

## データベースに眠る宝の山 シトクロム P450

吉田圭太郎

肝臓は体内に取り込まれた薬や異物の代謝を行っているが、この時に活躍するCYP（シップ）とはどのような酵素かご存知だろうか？ CYPとはcytochrome P450の略であり、多様な構造の化合物を水酸化することができる酵素群である。肝臓のシトクロムP450（以下、P450）は異物の水溶性を上げて体外に排出しやすくするために、さまざまな化合物を水酸化している。P450という名前は、一酸化炭素と結合することによって波長450 nmの光を吸収する特性を示すpigment（色素）として本酵素が発見されたことに由来する<sup>1)</sup>。

P450は分子内にヘムを持つ水酸化酵素であり、ヘムに含まれる鉄原子の酸化還元電位を利用して基質のC-H結合に酸素原子を添加し、水酸化する<sup>1)</sup>。P450の有用性は、①不活性なC-H結合を常温常圧下で水酸化できること、②化学合成法では多段階反応かつ低収率となる部位特異的・立体特異的水酸化反応を1ステップで達成できること、③ステロールや脂肪酸などの多様な脂溶性化合物を基質とすることである<sup>2)</sup>。一つのタンパク質ファミリーをなす酵素群が、多様な構造の化合物に対して基質特異性を示すことはきわめて珍しく、驚くべき特性である。P450は分子進化の過程で、タンパク質のフレーム構造を一定に保ちつつ、基質を取り込む空間部分に関しては変化を受け入れながら、進化した興味深い酵素である。そしてこのように多彩なP450酵素は、微生物から植物、動物にいたるまで幅広く見つかり、生物の進化の過程でP450が多様な基質特異性を獲得したことを示唆している<sup>1)</sup>。本稿ではP450の多様な基質の一部をご紹介します。

真核生物において、P450が関与する重要な生合成系の一つにステロール合成系があげられる。ステロールは真核生物において細胞膜の必須構成成分であり、動物ではコレステロール、植物では植物ステロール、真菌ではエルゴステロールがリン脂質二重層の安定性を向上させている。これらのステロール合成はいずれもアセチルCoAを出発物質とするが、途中から異なる中間代謝物

となる。しかしP450は、いずれの中間代謝物に対してもステロイド炭素骨格の14 $\alpha$ -メチル基に3回の酸素原子付加を行って14 $\alpha$ -脱メチル化を行い、最終産物として各ステロールが合成される<sup>3)</sup>（図1-a）。さらに、動物、植物においてこれらのステロールは、ステロイドホルモンの生合成系の出発物質であり、各ステロイドホルモンの合成にも多くのP450が関与している。一方、多くの植物や菌類においては、種あたり100を超えるP450遺伝子が見つかる。これらの多くは主に2次代謝産物の合成に関与すると考えられるが、それらのほとんどの基質は明らかとなっていない。このように真核生物では生存に必須なP450とそうでないものが存在する。

一方、原核生物においてP450は生存に必須ではなく、P450は主に二次代謝に関与している。細菌が持つP450の数は細菌の種によって大きく異なるが、さまざまな二次代謝産物を産生する放線菌群からは多くのP450が見つかり、細菌のP450は、生理活性物質の生合成系に関わるものも多く、たとえば、抗生物質や抗がん剤、免疫抑制剤などの作用を持つ化合物の合成に関わるP450が多数発見されている<sup>4)</sup>。原核生物のP450は、不溶性の膜タンパク質である真核生物のP450と異なり、可溶性であり細胞質に存在する。可溶性タンパク質は細胞内で大量に発現させることができるため、P450を用いた物質変換を行ううえで原核生物のP450は大きな利点を持つ。原核生物のP450を利用した物質変換の実用化事例としては、たとえば、骨粗鬆症の治療薬である活性型ビタミンD<sub>3</sub>の製造があげられる<sup>2)</sup>。薬剤として利用される活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、ステロイド炭素骨格の1 $\alpha$ 位と25位が水酸化された1 $\alpha$ ,25-ジヒドロビタミンD<sub>3</sub>であり、これらの部位を選択的に水酸化できるP450を持つ放線菌を用いた生体触媒変換によって活性型ビタミンD<sub>3</sub>が製造されている<sup>2)</sup>（図1-b）。

P450の配列情報は2017年の時点で30万個以上見つかり、そのほとんどのP450に関しては未だ基質が不明である。これまでに明らかとなっているP450の基質には、上記の化合物をはじめとして多くの生理活性物質が含まれることを考えると、データベース上のP450配列の潜在的な利用価値は高く、宝の山が眠っている状態にあるといえる。P450の基質多様性とその応用範囲はいまだ計り知れず、P450の利用に向けた更なる研究の発展が期待される。

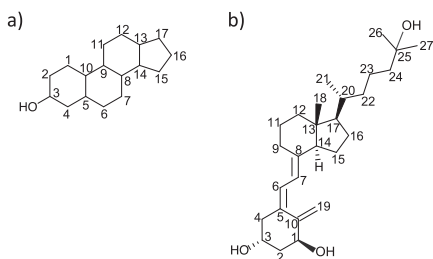


図1. a) ステロールの骨格と炭素番号. b) 1 $\alpha$ ,25-ジヒドロビタミンD<sub>3</sub>.

- 1) 大村恒雄ら編：P450の分子生物学，講談社（2003）。
- 2) 安武義晃，田村具博：シンセシオロジー，**4**, 4（2011）。
- 3) 島田秀夫：化学と生物，**36**, 7（1998）。
- 4) Rudolf, J. D. *et al.*: *Nat. Prod. Rep.*, **34**, 1141（2017）。
- 5) Nelson, D. A.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1866**, 1（2018）。