エストロジェンの代謝的活性化に関与するヒトのチトクロームP450酵素分子種の同定

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2021-10-08
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: Yamazaki, Hiroshi
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060811

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

エストロジェンの代謝的活性化に関与するヒトのチトクロームP450酵素分子種の同定

Research Project

All

Project/Area Number

10770183

Research Category

Grant-in-Aid for Encouragement of Young Scientists (A)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Public health/Health science

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

山崎 浩史 金沢大学, 薬学部, 助教授 (30191274)

Project Period (FY)

1998 – 1999

Project Status

Completed (Fiscal Year 1999)

Budget Amount *help

¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)
Fiscal Year 1999: ¥700,000 (Direct Cost: ¥700,000)
Fiscal Year 1998: ¥1,200,000 (Direct Cost: ¥1,200,000)

Keywords

チトクロームP450酵素 / CYP1A2 / CYP3A4 / ヒト肝ミクロゾーム / エストラジオール / エストロン / カテコールエストロジェン / 個人差

Research Abstract

ヒト肝のエストロジェン代謝に焦点を絞って、ヒト由来の酵素を用いて代謝的活性化反応に関与するP450分子種を明らかにした。さらにP450酵素分子種毎の発現量に特徴のあるサンプルでの代謝産物と反応を触媒する主要なP450酵素分子種との関係に注目して個人差を整理して研究を進め、ヒト肝ミクロゾームと対比させることにより以下の成果を得た。第一に、エストロジェンとして内因性ホルモンからエストロン、エストラジオールを選び、ヒト肝ミクロゾームと反応させたのち、カテコールエストロジェントと16α水酸化体に着目して、代謝生成物を高速液体クロマトグラフィを用いて検出する系を整備した。第二に、ヒト肝ミクロゾームを用いてエストロン、エストラジオールの代謝物生成反応を調べ、代謝活性の個人差を検討した。他にも各P450酵素分子腫の指標となる典型的な薬物代謝活性を測定した。さらに免疫化学的に定量した各P450酸素蛋白の発現量とこれらの代謝活性との相関について検討を行った。ヒト肝ミクロゾームの活性に対する酸素阻害剤や特異抗体の影響を調べる実験や、ヒト遺伝子発現薬物代謝酵素を用いる実験、さらに遺伝子発現系を酵素源にした反応速度論的解析を行い、これらの内因性ホルモンの代謝的活性化に関与するCYP1A2とCYP3A4の役割を明らかにした。

Report (2 results)

1999 Annual Research Report

1998 Annual Research Report

Research Products (13 results)

All Other

All Publications

[Publications] Yamazaki H,et al.: "Roles of cytochrome P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes"Chem Res Toxicol. 11. 659-665 (1998)

[Publications] Yamazaki H,et al.: "Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes"Arch Toxicol. 73. 65-70 (1999)

[Publications] Yamazaki H,et al.: "Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol,retinoic acid, and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes"Xenobiotica. 29. 231-241 (1999)

[Publications] Shimada T,et al.: "Prediction of human microsomal oxidations of 7-ethoxycoumarin and chlorzoxazone using kinetic parameters of recombinat cytochrome P450 enzymes"Drug Metab Dispos. 27. 1274-1280 (1999)

[Publications] Yamazaki H,et al.: "Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P450 2C8 and P450 3A4 in human liver microsomes"Drug Metab Dispos. 27. 260-1266 (1999)

[Publications] Yamazaki H,et al.: "Enhancement of cytochrome P450 3A4 catalytic activities by cytochrome b5 in bacterial membranes"Drug Metab Dispos. 27. 999-1004 (1999)

[Publications] Yamazaki, H.et al.: "Roles of cytochrome P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes" Chem.Res.Toxicol.11. 659-665 (1998)

[Publications] Yamazaki, H.et al.: "Comparative studies on the catalytic roles of cytochrome P450 2C9 and its Cys- and Leu-variants in the oxidation of warfarin, flurbiprofen, and diclofenac by human liver microsomes" Biochem.Pharmacol.56. 243-251 (1998)

[Publications] Yamazaki, H.et al.: "Comparative studies on inhibition in vitro of CYP3A4-dependent testosterone 6β-hydroxylation by roxithromvcin and its metabolites, troleandomvcin, and erythromycin" Drug Metab.Dispos.26. 1053-1057 (1998)

[Publications] Yamazaki, H.et al.: "Formation in vitro of an inhibitory cytochrome P450・Fe2+-metabolite complex with roxithro-mycin and its decladinosyl, O-dealkyl, and N-demethyl metabolites in rat liver microsomes" Xenobiotica. 10. 995-1004 (1998)

[Publications] Yamazaki, H.et al.: "Roles of two allelic variants(Arg144Cys and Ile359Leu)of cytochrome P450 2C9 in the oxidation of tolbutamide and warfarin by human liver microsome" Xenobiotica. 28. 103-115 (1998)

[Publications] Shimada, T.et al.: "Selectivity of polycyclic inhibitors for human cytochrome P450s 1A1, 1A2, and 1B1" Chem.Res.Toxicol.11. 1048-1056 (1998)

[Publications] Shimada T and Yamazaki H: "Cytochrome P450 reconstitution systems.In:Methods in Molecular Biology.(Eds.Phillips IR and Shephard EA)" Humana Press, Totowa, NJ, USA, 9 (1998)

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-10770183/

Published: 1998-03-31 Modified: 2016-04-21