

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学フォーラム (2014.02) 14巻1号:47.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題  
3) 小脳に好発現するcytochrome P450 isoformの同定

研究代表者 及川 賢輔

### 3) 小脳に好発現する cytochrome P450 isoform の同定

研究代表者 及川 賢輔

#### [研究の背景と目的]

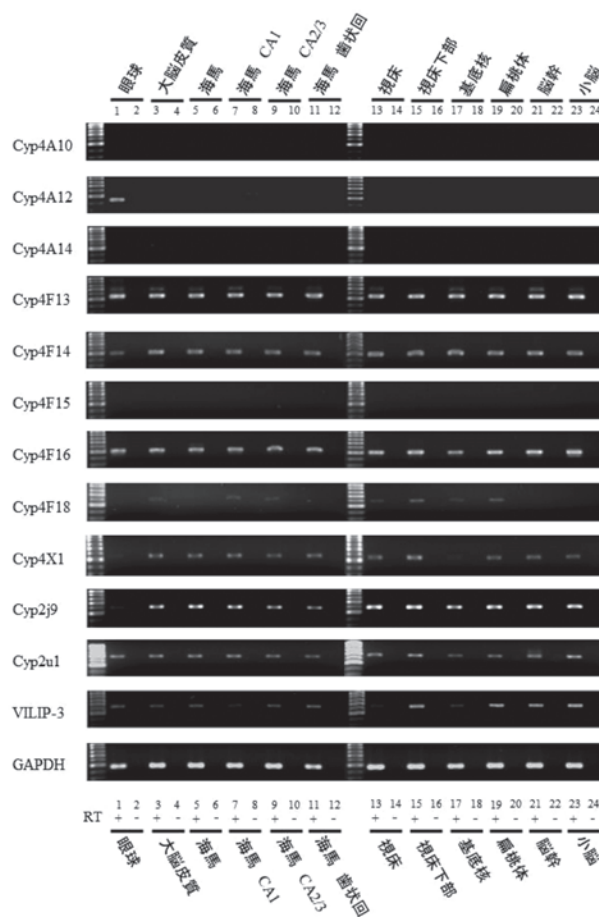
EF-hand カルシウム結合モチーフを有する蛋白群である neuronal calcium sensor family の visinin-like proteins (VILIPs) group に属する蛋白は、網膜光受容体細胞や神経細胞に好発現し、カルシウム情報伝達系に関わっている (Burgoyne. Nat Rev Neurosci. 2007)。VILIPs group の中でも、Visinin like protein-3 (VILIP-3 別名 Hpcal1) は、中枢神経組織、特に小脳のプルキンエ細胞、網膜その他の末梢組織に発現しているが、その細胞生理学的機能あるいは標的蛋白に関しては不明である。我々はマウス VILIP-3 の標的蛋白が cytochrome *b*<sub>5</sub> (*Cyb*<sub>5</sub>) に結合することを見出した (Oikawa et al. J Biol Chem. 2004)。さらに NADH-cytochrome *b*<sub>5</sub>-reductase (*b*<sub>5</sub>R) と *Cyb*<sub>5</sub> の結合を、VILIP-3 がカルシウム依存性に調節することを確認した(未発表)。*Cyb*<sub>5</sub> および *b*<sub>5</sub>R は、cytochrome P450 (Cyp) とともに、microsomal monooxygenase complex (MMO) を小胞体で構成している。以上の結果から、VILIP-3 が Cyp 酵素系の作用をカルシウム依存性に調節している可能性が示唆された。しかしながら、単酸化酵素としての Cyp は多数の isoform を有する大きなファミリーで、基質の種類や機能も多岐にわたる。VILIP-3 の MMO 調節機構をさらに詳細に解析するためには、終末酵素としての Cyp の isoform を特定することが必要である。そこでわれわれは VILIP-3 と同様の組織分布を示す Cyp を RT-PCR を用いて探索することにした。

#### [研究方法]

マウス眼球および脳の各部位から total mRNA を抽出し、エイコサノイド産生に関与する Cyp に焦点を絞って RT-PCR を施行し、それぞれの mRNA 発現分布を検討した。

#### [結果]

Cyp 4F family (Cyp4F13, Cyp4F14, Cyp4F16), Cyp 4X1, Cyp2j9, Cyp2u1 の mRNA は、脳組織の広い領域で発現していた。その中で Cyp2u1 は小脳に比較的強い発現がみられた。しかしながら VILIP-3 と同一



の分布を示す isoform を見出すことはできなかった。Cyp4A family は脳組織には発現を認めなかったが、Cyp4A12 は眼球における発現がみられた。

#### [考察]

*Cyb*<sub>5</sub> は Cyp を始めとする多種多様な酸化酵素への電子の供給源であり、アラキドン酸を経由するエイコサノイドの産生、ステロイドの産生、異物の代謝などに関与している (Schenkman and Jansson Pharmacol. Ther. 2003)。本研究ではエイコサノイド産生に関与する Cyp の mRNA 発現について検討したが、その発現分布状況から終末酵素を特定することはできなかった。今後はニューロステロイド産生に関与する Cyp の分布状況や質量分析を利用したメタボロームの解析など別のアプローチで、VILIP-3 の関与する酵素系特定を試みる予定である。