

30CG-am05

カルベジロールのグルクロン酸抱合に及ぼすエナンチオマー間の相互作用

○八木澤 啓司¹, 武隈 洋¹, 菅原 満¹(¹北大院薬)

【目的】カルベジロール(CVL)のエナンチオマー間で生じる相互作用が *in vitro* でのグルクロン酸抱合に与える影響について明らかにする。【方法】ヒト肝ミクロソーム(HLM)及び昆虫細胞発現系 UGT(UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7)を用い、(*R,S*)-CVL、(*R*)-CVL または (*S*)-CVL を基質とした *in vitro* 抱合実験により、ラセミ体とエナンチオマーでの代謝特性の違いを評価した。また各分子種への親和性が濃度により異なるメフェナム酸(MFA)を阻害剤として加え、HLM における各分子種の寄与について考察した。【結果】HLM ではラセミ体を基質とすると *S*体が優位に代謝され、エナンチオマーを単独で基質とするとその優位性が消失した。また UGT1A1 及び UGT2B7 では、ラセミ体とエナンチオマーを基質とした場合で各分子種が持つ立体選択性、代謝活性に大きな違いはなかった。しかし UGT2B4 において、ラセミ体では *S*体を優位に代謝したが、エナンチオマーでは *R*体の活性が大きく上昇し、立体選択性が逆転した。さらに種々の濃度の MFA を加えると、UGT2B7 の阻害に伴う HLM での *S*体抱合活性の減少、及び UGT1A1 の阻害に伴う HLM での *R*体抱合活性の減少が観察された。また UGT2B4 は、*R*体を単独で基質とした場合にのみ高濃度の MFA で阻害され、それに伴い同条件における HLM での *R*体抱合の減少が確認された。

【考察】HLM による CVL のグルクロン酸抱合における *S*体の優位性は、ラセミ体として CVL が存在する際に生じる見かけの現象であり、各エナンチオマーに対する真の抱合活性は同程度である。エナンチオマーを単独で基質とすると、*S*体では主に UGT2B7 が、*R*体では UGT1A1 及び UGT2B4 が HLM での抱合に寄与していると考えられるが、UGT2B4 による *R*体抱合が *S*体により強く阻害されることで、ラセミ体での抱合が *S*体優位になっていると考えられる。