

28H-am04

ブスルファン代謝におけるGST isozymeと遺伝子多型の影響の検討

○原田 匠¹, 有吉 範高², 三浦 剛², 長谷川 敦², 山形 真一², 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】Busulfan(BU)は造血幹細胞移植の前処置において繁用されるが、任意の患者において投与量が過量であると致死的作用を引き起こす一方、不十分な場合は治療の失敗を招く恐れがある。最近注射剤が承認され、薬物動態の個体差の主たる原因の一つであった吸収過程での差を考慮する必要はなくなったが、個々の患者に対する至適投与設計のためには、代謝過程での個体差は依然として重要な因子である。BUは成人では主としてGSTA1で代謝されるが、新生児におけるGSTP1の関与は明らかでない。そこで本研究では、GSTP1によるBU代謝酵素活性をGSTA1と比較すると共に、GSTP1の多型酵素がBU代謝に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】大腸菌にヒトGSTP1の野生型、I105V多型、および対照としてGSTA1の野生型酵素を発現させた。それぞれ精製を行った後 *in vitro* での代謝酵素活性を比較することによりGSTP1によるBU代謝反応の比活性、ならびにI105Vのアミノ酸置換がBU代謝酵素活性に及ぼす影響を検討した。

【結果および考察】1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) を基質(最終濃度 1 mM)とした場合、GSTP1ではGSTA1に比べて数倍以上高い活性を示した。また、GSTP1の野生型とI105V多型酵素の活性を比較したところ、I105V多型酵素の活性は、野生型酵素の約25%と著しく低かった。現在BUを基質として薬物速度論的解析を実施中であり、発表ではその結果についても報告する。GSTP1 I105Vの日本人でのallele頻度は0.15と比較的高いことから、GSTP1のBU代謝酵素活性が高く、またI105Vのアミノ酸置換がBU代謝酵素活性に影響を及ぼす場合には、新生児におけるBU薬物動態に影響する可能性も考えられる。