

26P-am010

薬物代謝酵素 Cytochrome P450 の遺伝子多型を用いた違法ドラッグの代謝解析

○勝浦 彩¹, 飯岡 雄介¹, 永田 佳子¹, 甲斐 茂美², 小島 尚², 金澤 秀子¹(¹慶應大薬,²神奈川衛研)

【目的】違法ドラッグは法的規制を逃れるために多様化しており、既存の麻薬等の薬物と類似の構造をもつ「デザイナードラッグ」が流通している。近年深刻な社会問題となっている違法ドラッグの乱用の取締り強化のために平成 19 年度の薬事法の改正により、「指定薬物制度」の導入を行った。しかし、違法ドラッグの毒性や作用に関与する代謝やトランスポーターに関する情報は乏しいのが現状である。本研究では、Cytochrome P450(CYP)による代謝解析および遺伝子多型による影響についての検討を行った。

【実験】*In vitro* 代謝実験では、トリプタミン系の違法ドラッグを用いて代謝を行った。得られたクロマトグラムからコントロールを 100%として代謝率(MCR)を求め、遺伝子多型の代謝に及ぼす影響の検討を行った。また、LC-MS/MS を用いて代謝物の構造解析を行った。

【結果・考察】今回用いたトリプタミン系違法ドラッグは CYP2D6 により代謝を受けることが確認されたため、野生型の *CYP2D6*1* および変異型の *CYP2D6*10* を用いて代謝し、代謝率をそれぞれ求めた。その結果、すべての違法ドラッグにおいて *CYP2D6*1* と *CYP2D6*10* の代謝率に大きな差が得られた。また、CYP2C9 が代謝に関与する薬物も同様に野生型の *CYP2C9*1* および変異型の *CYP2C9*2* と *CYP2C9*3* により代謝を行った結果、*CYP2C9*2* では野生型と同程度の代謝率であったが、*CYP2C9*3* では代謝率の低下が見られた。これより違法ドラッグの代謝にも遺伝子多型の影響が大きく関与することが示唆され、遺伝子多型による個人差についての考慮が必要であると考えられる。