

28H-am03

CYP3A4 および CYP3A5 による cortisol 6 β -水酸化酵素活性の比較
○高崎 由樹子¹, 有吉 範高², 中村 裕義², 石井 伊都子¹, 北田 光一²(¹千葉大院薬, ²千葉大病院薬)

【目的】CYP3A 活性の非侵襲的な表現型解析法の一つとして尿中 6 β -hydroxycortisol/cortisol 比の測定はよく知られている。Cortisol (F) は主として肝臓で 6 β -hydroxy 体(6 β -OHF) に代謝されるが、現在まで F6 β -水酸化酵素活性における CYP3A5 の寄与の程度については詳細に検討された報告はない。そこで本研究では、発現系酵素とヒト肝臓ミクロゾーム(HLM)を用いて薬物速度論的解析を行い、F6 β -水酸化反応における CYP3A5 の寄与の程度を明らかにすることを目的とした。

【方法】酵素源は市販の CYP3A4 または CYP3A5 昆虫細胞発現系ミクロゾーム(POR•b₅ 共発現系)および CYP3A5 発現または非発現 HLM を用いて、F 濃度 12.5 ~ 300 μ M にて *in vitro* 代謝実験を行い、生成した 6 β -OHF は HPLC で定量した。薬物速度論的パラメータは、非線形解析プログラムを用いて算出した。

【結果・考察】CYP3A4 は Michaelis-Menten 型、CYP3A5 は sigmoid 型の基質濃度-反応速度曲線を示した。CYP3A4 と CYP3A5 による F 6 β -水酸化反応の Km(μ M)、および Vmax(nmol/min/nmolCYP) 値はそれぞれ、198(3A4)、405(3A5, Km₂)、および 21.2 (3A4)、3.87 (3A5)、Vmax/Km は CYP3A4 が CYP3A5 の約 10 倍を示した。また肝 CYP 含量の 50% を CYP3A5 が占める場合を想定して行った CYP3A4 と CYP3A5 をモル比 1:1 で混合した系および様々な CYP3A4 含量の HLM ではいずれも Michaelis-Menten 型を示し Km 値は発現 CYP3A4 のそれとほぼ一致した。血漿中 F 濃度は 0.050 ~ 0.25 μ M の間で日内変動するため生理的基質濃度域において CYP3A5 が本酵素反応に寄与する割合は低く、生体内では無視できる程度であることが示唆された。