される可能性が示唆されている。20-HETE は主にシトクロム P450 4F2 (CYP4F2) によってアラキドン酸から生成されるが、*in vitro* 実験において、セサミンはヒト肝臓や腎臓のミクロゾームおよび CYP4F2 組換え酵素による 20-HETE 産生を阻害することが報告されている。しかし、セサミンが CYP4F2 の機能をどのような機序で阻害するのかは明らかではない。本研究では、CYP4F2 活性に対するセサミンの影響を *in vitro* で明らかにすることを目的とした。

ヒト CYP4F2 組換え酵素を用いて、ルシフェリン-4F2/3 *O*-脱アルキル化酵素活性に対するセサミンの阻害効果を検討し、50%阻害濃度 IC_{50} 値の他、阻害様式および阻害定数 K_i 値を算出した。次いで、代謝依存的阻害の検討、不活性化の速度論的解析を行い、最大不活性化速度定数 $k_{inactivation}$ 値および半値阻害剤濃度 K_i 値を算出した。

その結果、渡辺は次の結果を得た。

1. セサミンは CYP4F2 活性を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値 (mean \pm S.D.) は $0.381 \pm 0.031 \mu\text{M}$ であった。Hill 式に当てはめて速度論的パラメーターを算出したところ、セサミンは V_{max} 値を低下させたが、 S_{50} 値を上昇させた。一方、セサミンは Hill 係数 n には影響を及ぼさなかったため、セサミンは競合型と非競合型が混在する混合型の阻害様式を示すことが示唆された。見かけの K_i 値は $0.272 \pm 0.041 \mu\text{M}$ であった。
2. セサミンは NADPH 存在下で組換え酵素とプレインキュベーションすることによって CYP4F2 阻害を顕著に増強した (プレインキュベーション時間が 20 分と 0 分のときの IC_{50} 値はそれぞれ $0.0634 \pm 0.0106 \mu\text{M}$ 、 $0.399 \pm 0.013 \mu\text{M}$)。
3. セサミンは CYP4F2 活性をプレインキュベーション時間依存的かつ濃度依存的に阻害し、 $k_{inactivation}$ 値および K_i 値はそれぞれ $0.354 \pm 0.020 \text{ min}^{-1}$ 、 $1.12 \pm 0.05 \mu\text{M}$ であった。セサミンによる不活性化は NADPH 依存性を示した。

これらの結果より、セサミンはヒト CYP4F2 の不活性化剤であることが示された。セサミンの抗高血圧作用は 20-HETE 産生に関与する CYP4F2 をセサミンが不活性化することによって惹起される可能性が示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。