

# 29V-am08

各種 CYP3A4 変異型分子に対するグレープフルーツ果汁抽出物およびその成分の MBI 特性

○秋好 健志<sup>1</sup>, 今岡 鮎子<sup>1</sup>, 日比野 英幸<sup>1</sup>, 荒木 拓也<sup>2</sup>, 宮崎 光江<sup>2</sup>,  
Guengerich F. P.<sup>3</sup>, 中村 克徳<sup>4</sup>, 中村 智徳<sup>1</sup>, 山本 康次郎<sup>2</sup>, 大谷 壽一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>慶應大  
薬, <sup>2</sup>群馬大医, <sup>3</sup>Vanderbilt University, <sup>4</sup>名市大院薬)

【目的】我々はこれまでに、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4.1 (野生型) およびその変異型分子種である CYP3A4.2、.7、.16、.18 の代謝活性に対する代表的な mechanism-based inhibition (MBI) 阻害剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン) および MBI 作用を有する食物成分 (レスベラトロール、リモニン) の阻害活性について検討し、その阻害強度は阻害剤の種類及び各変異型分子種間で異なることを報告してきた。本研究では、CYP3A4 に対して MBI を引き起こす grapefruits juice 成分のうち 6', 7'-dihydroxybergamottin (DHB) および bergamottin (BG)、ならびに grapefruits juice 酢酸エチル抽出成分 (GFJX) について、野生型および上記 4 種の変異型分子に対する MBI 特性を定量的に比較することを目的とした。

【方法】5 種の CYP3A4 variants を大腸菌発現系により調製し、DHB (0.1-30  $\mu$ M)、BG (1-100  $\mu$ M) と GFJX (0.1、1、5%) による CYP3A4 阻害強度を preincubation 時間を変えて比較した。代謝活性は、testosterone の 6 $\beta$  水酸化活性により評価した。得られた代謝速度を非線形最小二乗法にあてはめ、最大不活性化速度 ( $k_{inact, max}$ ) およびその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 ( $K_I$ ) を算出した。

【結果・考察】DHB、BG および GFJX はいずれも各 variants の CYP3A4 活性を濃度依存的かつ preincubation 時間依存的に阻害した。また DHB の  $k_{inact, max}$  は、variant 間で最大約 3 倍異なっていた。 $K_I$  は、variants 間で約 1.4 倍異なっていた。また、BG の  $k_{inact, max}$  と  $K_I$  は、variants 間でそれぞれ最大約 9 倍、約 30 倍異なっていた。よって、CYP3A4 の遺伝子変異は MBI を介した薬物-飲食物相互作用の程度に個人差をもたらす原因となることが明らかとなった。