

25I-am05

降圧薬の CYP2J2 活性に対する影響

○池村 憲明^{1,2}, 山折 大^{1,2}, 小林 千夏³, 上条 しのぶ², 大森 栄^{1,2} (信州大病院薬,² 信州大院医,³ 信州大医)

【目的】シトクロム P450 2J2 (CYP2J2) は種々の薬物を代謝する酵素であり、心臓や肝臓、小腸などの正常組織だけでなく、腎細胞癌などの腫瘍組織にも発現する。腫瘍組織に発現する CYP2J2 は分子標的薬を代謝することにより薬効を減弱することが示唆されている。したがって、腫瘍組織内で CYP2J2 活性を阻害する化合物は、分子標的薬の有効性を高めることが期待される。本研究では、分子標的薬の副作用である高血圧が生じた際に、各適正使用ガイドで併用が推奨されている降圧薬を対象に CYP2J2 活性に対する影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】組換え CYP2J2 を酵素源として、Luciferin-2J2/4F12 O-脱アルキル化酵素活性に対する降圧薬の影響を検討した。試験化合物として、13 種類のジヒドロピリジン系カルシウム (Ca) 拮抗薬、7 種類のアンギオテンシン受容体拮抗薬、17 種類のアンギオテンシン変換酵素阻害薬を用いた。

【結果および考察】検討した全ての Ca 拮抗薬、telmisartan、delapril および quinapril は CYP2J2 活性を濃度依存的に阻害した。Ca 拮抗薬および telmisartan について阻害の速度論的解析を行った結果、azelnidipine、barnidipine、cilnidipine、efonidipine、manidipine、nicardipine、telmisartan は競合阻害を示したが、amlodipine、benidipine、felodipine、nifedipine、nilvadipine、nisoldipine、nitrendipine は混合型の阻害様式を示した。最も強い阻害作用を示した降圧薬は manidipine (K_i 値 0.031 μM) であり、次いで azelnidipine (K_i 値 0.048 μM) であった。その他の降圧薬の K_i 値は 0.29~2.4 μM であった。以上の結果から、azelnidipine および manidipine が CYP2J2 活性をきわめて強く阻害することが明らかとなった。本発表では、CYP2J2 を阻害する化合物の特性についても考察する。