

29【P1】 I -137

CYP2D6 と基質の相互作用の研究 — Bufuralol 代謝選択性機構の動力学計算 —
○増田 和文¹, 江崎 彩¹, 大西 利佳¹, 成松 鎮雄¹, 玉懸 敬悦¹(¹岡山大学薬学部)

【目的】 CYP2D6 (Wild Type, WT) は Bufuralol (BF) に対し R-BF >> S-BF の基質エナンチオマー選択性を示し、R-BF, S-BF いずれを基質とした場合も $1^{\circ} \text{R-OH} < 1^{\circ} \text{S-OH}$ の代謝物ジアステレオマー選択性を示すが、CYP2D6 (F120A) においては S-BF の活性が大きく上昇し R-BF と同程度となる。この代謝機構を解明するため、CYP2D6 (WT)-BF, CYP2D6 (F120A)-BF 複合体について分子動力学計算を行った。

【方法】 CYP2C5 を鋳型とした CYP2D6 の SWISS-MODEL の活性中心空洞に BF をドッキングさせ、これを初期モデルとして Insight II / Discover を用い最適化と分子動力学計算を行った。

【結果・考察】 複数の初期構造から得られた構造において、ヘム Fe との距離が小さいほど代謝活性が高いと仮定して活性を評価した。その結果、(1) 代謝物のジアステレオマー特性は BF のエチル基の方向が支配的であること。(2) WT と F120A との違いはエチル基とフェニル基との相互作用が S 体でのみ大きく作用しているためとして説明されること。(3) 基質のエナンチオマー特性は BF の OH 基と周囲の相互作用相手 (Glu-216, Glu-222 のカルボキシル基またはペプチドのカルボニル基) が入れ替えになることによって BF の位置, 向きの変化が起こり Phe-120 との相互作用が S 体においてのみ強くなるためであること、ということまで話を絞ることができたがまだ OH 基の相手を特定するにはいたっていない。

2D6 の基質の中では BF は特に代謝活性が高いが、逆に Ajmalicine はもっとも強い拮抗阻害剤としては知られている。2D6 の代謝活性機構をよく知るためには基質のみではなく阻害剤との相互作用も重要と考え並行して研究をすすめているのでその結果についても報告したい。