

# 26P-pm262

レモン成分 heraclenol による CYP2C9 活性化機構

○上井 幸司<sup>1</sup>, 西原 賢二郎<sup>1</sup>, 関根 都<sup>1</sup>, 穴澤 恵理香<sup>1</sup>, 竹下 光弘<sup>1</sup>, 鈴木 常義<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>東北薬大)

【目的】我々は、レモン成分の heraclenol が, *in vitro* において CYP2C9 の酵素活性を上昇させることを見出し, その作用は, CYP 酵素の誘導ではなく, 酵素反応系を活性化することによるものであることを明らかにしている. 本研究では, heraclenol による CYP2C9 活性化機構を, 酵素反応の速度論的および分光学的解析により検討した.

【方法】CYP2C9 Baculosomes による tolbutamide 4'-水酸化反応に対する heraclenol の影響について, 基質濃度および heraclenol 濃度を変化させた時の代謝物量の変化を速度論的に解析した. また, heraclenol 添加時の flurbiprofen の CYP2C9 Baculosomes に対する結合度の変化を, heraclenol 滴下量と反応溶液の 390 nm と 420 nm の吸光度の差との関係から, みかけの結合定数として測定した.

【結果・考察】速度論的解析では, heraclenol 濃度 0-25  $\mu\text{M}$  において, heraclenol の濃度増加に伴った  $K_m$  および  $V_{max}$  値の増大が認められた. しかしながら, 50  $\mu\text{M}$  以上の濃度では, heraclenol の濃度増加に伴い,  $V_{max}$  値,  $K_m$  値は減少した. また, 代謝クリアランスは, heraclenol 濃度 12.5  $\mu\text{M}$  を極大として, 濃度増加とともに減少した.

一方, 分光学的解析では, みかけの結合定数は低下し, heraclenol は, flurbiprofen と CYP2C9 Baculosomes との親和性を上昇させることが示唆された.

以上の結果から, heraclenol は CYP2C9 代謝活性化作用とともに阻害作用も有しており, 低濃度では活性化作用を, 高濃度では阻害作用を示すことが示唆された.