

300-am04S

Cytochrome P450 3A4 活性の UDP- glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 による抑制：
UGT2B7 と calnexin の C 末端 cytosolic tail 置換による抑制作用の消失

○宮内 優¹, 石井 祐次¹, 永田 清², 山添 康³, マッケンジー ピーター⁴,
山田 英之¹(¹九大院・薬, ²東北薬大, ³内閣府, ⁴フリンダース大・医)

【目的】Cytochrome P450 (CYP) 3A4 は医薬品の 50% の代謝に関与する、重要な薬物代謝酵素の一つである。CYP3A4 の肝臓における発現量の個体差 (40 倍) と、*in vivo* クリアランスの個体差 (10 倍) には大きな開きがあり、この原因は明らかになっていない。我々は CYP3A4 の発現後に、その活性に影響を与える機構として UDP-glucuronosyltransferase (UGT) との機能的な相互作用に着目した。これまでに CYP3A4 が UGT 機能に影響することを報告し、CYP3A4 の J-helix が UGT2B7 との相互作用に重要であることを示唆している。本研究ではこの逆の影響、すなわち UGT が CYP3A4 機能に影響するか、否か検討を行い、さらに UGT 側の相互作用部位の推定を行った。

【方法】バキュロウイルス-昆虫細胞発現系を用いて、CYP3A4、CYP reductase (CPR)、UGT2B7、calnexin (CNX) の共発現マイクロゾームを調製した。UGT2B7 の変異体を作製することで、UGT2B7 側の相互作用部位を検討した。

【結果・考察】UGT2B7 が共発現することで、CYP3A4 活性は有意に抑制された。この抑制効果は、UGT と同じ膜トポロジーを有する CNX では認められなかった。UGT2B7 が CPR の活性を阻害しなかったことから、UGT2B7 は CYP3A4 に直接作用し、その活性を抑制していると考えられる。また、CNX の cytosolic tail を有するキメラ UGT2B7 には CYP3A4 抑制効果が認められなかった。一方、cytosolic tail を欠失させた UGT2B7 変異体では CYP3A4 活性抑制効果が消失した。これらのことから、UGT2B7 による CYP3A4 の抑制には、UGT2B7 自身の cytosolic tail が必要であると考えられた。