

## エポキシドヒドロラーゼ活性制御とその利用

山本 幸治

エポキシド基は、高い反応性を有しているため有機化学反応過程において重要な中間体である。そのため医薬・農薬化合物やエポキシ系樹脂などの原料として使用されている。また、生体中においてもエポキシド基を含む化合物は広く存在している。エポキシド基を含む内因性化合物として昆虫由来幼若ホルモン、そして哺乳類アラキドン酸から合成されるエポキシエイコサトリエン酸(EET)などが挙げられる。エポキシドヒドロラーゼ(EH)は、昆虫から哺乳動物において広く存在している酵素であり、エポキシドに水を付加してジオールを生じる反応を触媒する。生体内においてエポキシドは、生体外異物ならびに内因性化合物の代謝経路を通して中間生成物として生じる。前述のようにエポキシドは高反応性の性質を有しているため、EHは生じた中間体エポキシドの解毒のための重要な酵素である。

幼若ホルモン(juvenile hormone, JH)は、昆虫ホルモンの一種であり、昆虫の変態を抑制する。JHは昆虫にだけ効果があり、他の生物に対しては影響を与えないため、JHの内分泌・代謝系を制御することは、ヒトや哺乳動物に無害であり昆虫の成長を乱す優れた殺虫方法となる。農作物の減農薬が社会的課題となっている状況下で、昆虫の脱皮や成長を阻害しヒトに対して安全な昆虫成長阻害剤の開発が盛んに行われている。MethopreneそしてfenoxycarbなどのJH類縁体が農業害虫や衛生害虫の殺虫剤として利用されているのは周知の通りである<sup>1)</sup>。

これら昆虫成長阻害剤の候補化合物探索は、昆虫個体を用いて脱皮・変態などの異常を詳細に観察することで行われる。しかし、昆虫個体を用いたスクリーニングには多大な時間と労力が必要であり、また、昆虫個体の観察データのみでは、調査した化合物の昆虫体内での作用機構は不明な場合が多い。そのため従来法に代わり、より簡便かつ明瞭に候補化合物の作用を評価できる系が求められている。そこで着目されるのはJH分解酵素である。JH分解に関与する酵素活性を調節すれば、昆虫の生育を制御できる可能性が十分考えられる。JHエステラーゼとともにJHを分解することによりJH濃度を調節している酵素に、JHエポキシドヒドロラーゼ(JHEH)がある。このJHEHの阻害物質ならびに阻害様式を調べることにより、JH代謝調節による有効な昆虫成長阻害剤を開発することが可能となる。さまざまな昆虫よりJHEHは同定されており、実際に昆虫変態制御を目的としたJHの分解阻害様式についての研究が行われている。イラク

サギンウワバ(*Trichoplusia ni*)由来JHEHにおいては、JH構造中の10ならびに11位を改変した場合、強力なJHEH阻害剤になることが明らかとなっている<sup>2)</sup>。また、タバコスズメガ(*Manduca sexta*)のJHEHでは、尿素ならびにアミドとその類縁体による活性阻害が報告されている<sup>3)</sup>。今後は、これらの化合物が昆虫成長阻害剤の主角を担い、有用な農薬剤へと発展することが期待される。

一方、哺乳類由来EHは、ミクロゾームEH(mEH)ならびに可溶性EH(sEH)に大別される<sup>3)</sup>。後者sEHの生理学的基質として、アラキドン酸のシス-エポキシドであるEETが知られている<sup>4)</sup>。EETは、内皮由来過分極因子の候補と考えられており、抗高血圧作用、血管平滑筋弛緩作用、そして抗炎症作用などを有することがわかっている。sEH阻害剤(sEH inhibitor, sEHI)の探索は、EET濃度の減少を防ぎ、抗高血圧作用や抗炎症作用の調節に寄与することが予想される。実際にsEH活性を阻害することにより血圧の低下、炎症促進性の一酸化窒素やサイトカインの産生低下に効果のあることが観察されている。たとえば尿素チオカバメートならびにカバメートなどの低分子化合物の構造を基礎としたsEHIが見いだされている<sup>5)</sup>。これらのsEHIをラットへ投与した場合、血圧の低下が観察された。また、ラット皮膚へsEHIを塗布した実験では抗炎症効果が確認された<sup>6)</sup>。

以上のように、sEHIによるsEH活性阻害を通じた抗高血圧作用、抗炎症作用そして痛み緩和に関するデータが蓄積されつつある。これは、sEHの作用により生じる炎症、高血圧またはそれにとまなう障害に対応するために、sEH活性を阻害し、生体内においてEETの分解を制御することができる有用化合物の探索・開発が強く望まれているためである。EETを原因とする病気・障害へのsEHI投与による影響についての分子生物学的研究がますます盛んになるにつれて、関連疾患の治療へのsEHIの応用が今後可能になるにちがいない<sup>6)</sup>。

- 1) 中筋ら：応用昆虫学の基礎，朝倉書店（2000）。
- 2) Morisseau, M. and Hammock, B. D.: *Pest Manag. Sci.*, **64**, 594 (1997).
- 3) Newman, J. W. *et al.*: *Prog. Lipid Res.*, **44**, 1 (2005).
- 4) Spector, A. A. and Norris, A. W.: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **292**, C996 (2007).
- 5) Newman, J. W. *et al.*: *Environ. Health Persp.*, **109**, 61 (2001).
- 6) Schmelzer, K. R. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 9772 (2005).