

ビタミンD誘導体の作用メカニズムと代謝

富山県立大学 工学部 生物工学研究センター
榊 利之

活性型ビタミンDに骨形成作用があることは周知の事実であるが、1981年に細胞分化誘導作用があることが報告されて以来、さまざまな生理作用が報告された。また、ビタミンDレセプター（VDR）の発見以来、作用メカニズムの解明が急速に発展し、VDRにリガンドが結合することにより起こる構造変化が、VDRと種々の転写共役因子の相互作用に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。この事実は、天然の活性型ビタミンDが併せ持つ強力なカルシウム代謝調節作用と強力な細胞分化誘導作用のどちらか一方のみを持つビタミンD誘導体のデザインが可能であることを示唆している。実際に、いくつかのビタミンD誘導体において両作用の分離が見られている。これらの研究結果を踏まえ、骨粗鬆症をはじめとする骨疾患、白血病、乳癌、前立腺癌、結腸癌などを主な対象とする癌疾患、乾癬などの皮膚疾患、アルツハイマー等の脳神経疾患など、幅広い疾患への適用が展開されようとしている。

ビタミンD誘導体の開発に向けて、正確かつ簡便な*in vitro*評価系の構築はきわめて重要な課題である。(1)ラットなどの実験動物を用いたカルシウム作用、(2)ヒト白血病由来細胞HL60に対する分化誘導作用、*in vitro*での(3)VDR結合能、(4)ビタミンD結合タンパク質（DBP）結合能に加えて、(5)ビタミンD誘導体結合型VDRと各種コアチベーターとの相互作用、(6)ビタミンD誘導体の代謝、の重要性が明らかになってきた。我々はビタミンD誘導体の主要代謝酵素であるCYP24A1を大腸菌内で発現させ、天然型ビタミンD₃ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)および各種ビタミンD₃誘導体の代謝を詳細に調べた。その結果、ヒトCYP24A1による $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の代謝においてはC-23代謝経路とC-24代謝経路があり、両者の比は1:4であるが、ラットCYP24A1にはC-23代謝経路がほとんど見られないことがわかった。調べたビタミンD誘導体のすべてにおいて、代謝様式に種差が認められた。したがって、ヒト体内での代謝を予測するためには、ヒトCYP24A1を用いた代謝研究が必要であると考えられる。また、誘導体の構造によってCYP24A1による代謝速度が大きく異なること、CYP24A1による代謝速度と血中半減期の間、良い相関がみられることがわかった。

本講演では、すでに医薬品として用いられている化合物、開発中の化合物を含め、CYP24A1によるビタミンD誘導体の代謝について述べるとともに、ビタミンD誘導体結合型VDRと各種コアチベーターとの相互作用について最近得られた知見を述べる。