

29V-am09S

CYP3A4 変異型分子種における testosterone 及び midazolam の代謝に対する競合阻害剤の阻害強度の比較

○小縣 淳子¹, 秋好 健志¹, 今岡 鮎子¹, 日比野 英幸¹, 荒木 拓也²,
宮崎 光江², Guengerich F.P.³, 中村 克徳⁴, 中村 智徳¹, 山本 康次郎²,
大谷 壽一¹(¹慶應大薬, ²群馬大医, ³バンダービルト大, ⁴名市大院薬)

【目的】Cytochrome P450 (CYP) 3A4 の阻害を介した薬物相互作用は、臨床上問題となっている。一方 CYP3A4 にはアミノ酸変異を伴う遺伝子多型が同定されている。これまでに我々は、CYP3A4 genetic variants 間で、testosterone (TST) の代謝に対する競合阻害剤 (itraconazole [ITCZ], cimetidine [CMD]) の阻害特性が異なることを報告した。本研究では、基質として midazolam (MDZ) を用いたときの ITCZ, CMD の阻害特性を、TST を用いた場合と比較することで、CYP3A4 を介した相互作用に対する遺伝子変異の影響について検討することを目的とした。

【方法】CYP3A4.1, .2, .7, .16, .18 の5種の variants を大腸菌発現系により調製し、MDZ の 1'-水酸化活性を比較した。各基質・阻害剤濃度において得られた代謝速度を、競合阻害剤存在下の Michaelis-Menten 式に非線形最小二乗法を用いてあてはめ、酵素反応及び阻害のパラメータ (K_m , V_{max} , K_i) を算出した。

【結果と考察】両阻害剤はともに各分子種に対し、MDZ の 1'-水酸化活性を濃度依存的に阻害した。ITCZ と CMD の K_i 値は WT と比較して全ての変異型において上昇 (阻害強度が减弱) し、ITCZ は .16 で最大 10 倍程度、CMD は .7 で最大 2.5 倍程度異なっていた。すなわち、MDZ の場合も、variants 間で阻害剤に対する感受性が異なることが明らかになった。しかし、これらの阻害プロファイルに及ぼす遺伝子変異の影響パターンは TST を基質とした場合とは異なっていた (図)。

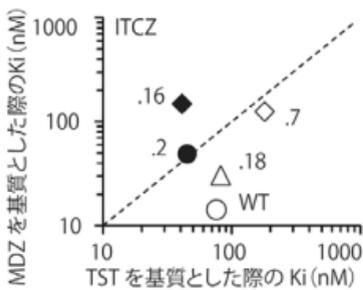


図 阻害剤 (ITCZ) の阻害強度 (K_i) の基質間比較