

## ビタミン D<sub>3</sub> 側鎖代謝産物の合成と CYP27B1 による 1 $\alpha$ 位水酸化能の評価

(東農工大院工<sup>1</sup>・富山県立大<sup>2</sup>) ○坂本 良太<sup>1</sup>・永田 亜希子<sup>1</sup>・水本 結花<sup>1</sup>・岩城海帆<sup>1</sup>・安田 佳織<sup>2</sup>・大下 遥己<sup>2</sup>・榊 利之<sup>2</sup>・長澤 和夫<sup>1</sup>

Synthesis of Vitamin D<sub>3</sub> side chain metabolites and evaluation of 1 $\alpha$  Hydroxylation ability by CYP27B1

<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, <sup>2</sup>Toyama Prefectural University)○Ryota Sakamoto,<sup>1</sup> Akiko Nagata,<sup>1</sup> Yuka Mizumoto,<sup>1</sup> Miho Iwaki,<sup>1</sup> Kaori Yasuda,<sup>2</sup> Haruki Osita,<sup>2</sup> Toshiyuki Sakaki,<sup>2</sup> Kazuo Nagasawa<sup>1</sup>

CYP27B1, one of a P450 enzyme family, is known to hydroxylate at C1 $\alpha$  in 25-OH-vitaminD<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>; **1a**) to generate 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; **1b**). On the other hand, little is known for the hydroxylation at C1 $\alpha$  against the other member of D<sub>3</sub> metabolites with a side chain. In this study, we focused on the major D<sub>3</sub> side-chain metabolites, 23,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**2**), 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**3**), and 25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**4**), and evaluated their hydroxylation ability of CYP27B1 at C1 $\alpha$  (D<sub>3</sub> side-chain recognition ability). As a result, 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**2a**) was found to hydroxylate t at C1 $\alpha$  more efficiently than the natural ligand of 25(OH)D<sub>3</sub> (**1a**). On the other hand, we found that 23,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**3a**, **3a'**) did not proceed the hydroxylation by CYP27B1 regardless of the stereochemistry of the hydroxyl group.

**Keywords** : Vitamin D<sub>3</sub> metabolite; Cytochrome P450; CYP27B1

**【目的】** P450 の一つ CYP27B1 は、25-OH-vitaminD<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>; **1a**) の 1 $\alpha$  位を水酸化し、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; **1b**) を生成する酵素として知られる。一方、他の D<sub>3</sub> 側鎖代謝産物、また側鎖代謝産物の水酸基の立体化学の違いにおける 1 $\alpha$  位への水酸化能の詳細は不明である。本研究では、D<sub>3</sub> 主要側鎖代謝産物である 23,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**2**)、24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**3**)、25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**4**) に着目し、これらに対する CYP27B1 の 1 $\alpha$  位への水酸化能 (D<sub>3</sub> 側鎖の認識能) を評価した。

**【実験・結果】** CD 環部のケトンと A 環部のホスフィンオキシドとの Wittig 反応により、D<sub>3</sub> 側鎖代謝産物 **2a-4a** およびこれらの水酸基の異性体 **2a'-4a'** (計 6 種) を合成した。合成した **2-4** に対し、CYP27B1 による D<sub>3</sub> 側鎖代謝産物の 1 $\alpha$  位水酸化能の評価を行った。

その結果、24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**2a**) は 25(OH)D<sub>3</sub> (**1a**) より高効率で 1 $\alpha$  位が水酸化されることがわかった。一方、23,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (**3a**, **3a'**) は、水酸基の立体化学に関わらず、CYP27B1 による 1 $\alpha$  位の水酸化が進行しないことを見出した。

