

31P1-pm127

セリ科生薬含有フラノクマリン類の小腸 CYP3A に対する mechanism-based inhibition の可能性

○岡本 玲¹, 岩永 一範¹, 宮崎 誠¹, 芝野 真喜雄¹, 谷口 雅彦¹, 馬場 きみ江¹, 掛見 正郎¹(¹大阪薬大)

【目的】フラノクマリン類 (FCs)の中には、小腸 CYP3Aを強力に阻害し、その機構が mechanism-based inhibition(MBI)と呼ばれる不可逆的な阻害を示すものが存在する。MBIによる阻害は、可逆的な阻害と比較して、小腸 CYP3A 基質薬物の吸収を長期にわたり増大させる危険性があるため、その詳細について検討することが重要である。これまでに私達は、セリ科生薬に含有される12種のFCsについて検討を行い、Notopterol と Rivulobirin A が小腸 CYP3A に対して強力な競合阻害活性を示すことを明らかにした。本研究では、これら12種のセリ科生薬含有 FCs の小腸 CYP3A に対する MBI の可能性について検討を行った。

【方法】常法に従い、セリ科生薬含有の12種のFCs (2 μ M)と CYP3A4 cDNA 発現系ミクロソームを pre-incubation した後、続いてその一定量を CYP3A 基質薬物である Midazolam (8 μ M)と incubation した。生成する代謝物 1'-OH midazolam 量を CYP3A 残存活性の指標とした。得られた CYP3A 残存活性と pre-incubation 時間の関係から、みかけの不活性化速度定数(k_{obs})を算出した。なお、positive control として、CYP3A に対して強力な MBI を示すことが知られている Troleandomycin (2 μ M)を用いた。

【結果・考察】実験に用いた12種のFCsのうち、Notopterol, Rivulobirin A, Byakangelicol の3種のFCs が時間依存的阻害を示した。Troleandomycin の k_{obs} が 0.174 (min^{-1})であったのに対して、Notopterol, Rivulobirin A, Byakangelicol の k_{obs} はそれぞれ 0.280, 0.239, 0.234 (min^{-1})と算出され、これらはいずれも Troleandomycin に匹敵する強力な時間依存的阻害活性を有することが明らかとなった。よって、これら3種のFCs は小腸 CYP3A に対して MBI を示す可能性がある。さらに FCs の濃度と、時間依存的 CYP3A 阻害活性の関係についても併せて報告する予定である。