

講演番号：2A25p03

講演日時：3月16日 14:22～ 共通講義棟北 A25 会場

ヘモグロビンの新規フラボノイド変換活性の発見

Discovery of a novel flavonoid-converting activity of hemoglobin

○永久保 利紀、熊野 匠人、橋本 義輝、小林 達彦 (筑波大院 生命環境)

○Toshiki NAGAKUBO, Takuto KUMANO, Yoshiteru HASHIMOTO, Michihiko KOBAYASHI (Grad. School of Life and Environ. Sci., Univ. of Tsukuba)

### 【背景・目的】

がんや心疾患などの慢性疾患の増加は、世界規模の健康問題である。疫学的な調査結果は、これらの慢性疾患に対するフラボノイドの予防効果を裏付けており、その効果がフラボノイドの抗酸化作用や種々の酵素に対する阻害作用に起因することも明らかにされてきている。しかし、ヒト体内におけるフラボノイドの代謝経路は、十分に理解されているとはいえない。一方で、フラボノイド代謝産物が独自の生理活性を発揮し、フラボノイドの生理活性の一部を担っていることも報告されている。したがって、ヒト体内における未知のフラボノイド代謝産物や代謝酵素の同定は、フラボノイドの有用な生理活性を理解する上で必要不可欠である。

### 【結果】

本研究では、ヒトのモデル動物であるブタを用いて、フラボノイドを変換する新規酵素の探索を試みた。具体的には、ブタ臓器由来無細胞抽出液とフラボノイドを含む反応液をインキュベートし、高速液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) により、フラボノイドに由来する反応産物の検出を試みた。その結果、ブタ肝臓由来の無細胞抽出液が、CoA の存在下で 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF) を新規化合物に変換する活性を有することを見出した。この変換反応を触媒する酵素を高純度に精製し、アミノ酸配列の同定を行ったところ、本酵素がヘモグロビン (Hb) であることが分かった。次に、質量分析や核磁気共鳴分光法 (NMR) を用いた構造解析、基質特異性の検討等により、Hb が、(i) CoA を pantetheine と 3'-phospho-ADP に加水分解し、(ii) CoA の分解産物である pantetheine (あるいは glutathione や cysteine 等のチオール) を-SH 基を介してフラボノイドに付加する、前例の無い2段階反応を触媒することを明らかにした。Hb の補因子ヘムを一酸化炭素で不活性化することで反応②のみが阻害されたことから、反応①が Hb のポリペプチド鎖部位において触媒されることも明らかにした。また、この2段階反応を触媒する活性はヒト由来 Hb にも存在した。

Hb は普遍的に存在する酸素運搬タンパク質だが、上記のフラボノイド変換酵素としての活性に関する報告はこれまでに一切無い。以上の結果は、Hb の新たな生理学的役割の発見につながる可能性がある。

Flavonoid, Hemoglobin, CoA