

# 29Q-am07

真菌由来 beauveriolide III の SOAT アイソザイム阻害活性機構に関する研究  
○小林 啓介<sup>1</sup>, 大城 太一<sup>1</sup>, 供田 洋<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北里大院薬)

【背景】 Beauveriolide III (BVIII) はマクロファージ内脂肪滴蓄積阻害剤として真菌培養液中より発見され、その作用点は小胞体 (ER) 膜中に局在する sterol *O*-acyltransferase (SOAT) と報告してきた (Namatame I. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 737-743 (2004))。SOAT には SOAT1 および SOAT2 の 2 つのアイソザイムが存在するが、BVIII は細胞レベルでは SOAT1 を選択的に阻害 (20 倍以上の差) するのに対し、酵素レベルでは両アイソザイムを同程度強く阻害した。本研究では BVIII の SOAT アイソザイムの阻害選択性が一致しない理由の解明を目的とした。

【方法】細胞は SOAT1 および SOAT2 発現 Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を用いた。SOAT 活性は、それぞれの細胞を物理的手法 (ホモジナイズや超音波破碎) および化学的手法 (界面活性剤) により調製したミクロソーム画分、および digitonin または saponin 処理により細胞膜透過性を変化させた semi-intact 細胞を用いて、<sup>[14C]</sup>oleoyl-CoA を基質として反応させ、生成した cholesteryl <sup>[14C]</sup>oleate を定量した (Ohshiro T. *et al. J. Antibiot.* **60**, 43-51 (2007))。

【結果・考察】細胞をホモジナイズにて処理した場合、BVIII は SOAT1 と SOAT2 の両方を阻害した。また、超音波破碎にて処理した場合、超音波による処理時間に依存して SOAT1 への阻害選択性が消失していった。この理由は、酵素源を調製する際の ER 膜の断片化・反転による BVIII の結合部位の変化と考えた。そこで semi-intact 細胞を用いて評価した結果、digitonin 処理 (細胞膜のみ膜透過性が向上) においては SOAT1 への阻害選択性が維持された一方で、saponin 処理 (細胞膜および ER 膜の両膜透過性が向上) においてはその選択性が失われたことから、BVIII による SOAT 阻害の選択性には ER 膜高次構造の保持が重要であると示唆された。