

29T-am02S

ヒト・マウスにおけるアルデヒドオキシダーゼの代謝活性と基質特異性の比較
○小原 裕月¹, 佐能 正剛¹, 杉原 数美², 岸野 貴大¹, 田山 剛崇², 浦丸 直人³,
立野 知世⁴, 北村 繁幸³, 太田 茂¹(¹広島大院医歯薬保, ²広島国際大薬, ³日本薬
大, ⁴フェニックスバイオ)

【目的】アルデヒドオキシダーゼ (AO) は薬物代謝酵素の一つで、幅広い生体内
外のアルデヒドやN-ヘテロ芳香族化合物などの酸化を行う酵素である。哺乳類の
AO には分子種が存在することが知られており、マウスでは AOX1, AOX3, AOX311,
AOX4 遺伝子が存在し、肝臓においては特に AOX1 と AOX3 が発現している。一方ヒ
トでは AOX1 のみが発現する。当研究室ではすでに二つのマウスの系統 (DBA と
C57BL) における基質特異性の違いについて報告しているが、今回はヒト、さらに
マウスの肝臓にヒトの肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスを用いて代謝活
性と基質特異性について比較検討を行った。【方法】ヒト・マウス (DBA/2J Jc1・
C57BL/6J Jc1) ヒト肝細胞キメラマウスの肝サイトソル中の AO タンパクの発現に
ついてウエスタンブロットを用いて確認した。また、6-deoxypenciclovir, fasudil,
phthalazine 等の AO 基質化合物を用いて基質特異性について調べた。【結果及び考
察】肝サイトソル中において、ヒトでは hAOX1 が、DBA マウスでは mAOX1 のみ発現
が確認できた。また、C57BL マウスでは mAOX1 と mAOX3 の発現が確認された。ヒト
肝細胞キメラマウスではヒト肝細胞の置換率が上がるにつれ、hAOX1 の発現が上昇
し、mAOX1・mAOX3 の発現が顕著に低下した。更に、今回用いた AO 基質化合物のミ
カエリス・メンテンパラメーター (K_m , V_{max} , V_{max} / K_m) を決定した。ヒトとマ
ウスでは異なる基質特異性を示し、また、マウスの二つの系統間でも異なる基質
特異性を示した。ヒト肝細胞キメラマウスでは置換率の上昇に伴いマウスからヒ
トの結果に近づく結果となった。これらの結果より hAOX1・mAOX1・mAOX3 はそれ
ぞれ異なる基質特異性を持つこと、ヒト肝細胞キメラマウスにおいて置換率の上
昇とともにヒトに近い代謝活性を示すことが示唆された。