

チトクロムP450を用いた代謝試験

大阪事業所 村上 真由美

[はじめに]

チトクロムP450(以下P450)は、生体内で多くの薬物の酸素添加反応に関わる酵素で、薬物の解毒・活性化に主要な役割を果たしています。このP450には多くの分子種が存在し、薬物はそれぞれ特定の分子種によって代謝されます。このことにより、臨床の場において下記のような問題が生じます。

遺伝的欠損

日本人の20~25%が、CYP2C19という分子種を遺伝的に欠いていると言われております。欠損者にCYP2C19で代謝される薬物を投与した場合、その薬物は代謝されず血中濃度が異常に高くなり、副作用が発現することがあります。

薬物間相互作用

複数の薬物(A,B)を同時に投与した場合、薬物Aを代謝するP450分子種が併用薬Bによって阻害されると、薬物Aの代謝が抑制されて血中濃度が上昇し、副作用が現れることとなります。

従って、医薬品がどの分子種によって代謝されるか、およびどの分子種を阻害するかを知ること、また、複数の薬物が併用されたときの相互作用の程度を知ることが、医薬品の安全性を確保する上で重要です。医薬品の開発段階、また、上市後においても必要な情報です。

最近では、遺伝子工学によって異種細胞(例えば酵母)に発現させたヒトP450の分子種(合計11分子種)、およびヒト肝から得たP450を用いることにより、上記の安全性について予測することが可能になりました。以下に私たちが提供しているサービスを紹介いたします。

[販売・受託試験]

酵母ミクロソームに発現させたヒトP450の販売
CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6,
CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19,
CYP2E1およびCYP3A4の11分子種。

また、典型基質とその代謝物標品の販売も行っています。

代謝に関するヒトP450分子種の同定

被験薬物とヒトP450の1分子種を試験管内で反応させ、



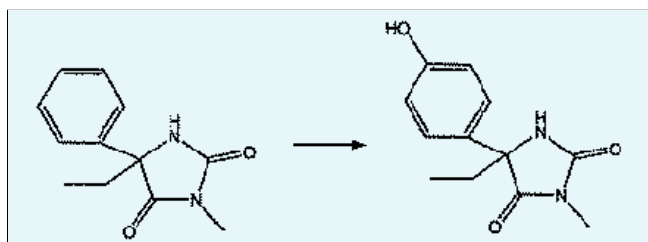
生成する代謝物を定量して、その分子種の関与の有無を知ることができます。P450の酵素活性は微弱で、代謝物の生成は微量ですので、通常は ^{14}C や ^3H で標識した比活性の高い薬物を用います。また、当社では高速液体クロマトグラフと直結した質量分析計(LC/MS)を用いた微量薬物定量法により非標識薬物での分子種の同定も行っています(下記「測定例」参照)。この方法では高額な費用と長期間を要する放射性標識化合物の合成が不要となります。

薬物間相互作用試験

ヒト肝ミクロソームを用い、薬物Aの代謝を薬物Bの共存下で調べます。実験により K_m , K_i 等の反応定数を求め、お客さまから御提供頂く薬物AとBの臨床血中濃度値を用いて相互作用の程度を評価します。

[測定例]

CYP2C19によるS-メフェニトインから4'-OH-メフェニトインの生成



測定法: LC/MS/MS, 測定結果: 図参照

