

281-am07

ヒト骨芽細胞の menaquinone-4 生合成に対するキノン還元酵素阻害剤およびメバロン酸代謝経路阻害剤の影響

○奥田 直子¹, 中川 公恵¹, 須原 義智¹, 岡野 登志夫¹(¹神戸薬大)

【目的】ビタミン K には、phyloquinone(PK)、menaquinone 類(MK-n)、menadione(K₃)の同族体が存在する。ヒトやマウスは、MK-4 をほとんど摂取していないにも拘らず、組織中には MK-4 が高濃度に存在する。我々はこれまでに、組織中の MK-4 が摂取した PK や K₃ から生体内で生合成されていることを科学的に証明した。しかし、MK-4 の生合成機構は未だ解明されていない。そこで、各種阻害剤を用いて、ヒト骨芽細胞(MG-63 細胞)における MK-4 の生合成機構の解析を行った。

【方法】MK-4 が生合成される際には、MK-4 の側鎖供給源として all-trans-geranyl geranylpyrophosphate(GGPP)が用いられると考えられる。そこで、メバロン酸代謝経路における HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチン系薬剤、および farnesyl pyrophosphate(FPP)合成酵素阻害作用を持つビスホスホネート製剤で MG-63 細胞を処理し、MK-4 生合成への影響を LC-APCI-MS/MS を用いて検討した。また、K₃還元活性を持つ酵素 NAD(P)H:quinone oxidoreductase(NQO)-1 の阻害剤である dicoumarol および NQO-2 の阻害剤である quercetin についても同様に検討した。

【結果・考察】スタチン系薬剤は、 10^{-6} M および 10^{-5} M で MK-4 の生合成を有意に抑制した。一方、ビスホスホネート製剤は、 10^{-6} M では MK-4 生合成にほとんど影響を与えなかった。そこで、ビスホスホネート製剤については、さらに高用量での検討を行っている。また、dicoumarol および quercetin では、MK-4 の生成量は有意に低下したが、MK-4 epoxide 体の生成が有意に増加した。以上のことから、MK-4 の生合成には、メバロン酸代謝経路における GGPP 産生が必要であることが明らかとなった。また、NQO-1 と NQO-2 は MK-4 の生合成には直接関与せず、ビタミン K サイクルにおける酸化還元反応にのみ関与していると推察される。