

シトクロム P450 によるビタミン D₃ ラクトンの代謝物探索と構造解析

(東農工大院工¹・富山県立大学²・日本電子³) ○飯島一翔¹・坂本良太¹・永田亜希子¹・水本結花¹・仲谷尚人²・安田佳織²・榊 利之²・福沢世傑³・滝脇正貴³・菊谷善国³・小田木 陽¹・寺 正行¹・長澤和夫¹

Discovery and structural analysis of metabolites of vitamin D₃ lactone by cytochrome P450 (¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Toyama Prefectural University, ³JEOL Ltd.) ○Kazuto Iijima,¹ Ryota Sakamoto,¹ Akiko Nagata,¹ Yuka Mizumoto,¹ Naoto Nakaya,² Kaori Yasuda,² Toshiyuki Sakaki,² Masaki Takiwaki,³ Yoshikuni Kikutani,³ Seketsu Fukuzawa,³ Minami Odagi,¹ Masayuki Tera,¹ Kazuo Nagasawa¹

Vitamin D₃ (VD₃) (**1**) is metabolized by CYP24A1 to VD₃-23,26-lactone (**2**). The lactone **2** has been regarded as one of the final metabolites of **1**. In this study, we report the identification of the enzyme that metabolizes **2** and the identification of its metabolites based on synthetic chemistry. HPLC analysis confirmed that **2** is metabolized by CYP3A4. Furthermore, the retention times of the obtained metabolites in HPLC were consistent with those of the synthetic 4α(OH)D₃-23,26-lactone (**3**) and 4β(OH)D₃-23,26-lactone (**4**), respectively.

Keywords : metabolism; Vitamin D₃; Vitamin D₃ lactone; Cytochrome P450

【目的】ビタミン D₃ (VD₃) (**1**)は CYP24A1 により VD₃-23,26-lactone (**2**)へと代謝される。**2**はこれまで VD₃ (**1**)の最終代謝産物の一つと考えられてきた。本研究では、**2**をさらに代謝する酵素を探索し、その代謝物の構造同定を目的とした。

【実験・結果】**2**に対し肝ミクロソームを作用させた後、HPLC 分析を行ったところ、二つの新たなピークを検出した。そこで **2**に対し、肝臓に存在する薬物代謝型 P450 を種々作用させ HPLC 分析を行った。その結果、**2**を CYP3A4 で処理した際に先の代謝物を確認した。これらの新たな代謝物がそれぞれ 4α(OH)D₃-23,26-lactone (**3**)および 4β(OH)D₃-23,26-lactone (**4**)であると予想

し、**3**、**4**を化学合成した。ついで代謝物との HPLC の保持時間を比較したところ、二つの代謝物のピークと合成した **3**、**4**の保持時間がそれぞれ一致した。従って、**2**は CYP3A4 により **3**および **4**へさらに代謝されることが初めてわかった。

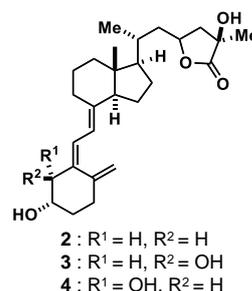


Figure 1. Structures of VD₃-lactones **2-4**

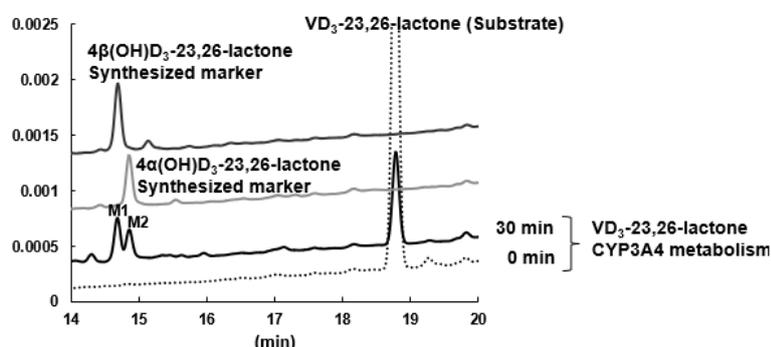


Figure 2. HPLC chromatograms of metabolites of **2** with CYP3A4 and synthetic **3** and **4**