

硫酸転移酵素の解毒代謝機構に関する研究は、地道な研究が続けられてきたにもかかわらず脚光を浴びることはあまり無かった。しかしながら、硫酸化に関する研究を取り巻く環境が少しずつ変化し、現在様々な分野で注目を集めつつある。そのような背景から、国家の政策や大型プロジェクトとしても解毒代謝機構に関する研究が注目されるようになり、そのような研究の一つとして、ゲノム情報を活用した創薬基盤技術の確立を目指してトキシコゲノミクス分野の研究が厚生労働省を中心に進められている。解毒代謝機構に関与する硫酸転移酵素に関してもトキシコゲノミクス分野の研究の重要性が認識されている。このような研究から、硫酸転移酵素の機能を網羅的に解明することは、医薬品の開発のみならず種々の化学物質の有機合成分野において、新規化合物の生理機能や生体内代謝に関する有用な情報基盤が確立されると期待されている。

さらに、これからの研究として、薬物代謝酵素の一つである硫酸転移酵素の遺伝子多型 (polymorphism) も格好のテーラーメイド医療の対象と考えられている (19, 20)。硫酸転移酵素の遺伝子多型に関しては現在わずかな情報が得られているのみである、しかしながら、今後の多型解析プロジェクトなどからますます新しい情報が発信されることが期待されている。これらの硫酸転移酵素の遺伝子多型による個体間の薬物に対する感受性や代謝能力の違いが明らかとなれば、投薬時の薬物の選択や投与量を決定する情報として大いに活用されるものと期待されている。このような研究による情報の蓄積が、将来硫酸転移酵素の遺伝的な背景を考慮したテーラーメイド医療を可能とするであろう。さらに硫酸転移酵素遺伝子多型と発ガンリスクの関係や食品機能性成分の個体間の有効性の差と硫酸化の関係など興味の尽きない研究分野としてますます発展していくことが期待されている。

謝辞

本研究を行うにあたりご指導とご協力をいただいた宮崎大学医学部生化学第二講座の中山建男教授と高見恭成助教授、ユニチカの中島宏博士 (現赤穂化成) に心よりお礼申し上げます。

本研究は厚生労働科学研究費「萌芽的先端医療技術推進研究事業 (トキシコゲノミクス)」、文

部科学研究費「基盤研究 B、若手研究 B」および科学技術振興機構の地域結集型共同研究事業の支援により遂行されている。

参考文献

- 1) 榊原陽一、水光正仁：バイオサイエンスとインダストリー 59, 17-21 (2001).
- 2) 榊原陽一：日本農芸化学会誌 77, 1094-1101 (2003).
- 3) P.W. Robbins and F. Lipmann: *J. Biol. Chem.* 229, 837-851 (1957).
- 4) K. Yanagisawa, Y. Sakakibara, M. Suiko, Y. Takami, T. Nakayama, H. Nakajima, K. Takayanagi, Y. Natori and M.-C. Liu: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62, 1037-1040 (1998).
- 5) R.M. Weinshilboum, D.M. Otterness, I.A. Aksoy, T.C. Wood, C. Her and R.B. Raftogianis: *FASEB J.* 11, 3-14 (1997).
- 6) Y. Sakakibara, Y. Takami, C. Zwieb, T. Nakayama, M. Suiko, H. Nakajima and M.-C. Liu: *J. Biol. Chem.* 270, 30470-30478 (1995).
- 7) K. Nagata, S. Ozawa, M. Miyata, M. Shimada, D.W. Gong, Y. Yamazoe and R. Kato: *J. Biol. Chem.* 268, 24720-24725 (1993).
- 8) Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, J. Katafuchi, D.P. Ringer, Y. Takami, T. Nakayama, M. Suiko and M.-C. Liu: *J. Biol. Chem.* 273, 33929-33935 (1998).
- 9) Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, Y. Takami, T. Nakayama, M. Suiko and M.-C. Liu: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 247, 681-686 (1998).
- 10) M.-C. Liu, Y. Sakakibara and C.-C. Liu: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 254, 65-69 (1999).
- 11) 榊原陽一、水野貴之、Ming-Cheh Liu、水光正仁：New Food Industry 45, 60-64 (2003).
- 12) C. Her, T.C. Wood, E.E. Eichler, H.W. Mohrenweiser, L.S. Ramagli, M.J. Siciliano, R.M. Weinshilboum: *Genomics* 53, 284-295 (1998).

- 13) H. Fuda, Y.C. Lee, C. Shimizu, N.B. Javitt and C.A. Strott: *J. Biol. Chem.* 277, 36161-36166 (2002).
- 14) T. Shiraga, K. Iwasaki, T. Hata, K. Yoshinari, K. Nagata, Y. Yamazoe and Y. Ohno: *Arch. Biochem. Biophys.* 362, 265-274 (1999).
- 15) C.N. Falany, X. Xie, J. Wang, J. Ferrer and J.L. Falany: *Biochem. J.* 346, 857-864 (2000).
- 16) Y. Sakakibara, M. Suiko, T.G. Pai, T. Nakayama, Y. Takami, J. Katafuchi and M.-C. Liu: *Gene* 285, 39-47 (2002).
- 17) M. Suiko, Y. Sakakibara and M.-C. Liu: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267, 80-84 (2000).
- 18) 榊原陽一、水光正仁: *化学と生物* 38, 776-778 (2000).
- 19) R.B. Raftogianis, T.C. Wood, D.M. Otterness, J.A. Van Loon and R.M. Weinshilboum: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239, 298-304 (1997).
- 20) A. Iida, A. Sekine, S. Saito, Y. Kitamura, T. Kitamoto, S. Osawa, C. Mishima and Y. Nakamura: *J. Hum. Genet.* 46, 225-240 (2001).

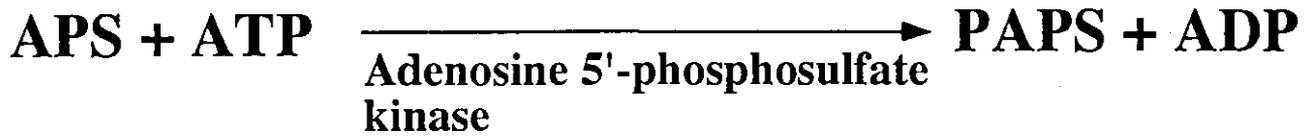
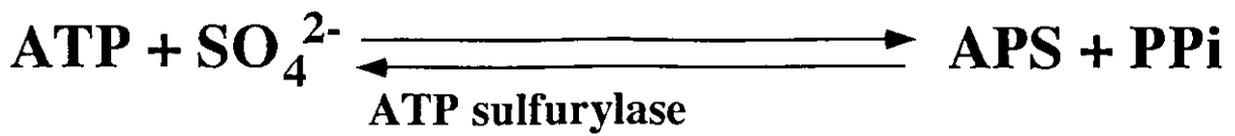


図1：活性硫酸 PAPS の合成

PAPS: 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate

APS: adenosine 5'-phosphosulfate

PPi: pyrophosphate

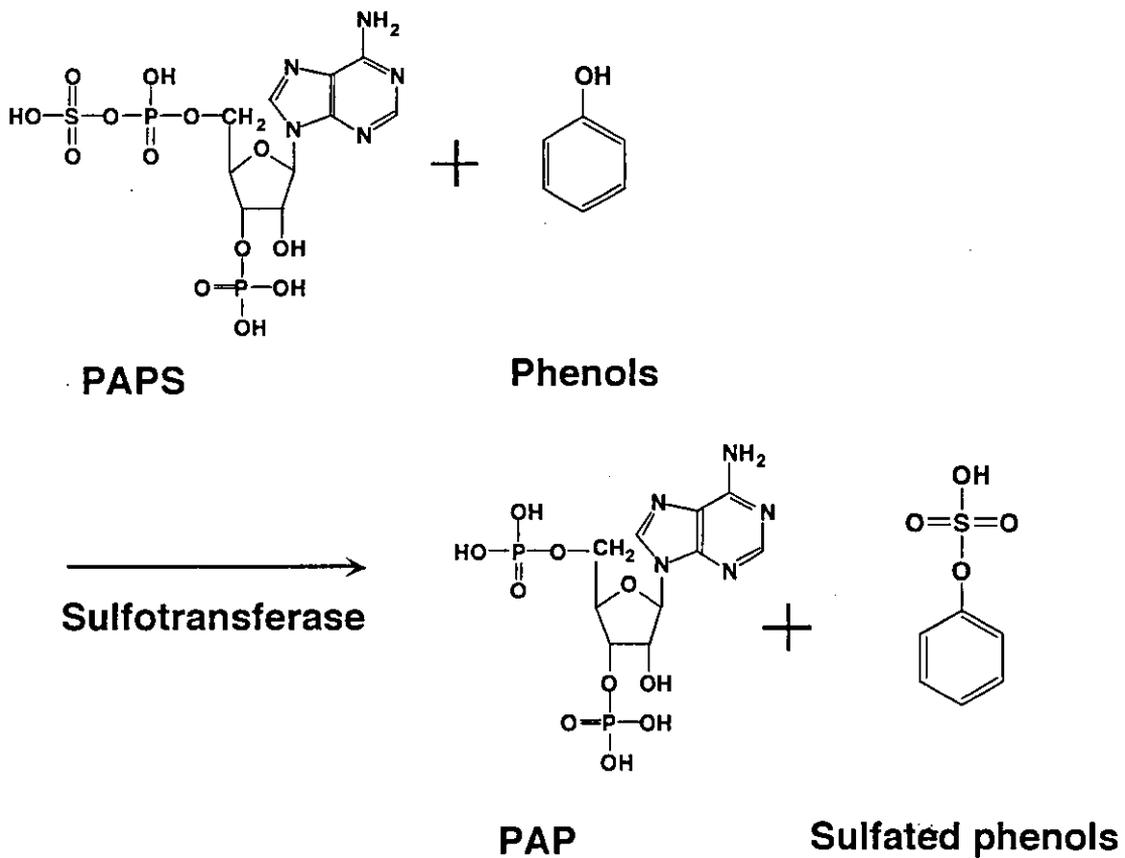


図2：フェノール性化合物の硫酸化

PAPS: 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate

PAP: 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate

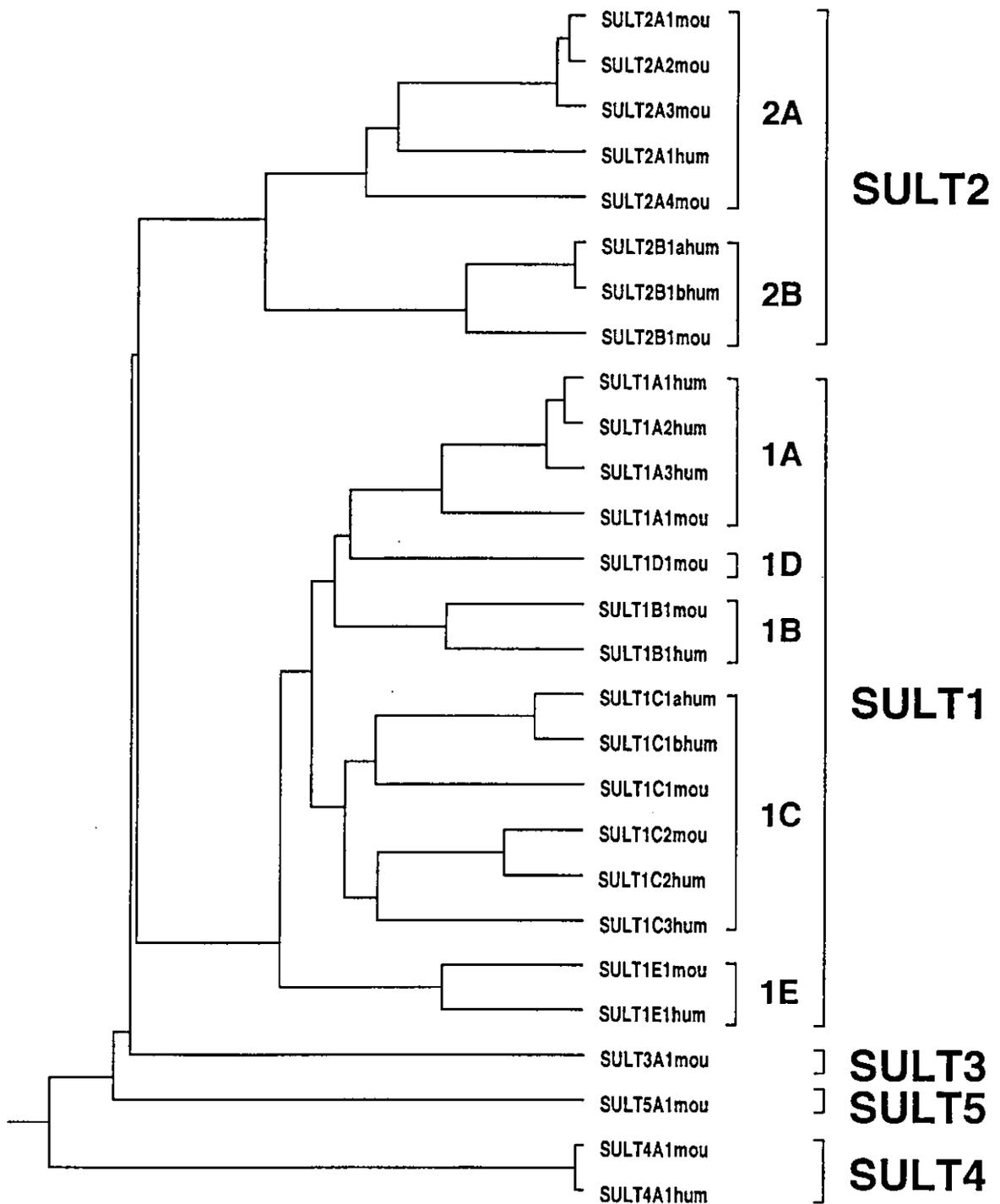


図3：ヒトおよびマウス硫酸転移酵素遺伝子ファミリーの分子系統樹