

## 28H-am05

日本人に認められるCYP1A1多型がアゼラスチン代謝に及ぼす影響

○有吉 範高<sup>1</sup>, 小笠原 瞳<sup>2</sup>, 加藤 恵介<sup>3</sup>, 石井 伊都子<sup>2</sup>, 秋田 弘幸<sup>3</sup>, 北田 光一<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>千葉大病院薬, <sup>2</sup>千葉大院薬, <sup>3</sup>東邦大薬)

【目的】CYP1A1 は、ヒト肝における発現レベルが極めて低いため、これまで医薬品代謝への寄与は無視できると考えられてきた。しかし我々はある種の医薬品のヒト肝での代謝において、本酵素が主要な役割を果たし得ることを報告した。本研究では CYP1A1 が代謝に寄与する可能性がある塩酸アゼラスチン(AZL)の代謝が、日本人に多い遺伝子多型 CYP1A1.2(I462V)および CYP1A1 G45D で認められるアミノ酸置換によって影響を受けるか否かを検討することを目的とした。

【方法】CYP1A1 cDNA はヒト肝より得、発現系を構築した。また日本人で主たる多型由来のアミノ酸置換を持つ酵素の発現系も同時に構築した。これらアミノ酸置換が翻訳産物発現量に及ぼす影響は免疫化学的に、ホロ酵素発現量に及ぼす影響は分光学的に検討した。また各多型のアミノ酸置換が AZL 代謝酵素活性に及ぼす影響は、*N*-脱メチル化体生成反応の薬物速度論的解析を行って評価した。

【結果】CYP1A1.2 および CYP1A1 G45D は、蛋白質発現量ならびにホロ酵素含量が野生型に比べやや低い傾向はあったものの統計学的に有意な差はなかった。野生型 CYP1A1 の AZL *N*-脱メチル化酵素活性は、一相性で  $K_m$  値は CYP3A4 とほぼ同様の約 50  $\mu\text{M}$  であった。一方、CYP1A1.2 と CYP1A1 G45D による AZL *N*-脱メチル化酵素活性は、二相性であり、野生型酵素にはない高親和性成分を有していた。

【考察】生体内における AZL の主代謝酵素は明確にされていないが、臨床使用量での代謝には CYP2D6( $K_m$  値 2.1  $\mu\text{M}$ )の寄与が大きいと推定されている。今回、CYP1A1 の多型酵素の  $K_m$  値は CYP1A1.2(3.2  $\mu\text{M}$ )、CYP1A1 G45D(0.4  $\mu\text{M}$ )であり、 $V_{\text{max}}$  値も大差ないことから、多型 CYP1A1 を発現している個体では、CYP1A1 が AZL の代謝に寄与する可能性が考えられた。