

28Cl-am03Q

カイコと哺乳動物におけるシトクローム P450 代謝反応の共通性

○堀江 亮¹, 浜本 洋¹, 関水 和久¹(¹東大院薬)

<背景・目的> 一般に医薬品の開発においては、試験管内での活性を指標にした化合物の選別が行われる。しかしながら、試験管内で活性を有するほとんどの化合物は動物実験において薬物動態や毒性の問題のため、治療効果を示さない。この問題を解決するために、治療効果を指標とした化合物の探索が有効であると考えられるが、多数の哺乳動物を用いることはコストや動物愛護の問題があった。我々は、この点を克服する方法として、カイコ病態モデルによる薬物の治療効果の評価を提案している。カイコを用いるにあたって、薬物の代謝が哺乳動物と共通しているかを知ることが重要である。本発表ではカイコのシトクローム P450 について検証した結果を報告する。

<結果・考察> 哺乳動物でシトクローム P450 によって代謝されることが分かっている 7-ethoxycoumarin はカイコの腸管において脱エチル化される。さらに、カイコの腸管ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 反応系において 7-ethoxycoumarin は脱エチル化される。カイコのような開放血管系を持つ動物においては、腸管が経口摂取された薬物の代謝を担っていると考えられる。開放血管系を持つ動物における腸管での代謝反応は、哺乳動物において主に肝臓で担われる初回通過効果に相当するものであると考えられる。また、ヒトにおいてシトクローム P450 で代謝されることが知られている他の様々な薬物もカイコ腸管器官培養系においても代謝された。以上の結果は、カイコにおいて、ヒトと共通したシトクローム P450 による代謝反応が起きていることを示唆している。