

Title	肝ミクロゾームのヘム蛋白質P-450の性質と機能に関する研究
Author(s)	今井, 嘉郎
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29346
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	今 井 嘉 郎 いま い よし お
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 1095 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	肝ミクロゾームのヘム蛋白質 P-450 の性質と機能に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 佐藤 了 (副査) 教 授 殿村 雄治 教 授 奥貫 一男

論 文 内 容 の 要 旨

肝ミクロゾームには CO 結合性のヘム蛋白質 P-450 が存在するが、このものは薬物水酸化反応において、酸素活性化酵素として働いていることが最近判って来た。P-450^o は CO 差スペクトルを 450 m μ に示すほか、エチル・イソシアニド (EtNC) 差スペクトルは二山の Soret 帯を持つという異常なヘム蛋白質であり、この異常性が機能と深い関係にあることが予想される。本論文では、P-450 の薬物水酸化反応における働きを詳しく調べる目的で次の諸方向より P-450 の性質について研究した。

(1) P-450 の異常性について：① P-450 はいろいろの処理で b 型ヘム蛋白質としてはスペクトル的には正常な P-420 に変換される。既知の変換剤の他に、例えば高濃度の中性塩処理により P-420 に変換される。変換の性質について若干検討し、又既知の変換剤の作用についても考察し、P-450 の異常性の原因を推測した。② EtNC・差スペクトルの Soret 帯の二山の比は pH に依存して変化する。EtNC 以外にもアニリン、ピリジンなどの相互作用によっても同様な現象を示す。このことは P-450^o は親脂質性のリガンドとの相互作用により pH に依存した平衡関係にある二つの状態 (455 型と 430 型) に分れることを意味する。さらに、P-450 のヘム附近の構造が親脂質性であることが予測される。

(2) 基質との相互作用：酸化型ミクロゾームに水酸化反応の基質を添加するとヘム蛋白質の介在を示すスペクトル変化が生ずる。変化にはいくつかの型があるが、いくつかの証拠より P-450 と基質との相互作用によるものであることが判った。有機溶媒の添加によっても亦同様な差スペクトルを示す。水酸化反応の基質特異性も考慮し、基質と P-450 との相互作用の性質と Site について考察した。

(3) NADPH-O₂ による酸化還元の挙動：③ NADPH, O₂ 共存下 (水酸化反応を行なっている定常状態) のアニリン差スペクトルより P-450 は実際上大部分が酸化型アニリン結合物として存在していることが判った。④ NADPH, O₂ 共存下での EtNC 差スペクトルを解析したところ還元レベルは 455 型 > 430 型であり酸化型 EtNC 結合物と還元型 EtNC 結合物とが共存していることが判った。この差スペ

クトルの性質より P-450 の酸化還元 Cycle とその際の 455 型と 430 型との機能上の意義について考察した。⑥ EtNC はアニリン水酸化反応に対して促進と阻害の両効果を持っている。これを分離して解析したところ阻害は酸素と EtNC とのヘムに対する拮抗によるものであり、促進は酸化型 P-450 に EtNC が結合すると被還元性が増し P-450 の定常状態での還元レベルが高くなることによるものであることが判った。以上の事実を基にして P-450 のヘム附近の構造とその機能上の意味および水酸化反応における P-450 の役割と挙動について考察した。

論文の審査結果の要旨

今井嘉郎君の論文は「肝ミクロゾームのヘム蛋白質 P-450 の性質と機能に関する研究」と題するものであり、5部よりなっている。

P-450 は肝ミクロゾームに存在するヘム蛋白質であり、NADPH および酸素を要求する薬物酸化代謝に関与していることが知られている。しかしこのヘム蛋白質はミクロゾーム膜に固く結合しており、またきわめて異常なスペクトルの性質を示すため、その本体および機能はまだ十分に理解されていない。今井君の業績はいくつかの方向からこの問題の解明を企てたものであって、その成果は多岐にわたるが、次のように要約できる。

(1) 高濃度の中性塩その他によって P-450 がスペクトルの異常性を失う現象の解析、エチルイソシアニド (EtNC) と還元型 P-450 のヘムとの結合に起因する特異なスペクトル変化の研究、プロトヘムと EtNC の相互作用の解析などの結果から、P-450 のスペクトルの異常性は分子中の 2 つのヘムの特殊な相互作用に起因するものであり、この状態の維持には疎水的な環境が重要であることを推定した。

(2) 酸化的代謝を受ける薬物は酸化型 P-450 の非ヘム部分に結合し、特徴的な吸収変化を起すが、この現象の解析からこの結合反応が薬物代謝の第一段階であることが結論された。

(3) 酸素と NADPH の共存下でミクロゾームに EtNC を加えるときにあらわれる吸収変化を解析することにより、EtNC 存在下での P-450 の酸化還元サイクルの特殊性を明らかにした。

(4) ミクロゾームの薬物代謝は低濃度の EtNC で促進され、高濃度では阻害される。これは還元型 P-450 のヘムに対する EtNC と酸素との拮抗に起因する阻害と、EtNC と P-450 の非ヘム部分との結合による P-450 の反応性の増大にもとづく促進のかねあいとして理解できることを明らかにした。

以上を要するに、今井君の業績はきわめて複雑な P-450 の本性と反応機作の理解に重要な手がかりを与えたものであって、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認めた。