

26P-pm260

Caco-2 細胞におけるカルベジロールの立体選択的代謝機構

○石田 和也¹, 田口 雅登¹, 赤尾 光昭¹, 橋本 征也¹(¹富山大院薬)

【目的】我々は、ヒトの肝臓および小腸のミクロソームにおいて、カルベジロールの *S* 体が *R* 体より速やかに代謝されること、そして小腸における代謝にはチトクロム P450 (CYP) 3A4 による酸化に加えグルクロン酸抱合が関与することを明らかにした。また、β-ナフトフラボン (β-NF) 処理した腸上皮 Caco-2 においても、カルベジロールが立体選択的に代謝されることを報告した [*Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1930 (2007) & **31**, 1297 (2008)]。本研究では、Caco-2 細胞におけるカルベジロールの代謝酵素の同定を試みた。

【方法】Caco-2 細胞における代謝酵素の mRNA の発現量を real-time PCR 法を用いて定量した。また、β-NF で処理したインタクトな Caco-2 細胞を用いてカルベジロールの代謝を評価した。さらに、β-NF 処理した Caco-2 細胞よりミクロソームを調製し、カルベジロールの酸化反応とグルクロン酸抱合反応を分離評価した。

【結果・考察】Caco-2 細胞における CYP1A1 mRNA の発現レベルは CYP1A2、2C9、2D6、および 3A4 よりも高く、β-NF 処理によって更に増加した。インタクトな Caco-2 細胞におけるカルベジロールの代謝はフラフィリンによって阻害された。また、NADPH を添加したミクロソームにおけるカルベジロールの酸化反応は立体選択的であり、フラフィリンによって阻害された。一方、ミクロソームに UDP-グルクロン酸を添加して抱合反応を評価したが、有意な代謝は認められなかった。以上の結果より、Caco-2 細胞において、カルベジロールは CYP1A1 によって主に代謝されると考えられた。また、ヒトの小腸と Caco-2 細胞では薬物の代謝に関与する酵素が必ずしも一致しないため、Caco-2 細胞を小腸薬物代謝の評価に用いる際には注意が必要であると考えられた。