総 説

脂肪酸の ω 酸化とチトクローム P-450

市 原 宏 介

川崎医科大学第二生化学教室 (倉敷市松島 577)

 ω -Oxidation of Fatty Acids and Cytochrome P-450

Kosuke ICHIHARA

2nd Department of Biochemistry, Kawasaki Medical School
(577 Matsushima, Kurashiki)

はじめに

脂肪酸の ω 酸化は 1932 年に Verkade ら¹⁾ によって提唱されたもので、次に示すような一連の酸化反応である。

この酸化経路では脂肪酸の ω 位がヒドロキシル化されて ω -ヒドロキシ脂肪酸となり、それがさらに酸化されてジカルボン酸となる。Verkade につづく研究によって ω 酸化は β 酸化の補助的酸化経路であると考えられた²⁾ が、現在においてもその生理的意義には不明な点が多い。一方 ω -ヒドロキシ脂肪酸を生成するヒドロキシル化系の酵素化学的な研究は *Pseudomonas*^{3),4)}、ついでは乳動物のミクロソーム⁵⁾⁻⁷⁾ を用いて詳細に進められている。動物の酵素系は 2 種類のタンパク質から構成されており、その中の 1 つがチトクローム P-450 (P-450) というヘムタンパク質であり、 ω -ヒドロキシル化酵素として直接 ω -ヒドロキシ脂肪酸の生成に働いている。

近年、肝ミクロソームの P-450 に関して多くの研究報告があり、P-450 を含む酵素系 (薬物代謝酵素系) が種々の薬物及び発がん物質などの外来物質 (xenobiotics) を酸化するといわれている⁸⁾。これらの物質が外因性のものであるのに対して、脂肪酸は内因性物質として P-450 の生理的基質の 1 つになる点に興味もたれる。

一方植物組織では葉の表面にある保護ポリマー (cutin, suberin) の構成成分として ω -ヒドロキシ脂肪酸が大量に存在しており、その生合成に P-450 の含まれる ω -ヒドロキシル化系が重要な働きをしている⁹⁾。

本稿では、このように生物界に広く分布する脂肪酸の ω -ヒドロキシル化系の性質を P-450 の機能と関連づけて述べ、ついでは脂肪酸と構造の似た物質、すなわち脂肪酸炭化水素、脂肪酸アルコール、プロスタグランジンの

ヒドロキシル化系について記述してみたい。

1 脂肪酸の ω -ヒドロキシル化における P-450 の役割

ω -ヒドロキシル化と P-450 との関係について述べる前に “P-450” という名前の由来についてふれておく。1958 年に Klingenberg¹⁰⁾ と Garfinkel¹¹⁾ は肝ミクロソームに還元状態で一酸化炭素 (CO) と結合する色素を発見したが、それがプロトヘムを含む新しいチトクロームであることを見いだしたのは Omura と Sato¹²⁾ である。彼らはそのものが CO と結合して 450 nm に吸収を示す色素, pigment ということから P-450 と名付けた。つづいてこのチトクロームは単なる電子伝達体ではなく、ステロイドや薬物などの 1 原子酸素添加反応に関与する一種のモノオキシゲナーゼであることが明らかにされた¹³⁾。

脂肪酸の ω -ヒドロキシル化に P-450 が関与することが示されたのは CO 阻害の実験^{14),15)} と酵素系の解体、再構成の実験⁵⁾ による。Lu と Coon⁵⁾ はうさぎの肝ミクロソームから界面活性剤を用いてラウリン酸の ω -ヒドロキシル化系を可溶化し、DEAE-セルロースカラムにより 3 つの成分に分離することに成功した。しかもその中の 1 つが P-450 であることを見いだした。この研究は単に脂肪酸の ω 酸化に P-450 が必要であることを立証したばかりでなく、のちの P-450 の研究方法に 1 つの方向づけをして P-450 のタンパク質化学的性質や反応機構の解析を可能にした点でも高く評価されている。彼らの P-450 標品の基質特異性は広く、脂肪酸のほか炭化水素や薬物などの酸化活性も存在する。脂肪酸に比べて薬物の酸化活性が高い⁶⁾ こともあって、のちの P-450 の活性測定には基質として薬物 (ベンズフェタミンなど) がよく使われている。しかし最近肝ミクロソームから多くの P-450 が純粋に分離されている¹⁶⁾ ので、それらを用いて脂肪酸のヒドロキシル化活性を再構成し

てみる必要がある。それらの P-450 の中には脂肪酸に特異的な、 ω -ヒドロキシル化酵素そのものと考えられる分子種が存在している可能性があり、この点は P-450 の機能や ω 酸化の意義と関連して興味がある。

ところでじん（腎）ミクロソームでは P-450 の比含量と薬物酸化の比活性は肝の 1/10 程度である¹⁷⁾ が、脂肪酸の ω -ヒドロキシル化活性は肝と同程度に高い²⁶⁾。しかもじんでは肝に比べて比含量の低い P-450 が ω -ヒドロキシル化に関与していることから著者¹⁸⁾ はじんミクロソームの P-450 の機能は脂肪酸の ω -ヒドロキシル化ではないかと予想した。そこでじんミクロソームから P-450 を部分精製し、それを含む再構成系を用いて種々の物質の代謝活性を測定したところ、脂肪酸のみが活発にヒドロキシル化されることを見いだした^{19), 20)}。したがってじんミクロソームの P-450（少なくともその中の 1 つ）は脂肪酸の ω -ヒドロキシル化に特異的といえそうである。

動物組織のほかに P-450 関与の ω -ヒドロキシル化の例として、酵母²¹⁾、*Bacillus*²²⁾、植物⁹⁾ などの酵素系が報告されており、*Pseudomonas*^{31), 4)} の 1 つの例を除いて、生物界に知られる脂肪酸の ω -ヒドロキシル化には P-450 が重要な働きをしている。

2 脂肪酸 ω -ヒドロキシル化系の分布とその性質

脂肪酸の ω -ヒドロキシル化活性は生物界に広く分布する。表-1 は動物、酵母、細菌及び植物の脂肪酸の ω 及び ω 型 (ω -1, ω -2, ω -3 など) ヒドロキシル化の例をまとめたものであり、それぞれの性質について以下記述したい。

2.1 肝臓

脂肪酸の ω 酸化が *in vitro* の系で証明されたのは

1960 年代の初めであり、Wakabayashi と Shimazono²³⁾、Preiss と Bloch²⁴⁾、Robbins²⁵⁾ がほ乳動物の肝臓に脂肪酸の ω 酸化活性を検出した。その結果脂肪酸はミクロソームと NADPH により ω -ヒドロキシル化され、ついで可溶性画分と NAD によりジカルボン酸にまで酸化されることが明らかにされた。さらにほ乳動物のほか鳥類（にわとり、はと）、両生類（食用がえる）、魚類（こい、はまち）などの肝臓にも ω 酸化活性が見いだされ、その分布の広いことが示された²⁶⁾。すでに述べたように ω -ヒドロキシル化活性が CO により阻害され^{14), 15)}、P-450、NADPH-チトクローム c 還元酵素及びリン脂質により再構成される^{5), 6)} ことは最初に肝臓で証明された。脂肪酸のヒドロキシル化生成物を詳しく調べたのは Björkhem と Danielsson²⁷⁾ であり、基質である脂肪酸の炭素数が増加すると 2 種類のヒドロキシル酸の比、(ω -ヒドロキシル酸)/(ω -1-ヒドロキシル酸)も増加する。さらに彼ら^{28)~30)} は ω と ω -1 ヒドロキシル化の反応機構を調べ、後者では前者と異なり C-H 開裂反応が律速段階になることを示した。この原因は ω と ω -1 ヒドロキシル化に関与する P-450 がそれぞれ異なる性質をもつためであろう（この“P-450 の多様性”の問題は 4.1 の項に述べる）。

人の肝ミクロソームから ω -ヒドロキシル化系の可溶性、再構成をしたのは Kaschnitz と Coon³¹⁾ 及び Kamataki ら³²⁾ であり、前者の P-450 標品は脂肪酸のほかに薬物の酸化活性を再構成するが後者の標品はラウリン酸の酸化（NADPH の酸化活性として測定）にのみ有効である。

最近 Miura らは両生類の ω 酸化に注目してかえるの肝ミクロソームを用いて基質特異性、脂肪酸の炭素数と (ω -ヒドロキシル化)/(ω -1 ヒドロキシル化) の比との関係を詳細に検討し³³⁾、さらに界面活性剤の添加効果によ

表-1 脂肪酸の ω 及び ω 型ヒドロキシル化系の分布

酵 素 の 局 在		基質になる脂肪酸	ヒドロキシル化の位置	P-450の関与	解体、再構成	文 献
動物	肝臓ミクロソーム	8:0~18:0, 18:1, 分枝脂肪酸	ω, ω -1	+	+	5, 6, 14, 15, 23~34, 82, 91, 92
	じん臓 "	10:0~16:0	ω, ω -1	+	+	7, 18~20, 35~43
	小腸粘膜 "	10:0~16:0	ω, ω -1	+	+	44, 45, 83
酵母	<i>Torulopsis</i> 48000×g 沈殿	18:0, 18:1	ω -1	+	—	46
	<i>Candida</i> 37000×g 上清	6:0~18:0	ω	+	+	21, 47, 48
細菌	<i>Pseudomonas</i> 可溶性画分	8:0~14:0	ω	—	+	3, 4, 49~51
	<i>Bacillus</i> "	12:0~18:0, 14:1~18:1 9-ヒドロキシステアリン酸	ω -1, ω -2, ω -3	+	+	22, 52~56, 59
植物	そらまめ若芽ミクロソーム	14:0~18:0, 18:1	ω	+	—	9, 61
	きくいも "	12:0	ω -2, ω -3, ω -4	+	—	62

りかえる肝のヒドロキシル化活性がラット肝より不安定であると報告した³⁴⁾。

2.2 じん臓

Ichihara ら^{26), 7), 35)} はじん臓特に皮質のミクロソームの ω -ヒドロキシル化活性が P-450 当たりで計算すると肝の 10 倍以上になることに着目し、じん皮質を素材として用いて ω -ヒドロキシル化の酵素化学的研究を行った。豚じんの ω -ヒドロキシル化系は P-450 画分 (CO 差スペクトルでは 452 nm に吸収極大をもつ) と NADPH-チトクローム c 還元酵素に分離され、後者はほうれん草のフェレドキシンとフェレドキシン-NADP 還元酵素によりほぼ完全に代用された。じんの酵素系は肝の系と異なりホスファチジルエタノールアミンまたはホスファチジルコリンを要求する³⁶⁾。この部分精製されたじん P-450 が脂肪酸のヒドロキシル化に特異的であることはすでに述べたが、最近 Masters ら³⁷⁾ はミニ豚のじん臓から単離された P-450 にも脂肪酸に対する特異性があることを報告している。

Orrenius らはラウリン酸をラットに投与するとじんの P-450 含量とそのヒドロキシル化活性が上昇すること³⁸⁾、脂肪酸の炭素数が増加すると (ω -ヒドロキシル化)/(ω -1 ヒドロキシル化) の比が減少して肝の場合の逆の関係になることを見いだした^{39), 40)}。さらに脂肪酸とじん P-450 との相互作用を検討し、P-450 の活性部位と基質結合部位が異なると推論している⁴¹⁾。

人のじん皮質ミクロソームにもラウリン酸の ω , ω -1 ヒドロキシル化活性が認められる⁴²⁾ が、活性は極めて低く、同じ人の肝の 1/30 以下である⁴³⁾。その理由としてじんが酸性であるため加水分解酵素などが作用しやすくなりその結果 ω -ヒドロキシル化活性が失活すると考えている。したがって人の場合にもじんの *in vivo* の活性はかなり高いとみてよいであろう。

2.3 小腸粘膜

Ichihara らは以前に脂肪酸の ω -ヒドロキシル化活性の臓器分布をラットを用いて調べ、小腸ホモジネートには活性が検出されないと報告したが²⁶⁾、最近うさぎの小腸粘膜をタンパク質分解酵素阻害剤で速やかに洗浄したところ、そのミクロソームが脂肪酸を活性に ω , ω -1 ヒドロキシル化することを見いだした⁴⁴⁾。ミリスチン酸のヒドロキシル化活性は小腸全域にわたり同程度の分布をしているのに対して、アミノピリンの N-脱メチル活性と P-450 の含量は小腸上部に高く、下部になるほど低くなる。本活性は P-450, NADPH-チトクローム c 還元酵素及びホスファチジルセリンにより再構成される⁴⁵⁾。小腸粘膜は元来、脂質の消化、吸収の部位として脂肪酸代謝の活発な臓器であるから、脂肪酸の ω 酸化を研究するには有利な素材といえるだろう。

2.4 酵母

Torulopsis のミクロソームにオレイン酸を主として ω -1 ヒドロキシル化する活性がみられ、その反応が CO により阻害されることから P-450 の関与が予想された⁴⁶⁾。ついで *Candida* のラウリン酸 ω -ヒドロキシル化系が P-450, NADPH-チトクローム c 還元酵素及びリゾホスファチジルエタノールアミンに解体され、これら 3 つの画分が再構成に必要であると報告された^{47), 21), 48)}。

2.5 細菌

脂肪酸 ω -ヒドロキシル化系の酵素化学的性状の詳細が最初に明らかにされたのは *Pseudomonas* の系である。Peterson ら^{39), 49)}、Kusunose ら^{49), 50)} はその酵素系がルブレドキシン、NADH-ルブレドキシン還元酵素及び ω -ヒドロキシル化酵素の 3 成分からなり次の電子伝達系を構成することを明らかにした。

Pseudomonas の系では ω -ヒドロキシル化酵素が P-450 ではなく、ポルフィリンを含まない非ヘム鉄タンパク質といわれている⁵¹⁾。

最近 Miura と Fulco⁵²⁾ により *Bacillus* の抽出液に *Pseudomonas* の系と性質の異なる脂肪酸のヒドロキシル化系が見いだされ、つづいて Fulco の研究室ではその酵素系について活発な研究がつづけられている。*Bacillus* の系の特徴を列挙すると、脂肪酸の ω -1, ω -2 または ω -3 位がヒドロキシル化されること⁵³⁾、脂肪族アルコール及びアミドがヒドロキシル化されるが炭化水素はヒドロキシル化されないこと⁵³⁾、ヒドロキシル化酵素の本体が P-450 であること^{22), 54)}、ヘキサデセン酸のエポキシ化活性があること⁵⁵⁾、などがあげられる。一方 Berg ら^{57), 58)} は *Bacillus* のステロイドヒドロキシル化系を解体、再構成をして次の電子伝達系が存在することを明らかにした。

Fulco らの系ではステロイドのヒドロキシル化活性がみられないので、彼らの P-450 は Berg らの P-450_{meg} と種類の異なるものと考えられている⁵⁹⁾。これらについて三浦⁶⁰⁾ のすぐれた総説があるので参照していただきたい。

2.6 植物

Kolattukudy と Walton⁶¹⁾ によると、そらまめの葉の表面にある脂質ポリマー (cutin) の脂肪酸の 92% は ω -ヒドロキシ脂肪酸であり、その生合成に必要な ω -ヒドロキシル化は極めて重要な反応といえる。そらまめの若芽のミクロソーム画分によりパルミチン酸が ω -ヒドロキシル化され、その反応には CO 阻害がかかることか

ら P-450 の関与が予想された⁹⁾。きくいものミクロソーム画分がラウリン酸の ω -2, ω -3 または ω -4 位をヒドロキシル化し、その活性も CO により阻害された⁶²⁾。これらの植物の P-450 は極めて不安定であり、酵素化学的な検討は今後に残されている。

3 脂肪酸 ω 及び ω 型ヒドロキシル化と類似のヒドロキシル化系

生物界には脂肪酸と似た構造をもつ物質のアルキル基の ω 位 (または ω に近い位置) のヒドロキシル化反応も存在し、上述の脂肪酸のヒドロキシル化との関係に関心がもたれている。

これらの類似するヒドロキシル化系のうち次の 3 つの酵素系について以下述べてみたい。

3.1 脂肪酸炭化水素のヒドロキシル化系

先に述べた *Pseudomonas*^{32,4)} 及び *Candida*²¹⁾ の脂肪酸の ω -ヒドロキシル化系は炭化水素により誘導されたものであるから、その酵素系の生理的意味は炭化水素を資化する場合の初発反応である ω -ヒドロキシル化を触媒することであろう。つまりこの場合には生体が炭化水素という利用し難い物質を取り込み、それから生体成分を合成したり、エネルギーを獲得するために最初に行わねばならないのが ω -ヒドロキシル化反応であるといえよう。*Candida* 及び *Pseudomonas* の酵素系の性質についてはすでに述べたのでここでは触れない。炭化水素で誘導されたヒドロキシル化系の例として *Corynebacterium* の系が見いだされており、そのオクタン- ω -ヒドロキシル化酵素系は 2 つのタンパク質成分により再構成され、その 1 つは P-450 であると報告されている^{63),64)}。

高等動物が脂肪酸炭化水素を脂肪酸にまで酸化することは古くから知られている⁶⁵⁾が、動物の *in vitro* の系により炭化水素が ω -ヒドロキシル化されることを示したのは、McCarthy⁶⁶⁾、Mitchell と Hübscher⁶⁷⁾、Kusunose ら⁶⁸⁾、Ichihara ら⁶⁹⁾ である。彼らによるとその反応はミクロソームの P-450 が関与する ω -ヒドロキシル化であり、脂肪酸の ω -ヒドロキシル化と密接に関連すると考えられていたが、その酵素系の詳細は不明のままであった。最近 Ichihara ら⁷⁰⁾ はうさぎの小腸粘膜ミクロソームが肝臓より活発にヘキサデカンやデカン- ω -ヒドロキシル化することを認めた。一方小腸のキシレン、ベンゾ (a) ピレン、デカノール及びアミノピリンの酸化活性は肝に比べて著しく低い。ヘキサデカンのヒドロキシル化活性はトリトン X-100 のような非イオン性界面活性剤により著しく促進される。同活性はミクロソームから可溶化され、部分精製された P-450 画分と NA=DPH-チトクローム c 還元酵素または フェレドキシンと フェレドキシン-NADP 還元酵素により再構成された。

AH-セファローズカラムから得られる P-450 の粗酵素標品はヒドロキシアパタイトカラムにより少なくとも 3 つの P-450 画分に分かれる。0.02 M, 0.08 M 及び 0.3 M のリン酸緩衝液で溶出される P-450 画分をそれぞれ画分 I, II, III とすると、表-2 に示されるように画分 II はヘキサデカンを、画分 III はミリスチン酸を特異的にヒドロキシル化する。これらの結果から小腸ミクロソームには少なくとも 2 種類の P-450 が存在し、脂肪酸と炭化水素がそれぞれ異なる P-450 によりヒドロキシル化されることがわかる。

表-2 小腸 P-450 によるヘキサデカン及びミリスチン酸ヒドロキシル化の再構成⁷⁰⁾

P-450 画分はうさぎ小腸ミクロソームから可溶化後 AH-セファローズ、ついでヒドロキシアパタイトカラムにより分画されたもので、それぞれの 20 μ g を再構成活性の測定に使用した。

P-450 画分	ヒドロキシル化活性 (cpm)		P-450 含量 (nmol/mg)
	ヘキサデカン	ミリスチン酸	
AH-セファローズ	1650	7591	0.91
ヒドロキシアパタイト			
I	0	377	1.23
II	2171	0	2.52
III	519	9731	0.88

3.2 脂肪酸アルコールのヒドロキシル化系

先に述べた *Bacillus* の酵素系は脂肪酸のほかには脂肪酸アルコールの ω -1, ω -2 または ω -3 位をヒドロキシル化するが、アルコールのヒドロキシル化活性は脂肪酸のそれの 1/10 に過ぎない⁵³⁾。一方生理的意義の明らかなものに植物のモノテルペンアルコール (geraniol, nerol) のヒドロキシル化がある⁷¹⁾。この反応はインドールアルカロイドである loganin の合成経路の初発反応として重要である。

にちにちそうの発芽種子の酵素系はモノテルペンアルコールの末端のメチル基をヒドロキシル化し、その活性は P-450, NADPH-チトクローム c 還元酵素及びリピン脂質によって再構成される。肝ミクロソームにもこれらのアルコールをヒドロキシル化する活性があり、その活性はフェノバルビタール処理の肝臓から精製された P-450

LM₂⁷²⁾を含む系により再構成される⁷³⁾。肝ミクロソームにはデカノールの ω 位をヒドロキシル化する活性も存在する⁶⁹⁾が、このヒドロキシル化系とテルペンアルコールのヒドロキシル化系が同一のものかどうかは不明である。

3.3 プロスタグランジンのヒドロキシル化系

プロスタグランジンは prostanoic acid の誘導体で、血圧降下、平滑筋収縮などの作用をもつ生理活性物質で

ある。この物質が代謝されて構造に変化が起こると生理活性も変動する。したがってプロスタ

グランジンの代謝経路の1つで

あるヒドロキシル化反応はその生理作用の調節機構として重要である。Israelsson ら⁷⁴⁾はモルモット肝ミクロソームによりプロスタグランジンの ω と $\omega-1$ 位がヒドロキシル化されることを最初に見いだした。Kupfer ら⁷⁵⁾、⁷⁶⁾はこのヒドロキシル化活性が CO 及び NADPH-チトクローム c 還元酵素に対する抗体により阻害されると報告してプロスタグランジンのヒドロキシル化にも P-450 が関与することを示唆した。じん皮質ミクロソームでは主として $\omega-1$ 位のヒドロキシル化が起こる⁷⁷⁾が、その活性が脂肪酸のヒドロキシル化活性と異なるものかどうかは今後の問題である。プロスタグランジンの ω と $\omega-1$ 位のヒドロキシル化活性は各種の誘導剤や阻害剤の効果にちがいがみられるので、それぞれ異なるヒドロキシル化酵素により触媒されると考えられている⁷⁸⁾。一方うさぎの肺では ω 位のみがヒドロキシル化され⁷⁹⁾、その活性は妊娠により著しく上昇する⁸⁰⁾。

この結果は妊娠すると ω -ヒドロキシル化活性が上昇するためプロスタグランジンの子宮収縮作用が抑制されることになり、妊娠にとって合目的な現象といつてよい。

4 脂肪酸 ω 酸化の研究の問題点

脂肪酸の ω 酸化とその周辺の研究に関して今後に残されている問題の中から次の3つの点をあげ簡単に解説する。

4.1 脂肪酸の ω 及び ω 型ヒドロキシル化に關与する P-450 の多様性

P-450 の特徴の1つは極めて広い基質特異性を示すことといわれていたが、最近の研究により P-450 は特異性を異にする多数の酵素タンパク質の集団であることが明らかにされた^{81), 82)}。では脂肪酸のヒドロキシル化には幾種類の P-450 が関与しているのだろうか。Björkhem と Danielsson⁸³⁾はフェノバルビタール投与により肝ミクロソームの脂肪酸の $\omega-1$ ヒドロキシル化活性が2~3倍に上昇するが、 ω -ヒドロキシル化は逆に低下することを見だし、この2つのヒドロキシル化反応は互いに異なる2種類の P-450 により触媒されると推定し

た。つづいてミクロソームレベルの実験から上の考えを支持する結果が報告された^{83), 82)}が、その確証を得るためには純粋な P-450 により脂肪酸のヒドロキシル化を再構成し、その生成物を分析することが必要であろう。一方じんミクロソームでは単離された P-450 がラウリン酸の ω と $\omega-1$ 位をヒドロキシル化する³⁷⁾。また小腸ミクロソームではミリスチン酸の ω と $\omega-1$ ヒドロキシル化の比が P-450 の各精製段階でほとんど変わらない⁸³⁾。Bacillus のヒドロキシル化系では1種類の P-450 により $\omega-1$, $\omega-2$ または $\omega-3$ 位のヒドロキシル化が起こるといわれている⁸⁴⁾。

4.2 脂肪酸及び脂肪酸炭化水素の ω 酸化に關与する脱水素酵素

脂肪酸及び脂肪酸炭化水素の ω 酸化において最初のヒドロキシル化反応につづく脱水素反応は、前者では ω -ヒドロキシ脂肪酸脱水素酵素、後者では脂肪酸アルコール脱水素酵素によりそれぞれ触媒される。肝臓の ω -ヒドロキシ酸脱水素酵素を最初に見いだしたのは Mitz と Heinrikson⁸⁵⁾ と Wakabayashi ら⁸⁶⁾ であり、本酵素が可溶性画分に局在し、 ω -ヒドロキシ酸に特異的であると報告した。ところが Björkhem^{87), 87)} は同活性がミクロソームにも存在すること、さらに可溶性画分の同酵素はアルコール脱水素酵素 (EC 1.1.1.1) そのものであると主張しており、これらの点も今後に残された問題といえよう。

動物の脂肪酸アルコール脱水素酵素は盲腸⁸⁸⁾や肝臓⁸⁹⁾のミクロソームに局在し長鎖のアルコールに特異的といわれているが、最近小腸粘膜のミクロソームと可溶性画分にラウリルアルコール脱水素酵素の高い活性が検出され⁹⁰⁾、それらの存在意義に興味もたれる。

4.3 脂肪酸及び脂肪酸炭化水素の ω 酸化の生理的意義

植物の脂肪酸の ω 酸化が葉の表面にある保護ポリマーの生合成という意味をもつものに対して、動物の ω 酸化の生理的意義には不明な点が多い。最近絶食や糖尿病の状態では ω 酸化のこう進が *in vitro*^{91), 92)} 及び *in vivo*^{93), 94)} で観察されるので、このような糖代謝の異常条件では ω 酸化が重要な意味をもつという考えがある。しかし糖新生の状態になると ω 酸化が脂肪酸に糖原性を与え不足した糖を補うという意見^{95), 96)} には最近異論が多く^{97), 98)}、さらに検討が必要であろう。

動物組織、特に小腸粘膜の炭化水素の ω -ヒドロキシル化⁷⁰⁾は脂肪酸の場合と異なり、経口的に摂取される極性の低い公害物質などの酸化分解にその生理的意味があるのかも知れない。しかしこの酵素系の P-450 は発がん性芳香族炭化水素〔ベンズ (a) ピレン〕や薬物のヒドロキシル化に有効な P-450 とは異なることが知られている⁹⁹⁾。

おわりに

脂肪酸とその類似物質の ω , ω 型ヒドロキシル化の例をあげ、それらの P-450 を含む酵素系の性質を中心に述べたが、紙面の制約もあり報告のら列に終わった部分も多い。最後の「 ω 酸化の研究の問題点」が少しでもそれを補うことになればと思っている。

(昭和 56 年 4 月 30 日受理)

文 献

- 1) P.E. Verkade, M. Elzas, J. van der Lee, H.H. deWolff, A. Verkade-Sandbergen, D. van der Sande, *Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, **35**, 251 (1932)
- 2) S. Bergström, B. Bergström, N. Tryding, G. Westö, *Biochem. J.*, **58**, 604 (1954)
- 3) J.A. Peterson, D. Basu, M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **241**, 5162 (1966)
- 4) M. Kusunose, J. Matsumoto, K. Ichihara, E. Kusunose, J. Nozaka, *J. Biochem.*, **61**, 665 (1967)
- 5) A.Y.H. Lu, M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **243**, 1331 (1968)
- 6) T.A. van der Hoeven, M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **249**, 6302 (1974)
- 7) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *Biochim. Biophys. Acta*, **202**, 560 (1970)
- 8) 佐藤 了編, “薬物代謝—肝小胞体を中心として”, 講談社サイエンティフィク (1973)
- 9) C.L. Soliday, P.E. Kolattukudy, *Plant Physiol.*, **59**, 1116 (1977)
- 10) M. Klingenberg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **75**, 376 (1958)
- 11) D. Garfinkel, *Arch. Biochem. Biophys.*, **77**, 493 (1958)
- 12) T. Omura, R. Sato, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1375 (1962)
- 13) R. Sato, T. Omura, “Cytochrome P-450”, Kodansha Academic Press, Tokyo (1978)
- 14) F. Wada, H. Shibata, M. Goto, Y. Sakamoto, *Biochim. Biophys. Acta*, **162**, 518 (1968)
- 15) M.L. Das, S. Orrenius, L. Ernster, *Eur. J. Biochem.*, **4**, 519 (1968)
- 16) A.Y.H. Lu, S.B. West, *Pharmacol. Rev.*, **31**, 277 (1980)
- 17) R. Kato, *J. Biochem.*, **59**, 574 (1966)
- 18) 市原宏介, 大阪大学医学雑誌, **23**, 29 (1971)
- 19) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *Eur. J. Biochem.*, **38**, 463 (1973)
- 20) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *J. Biochem.*, **75**, 943 (1974)
- 21) W. Duppel, J.-M. Lebeault, M.J. Coon, *Eur. J. Biochem.*, **36**, 583 (1973)
- 22) R.S. Hare, A.J. Fulco, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **65**, 665 (1975)
- 23) K. Wakabayashi, N. Shimazono, *Biochim. Biophys. Acta*, **48**, 615 (1961)
- 24) B. Preiss, K. Bloch, *J. Biol. Chem.*, **239**, 85 (1964)
- 25) K.C. Robbins, *Arch. Biochem. Biophys.*, **123**, 531 (1968)
- 26) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *Biochim. Biophys. Acta*, **176**, 704 (1969)
- 27) I. Björkhem, H. Danielsson, *Eur. J. Biochem.*, **17**, 450 (1970)
- 28) M. Hamberg, I. Björkhem, *J. Biol. Chem.*, **246**, 7411 (1971)
- 29) I. Björkhem, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **50**, 581 (1973)
- 30) I. Björkhem, M. Hamberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 333 (1972)
- 31) R.M. Kaschnitz, M.J. Coon, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 295 (1975)
- 32) T. Kamataki, M. Sugiura, Y. Yamazoe, R. Koto, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 1993 (1979)
- 33) Y. Miura, H. Hisaki, N. Ueta, *Biochim. Biophys. Acta*, **531**, 149 (1978)
- 34) Y. Miura, H. Hisaki, N. Ueta, *Comp. Biochem. Physiol.*, **67B**, 541 (1980)
- 35) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *Biochim. Biophys. Acta*, **239**, 178 (1971)
- 36) 市原宏介, 楠瀬正道, 楠瀬恵美, 脂質生化学研究, **16**, 135 (1974)
- 37) B.S.S. Masters, Y. Yasukochi, R.T. Okita, L.K. Parkhill, H. Taniguchi, J.H. Dees, “Microsomes, Drug Oxidations and Chemical Carcinogenesis”, Academic Press, New York (1980) p. 709
- 38) S. Jakobsson, H. Thor, S. Orrenius, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **39**, 1073 (1970)
- 39) Å. Ellin, S.V. Jakobsson, J.B. Schenkman, S. Orrenius, *Arch. Biochem. Biophys.*, **150**, 64 (1972)
- 40) Å. Ellin, S. Orrenius, *Arch. Biochem. Biophys.*, **158**, 597 (1973)
- 41) Å. Ellin, S. Orrenius, *Mol. Cell. Biochem.*, **8**, 69 (1975)
- 42) S.V. Jakobsson, D.L. Cinti, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **185**, 226 (1973)
- 43) R.T. Okita, S.W. Jakobsson, R.A. Prough, B.S.S. Masters, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 3385 (1979)
- 44) K. Ichihara, I. Yamakawa, E. Kusunose, M. Kusunose, *J. Biochem.*, **86**, 139 (1979)
- 45) K. Ichihara, I. Kasaoka, E. Kusunose, M. Kusunose, “Microsomes, Drug Oxidations and Chemical Carcinogenesis”, Academic Press, New York (1980) p. 729
- 46) E. Heinz, A.P. Tulloch, J.F.T. Spencer, *Biochim. Biophys. Acta*, **202**, 49 (1970)
- 47) J.-M. Lebeault, E.T. Lode, M.J. Coon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **42**, 413 (1971)
- 48) J.C. Bertrand, M. Gilewicz, H. Bazin, M. Zacek, E. Azoulay, *FEBS Letters*, **105**, 143 (1979)
- 49) J.A. Peterson, M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **243**, 329 (1968)
- 50) M. Kusunose, K. Ichihara, E. Kusunose, J. Nozaka, J. Matsumoto, *Agr. Biol. Chem.*, **31**, 990 (1967)
- 51) R.T. Ruettinger, G.R. Griffith, M.J. Coon, *Arch. Biochem. Biophys.*, **183**, 528 (1977)
- 52) Y. Miura, A.J. Fulco, *J. Biol. Chem.*, **249**, 1880 (1974)
- 53) Y. Miura, A.J. Fulco, *Biochim. Biophys. Acta*, **388**, 305 (1975)
- 54) P.P. Ho, A.J. Fulco, *Biochim. Biophys. Acta*, **431**, 249 (1976)
- 55) J.F. Buchanan, A.J. Fulco, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **85**, 1254 (1978)

- 56) R.S. Matson, R.A. Stein, A.J. Fulco, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **97**, 955 (1980)
- 57) A. Berg, K. Carlström, J.-Å. Gustafsson, M. Ingelman-Sundberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **66**, 1414 (1975)
- 58) A. Berg, J.-Å. Gustafsson, M. Ingelman-Sundberg, *J. Biol. Chem.*, **251**, 2831 (1976)
- 59) R.S. Matson, R.S. Hare, A.J. Fulco, *Biochim. Biophys. Acta*, **487**, 487 (1977)
- 60) 三浦洋四郎, 油化学, **25**, 822 (1976)
- 61) P.E. Kolattukudy, T.J. Walton, *Biochem.*, **11**, 1897 (1972)
- 62) J.-P. Salaün, I. Benveniste, D. Reichhart, F. Durst, *Eur. J. Biochem.*, **90**, 155 (1978)
- 63) G. Cardini, P. Jurtshuk, *J. Biol. Chem.*, **243**, 6070 (1968)
- 64) G. Cardini, P. Jurtshuk, *J. Biol. Chem.*, **245**, 2789 (1970)
- 65) M.A.H. El Mahdi, H.J. Channon, *Biochem. J.*, **27**, 1487 (1933)
- 66) R.D. McCarthy, *Biochim. Biophys. Acta*, **84**, 74 (1964)
- 67) M.P. Mitchell, G. Hübscher, *Eur. J. Biochem.*, **7**, 90 (1968)
- 68) M. Kusunose, K. Ichihara, E. Kusunose, *Biochim. Biophys. Acta*, **176**, 679 (1969)
- 69) K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *Biochim. Biophys. Acta*, **176**, 713 (1969)
- 70) K. Ichihara, K. Ishihara, E. Kusunose, M. Kusunose, *J. Biochem.*, **89**, in press, "Some Properties of a Hexadecane Hydroxylation System in Rabbit Intestinal Mucosa Microsomes"
- 71) K.M. Madyastha, T.D. Meehan, C.J. Coscia, *Biochem.*, **15**, 1097 (1976)
- 72) D.A. Haugen, T. van der Hoeven, M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **250**, 3567 (1975)
- 73) H.J. Licht, C.J. Coscia, *Biochem.*, **17**, 5638 (1978)
- 74) U. Israelsson, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Eur. J. Biochem.*, **11**, 390 (1969)
- 75) D. Kupfer, J. Navarro, *Life Sci.*, **18**, 507 (1976)
- 76) D. Kupfer, J. Navarro, D.E. Piccolo, *J. Biol. Chem.*, **253**, 2804 (1978)
- 77) J. Navarro, D.E. Piccolo, D. Kupfer, *Arch. Biochem. Biophys.*, **191**, 125 (1978)
- 78) D. Kupfer, G.K. Miranda, J. Navarro, D.E. Piccolo, A.D. Theoharides, *J. Biol. Chem.*, **254**, 10405 (1979)
- 79) W.S. Powell, S. Solomon, *J. Biol. Chem.*, **253**, 4609 (1978)
- 80) W.S. Powell, *J. Biol. Chem.*, **253**, 6711 (1978)
- 81) 今井嘉郎, 代謝, **13**, 1663 (1976)
- 82) Å. Ellin, S. Orrenius, *FEBS Letters*, **50**, 378 (1975)
- 83) 市原宏介, 山河郁子, 楠瀬恵美, 楠瀬正道, 生化学, **50**, 777 (1978)
- 84) M.A. Mitz, R.L. Heinrikson, *Biochim. Biophys. Acta*, **46**, 45 (1961)
- 85) K. Wakabayashi, S. Kamei, H. Murakami, N. Shimazono, *J. Biochem.*, **52**, 464 (1962)
- 86) I. Björkhem, *Biochim. Biophys. Acta*, **260**, 178 (1972)
- 87) I. Björkhem, *Eur. J. Biochem.*, **30**, 441 (1972)
- 88) K. Thyagarajan, D.M. Sand, H.L. Brockman, H. Schlenk, *Biochim. Biophys. Acta*, **575**, 318 (1979)
- 89) T.-C. Lee, *J. Biol. Chem.*, **254**, 2892 (1979)
- 90) 市原宏介, 石原清美, 楠瀬恵美, 楠瀬正道, 生化学, **52**, 691 (1980)
- 91) I. Björkhem, *J. Biol. Chem.*, **251**, 5259 (1976)
- 92) W. Kam, K. Kumaran, B.R. Landau, *J. Lipid Res.*, **19**, 591 (1978)
- 93) J.E. Pettersen, E. Jellum, L. Eldjarn, *Clin. Chim. Acta*, **38**, 17 (1972)
- 94) E. Hemmelgarn, K. Kumaran, B.R. Landau, *J. Biol. Chem.*, **252**, 4379 (1977)
- 95) F. Wada, M. Usami, *Biochim. Biophys. Acta*, **487**, 261 (1977)
- 96) 和田文雄, 生化学, **50**, 576 (1978)
- 97) I. Björkhem, *J. Lipid Res.*, **19**, 585 (1978)
- 98) E. Hemmelgarn, W.C. Schumann, J. Margolis, K. Kumaran, B.R. Landau, *Biochim. Biophys. Acta*, **572**, 298 (1979)
- 99) K. Ichihara, I. Kasaoka, E. Kusunose, M. Kusunose, *J. Biochem.*, **87**, 671 (1980)