

300-am10

ヒト CYP3A4 発現アデノウイルスベクターの開発および薬物誘発性肝障害評価への応用に関する検討

○久野 周一¹, 田代 克久², 清水 かほり¹, 櫻井 文教¹, 立花 雅史¹, 松村 直哉³, 金 淳二³, 横井 毅⁴, 水口 裕之^{1,2,5} (1) 阪大院薬, (2) 医薬基盤研, (3) 小野薬品工業, (4) 金沢大院薬, (5) 阪大MEIセ)

【目的】薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) は、体内に摂取された薬物を代謝し、体外に排出する役目をもつ。中でも cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) は主に肝と小腸に発現し、市販薬剤の約半分の代謝・排出に関与する一方、薬物の代謝的活性化による肝障害 (薬物誘発性肝障害) においても重要な役割を果たすと考えられている。薬物誘発性肝障害は医薬品の市場撤退の主な原因となっているが、薬物の代謝活性には大きな種差が存在するため、げっ歯類などを用いた動物試験ではヒトにおける薬物誘発性肝障害の予測は困難であるのが現状である。そこで、我々はヒトにおける CYP3A4 を介した薬物誘発性肝障害を *in vivo* で評価可能なモデル動物を作製することを目的とし、これまで当研究室で開発に成功している肝障害性の低い改良型アデノウイルス (Ad) ベクターを利用し、ヒト CYP3A4 発現 Ad ベクターの開発および薬物誘発性肝障害評価への応用に関して検討を行った。

【方法】C57BL/6J 雌マウスにヒト CYP3A4 発現 Ad ベクター (投与量 2×10^{11} vp/body) を静脈内投与し、Ad ベクター投与後 2~14 日目におけるヒト CYP3A4 タンパク質発現量を Western blot により、ヒト CYP3A4 活性 (デキサメタゾン 6 β 水酸化活性) を、マウス肝ミクロソームを用いて測定した。また Ad ベクターによる肝障害を調べるため継目的に血液を回収し、血清中 AST・ALT 活性を測定した。

【結果】(1) ヒト CYP3A4 発現 Ad ベクター投与マウスにおいて、Ad ベクター投与 8 日目まではヒト肝ミクロソームのヒト CYP3A4 活性と同等以上の CYP3A4 活性が認められた。(2) Ad ベクター投与における肝障害を検討したところ、Ad ベクター投与 4 日目までは Ad ベクターによる肝障害を完全に抑制されていた。現在、ヒト CYP3A4 による代謝が主因で肝障害が報告されている薬剤を投与し、モデル系としての有用性を検討中である。