

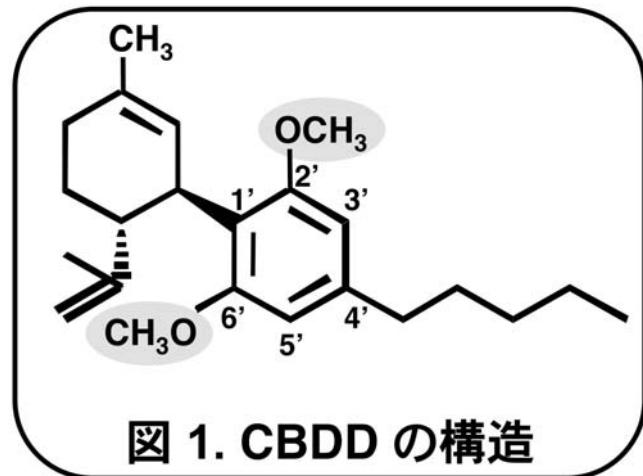
真の悪玉コレステロール、酸化 LDL 生成を阻害する化合物の発見とその応用

第一薬科大学 薬学科 5 年（生命薬学講座・分子生物学分野）

工藤 太一・野口 桃子・山口 泰弘

私たちは、卒業研究テーマ「Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether (CBDD) による酸化 LDL 生成酵素 15-リポキシゲナーゼ (15-LOX) 阻害メカニズムの検証」で日々研究をしています。動脈硬化症は、幾つものリスクファクターが複雑に絡み合い発症する疾患です。私たちは、教科書で動脈硬化に LDL が悪玉コレステロールとして関与し、悪さをすると習いました。しかし、最近、LDL ではなく、これが酸化された、酸化 LDL が“真の悪玉コレステロール”として認識されるようになりました。この酸化 LDL は、15-LOX を介した酵素あるいはフリーラジカルなどによる非酵素的因子が関与することにより生成することがしられています。遺伝子改変動物などを用いた研究から、特に 15-LOX による酸化 LDL 生成が注目されています。15-LOX 分子種選択的な阻害剤は存在しませんでしたが、私たちの研究グループは、幸運にも、世界で初めて 15-LOX の選択的かつ強力な阻害剤 CBDD を見出しました(図)

1 参照) (文献: Takeda et al., Drug Metab. Dispos., 37:1733, 2009)。しかし、CBDD が 15-LOX の酵素活性を阻害することは判明しましたが、実際に 15-LOX による酸化 LDL 生成に与える影響の有無は不明でした。そこで、私たちがこの課題に挑戦することになりました。



ヒト由来の LDL を一昼夜透析し、タンパク質定量を行いました。LDL は酸化を受けると分子中の陰性電荷が増大することがしられています。したがって、LDL と酸化 LDL を同時にアガロースゲル電気泳動にかけた場合(陰極→陽極)、酸化 LDL は陽極側に移動度が大きくなります。この原理を参考に、実験を行いました。その結果、CBDD は 15-LOX を介した酸化 LDL 生成を抑制することが

明らかになりました。対照実験として、CBDD が Cu^{2+} (ヒドロキシルラジカル) による酸化 LDL 生成に与える影響を解析したところ、抑制効果は全く観察されませんでした。さらに、LDL 中にはリノール酸コレステロールエステルが大量に含まれており、これが酸化を受けることが報告されていました。そこで、次に、CBDD が 15-LOX によるリノール酸コレステロールエステルの酸化に与える影響を検討したところ、CBDD はこの酸化反応も抑制しました。したがって、CBDD は 15-LOX による“酵素的”酸化 LDL 生成を(恐らく分子中のリノール酸コレステロールエステル) *in vitro* にて効果的に抑制することが明らかになりました。予備的検討ではありますが、CBDD と 15-LOX とのドッキングシュミレーション解析を行ったところ、CBDD は 15-LOX の活性部位に理想的に結合することが示唆されています。今後の研究が楽しみです。

CBDD は、大麻成分 cannabidiol (CBD) の 2' と 6' 位のヒドロキシ基をメチル化することによりに見出されました(図 1)。大麻と聞くと、乱用・犯罪に焦点が当たりがちです。大麻乱用には、有名なテトラヒドロカンナビノールを多量に含有する“薬物型”大麻草が使用されます。一方、CBDD は産業用にも使用される“纖維型”大麻草の成分由来であり、ほかの研究グループにより大麻が悪さをする受容体に結合活性を示さないことが示されています。最近、巷で「メタボリックシンドローム」なる言葉をよく耳にしますが、メタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患の危険性を高める複合型のリスク症候群であると考えられています。日本においても、食生活の欧米化に伴い、“メタボ”が増加しています。今回、私たちが行った研究は、*in vitro* 研究ですが、将来的には CBDD がメタボ撃退に役立つ日が来る事を願っています。現在、動脈硬化モデルマウスに CBDD を投与し、*in vivo* での効力の有無を検討中です。

なお、本研究は北陸大学薬学部の渡辺和人教授ならびに産業総合技術研究所バイオメディシナル情報研究センターの福西快文主任研究員との共同研究であり、研究内容の一部は、学術雑誌に投稿中です。