

31P1-pm008

ヒト CYP2C9 の遺伝子多型が食品化合物の代謝活性化に与える影響

○今石 浩正¹, 森 大気¹, 八田 真衣¹, 松井 麻記¹, 後藤 達志¹ (¹神戸大遺伝子実セ)

【目的】

シトクロム P450(CYP)は微生物から植物、動物まで生物界に広く存在する一群のタンパク質で、様々な薬物代謝や異物代謝の中心的役割を担うことが知られている。ヒト CYP 遺伝子の塩基配列中に存在する一塩基多型(SNP)により、薬物副作用や食品毒性が現れることが明らかになってきた。本研究では CYP2C9 の SNP である CYP2C9*8、CYP2C9*26 および CYP2C9*30 を大腸菌内へと異種発現させ食品成分の代謝活性を比較した。

【方法】

部位特異的変異導入法により CYP2C9 へと変異導入を行い、各遺伝的多型を再現した変異型 P450cDNA を調製した。次にこれら P450 分子種を大腸菌へと異種発現させ、それぞれについて CO 差スペクトル測定、HPLC を行うことにより酵素活性を評価した。

【結果及び考察】

CO 差スペクトル測定により、CYP2C9 の野生型からは 609.0pmol/mg、CYP2C9*3 からは 95.5pmol/mg、CYP2C9*8 からは 380.7pmol/mg、CYP2C9*26 からは 326.4pmol/mg、CYP2C9*30 からは 284.7pmol/mg の P450 発現が確認された。本結果から CYP2C9 の野生型と変異型の間には発現量の明確な差が見られ、変異導入が P450 タンパク質の安定化に影響していることが示唆される。一方、HPLC による酵素活性測定の結果、CYP2C9 の多型が食品中の変異原性成分であるメチルオイゲノールの代謝活性化に影響を与えることを見出した。