

30O-am03S

50 種の CYP2D6 遺伝子多型バリエーションにおける酵素活性変化

室井 祐佳¹, 〇高橋 理充¹, 齋藤 雄大¹, 新沼 優衣¹, 伊藤 雅¹, 塚田 智晴¹,
平澤 典保¹, 平塚 真弘¹(¹東北大院薬)

【目的】薬物代謝酵素 CYP2D6 は遺伝的多型性に富み、現在までに 100 種類以上のバリエーションアレルの存在が報告されている。バリエーション酵素の活性変化は乳がん治療薬タモキシフェンなどの基質薬物の代謝や薬物応答性の個人差に影響するが、機能変化が明らかになっていないバリエーションが多い。本研究では、50 種類の CYP2D6 バリエーションにおける *N*-desmethyiltamoxifen (NDT)、Bupropion (BF) および Dextromethorphan (DXM) 代謝活性変化を網羅的に解析した。

【方法】CYP2D6*1、2、7、9、10、12、14A、14B、17、18、22-37、39、40、43、45-55、57、61-65、70-72 および 75 の CYP2D6 cDNA を pcDNA-DEST40 哺乳動物発現ベクターにそれぞれサブクローニングし、バリエーション酵素を COS-7 細胞に発現させた。抽出したミクロソーム画分に各基質薬物を加えて反応させ、代謝物の生成量を HPLC-蛍光検出により測定することで比活性および酵素反応速度論のパラメータを算出した。

【結果】20 種類の CYP2D6 バリエーションで NDT 水酸化活性が検出限界以下となり、活性の消失が認められた。また、ほとんどのバリエーションで NDT、BF および DXM 代謝活性の変化の傾向は同様であった。しかしながら、CYP2D6.2 は CYP2D6.1 と比べ、BF および DXM では活性が変化しなかったが、NDT では活性が著しく低下した。

【考察】今回、これまで明らかにされていなかった CYP2D6 バリエーション酵素の機能変化を網羅的に明らかにした。一部のバリエーションでは活性変化に基質特異性が認められたため、基質薬物ごとに遺伝子多型の影響を解析することが重要であると考えられる。