

一塩基多型によるヒト薬物代謝酵素 CYP2C9 の構造と薬物結合性の変化
宇野 公之¹, ○渡辺 亮介¹, 繁富 輝明¹, 富杉 佳計¹, 石川 吉伸¹ (¹熊本大院薬)

【目的】ヒト薬物代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) は臨床で用いられる多くの薬物を基質として一原子酸素添加を行うヘムタンパク質であり、一塩基多型 (SNPs) により基質の代謝活性に大きな影響が出ることが広く知られている。しかしながら、各種薬物に対する SNPs (遺伝型) と代謝活性 (表現型) の相関は一部の薬物において明らかとなっているのみで、網羅的な解析が待たれている。本研究では CYP の重要なサブファミリーの一つである CYP2C サブファミリーに属する CYP2C9 について、野生型と発生頻度の高い SNPs 変異体 (CYP2C9*2 : R144C、CYP2C9*3 : I359L) について構造と薬物結合性の検討を行った。

【方法】野生型と SNPs 変異体が大腸菌を用いて大量発現させ、精製により純度の高い標品を得た。共鳴ラマンスペクトルによりヘム周辺構造を、紫外可視吸収スペクトルを用いた基質滴定法と半透膜を用いた平衡透析法により薬物結合性の検討を行った。

【結果および考察】紫外可視吸収スペクトル及び共鳴ラマンスペクトルの測定から、CYP2C9 の野生型と SNPs 変異体はいずれも 6 配位低スピンヘムを含むことがわかった。また、CO 結合型共鳴ラマンスペクトルの測定においても、 $\nu(\text{Fe-CO})$ と $\nu(\text{C-O})$ のバンドには大きな変化は見られず、変異によってヘム周辺環境はほとんど影響を受けないことがわかった。一方、薬物結合性の検討においては、野生型と SNP 変異体との間で解離定数 (Kd) に明確な差が見られた。変異体においては、野生型と比較して CYP2C9 により代謝されると考えられている薬物だけでなくその他の CYP により代謝される薬物においても一様に結合性の低下が観測された。以上、変異によりヘム周辺には大きな構造変化が無いにもかかわらず酵素反応の初発過程である薬物結合に大きな影響が出たことから、代謝活性にも大きな影響を与えることが示唆された。