

| | |
|------|---------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 地域振興 |
|------|---------------|

| | | | | | |
|-------|----------------------------|-------|--------|----|--------|
| 研究テーマ | 化学物質による薬物代謝酵素誘導作用の個人差の原因解明 | | | | |
| 研究組織 | 代表者 | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 志津 怜太 |
| | 研究分担者 | 所属・職名 | 薬学部・教授 | 氏名 | 吉成 浩一 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・講師 | 氏名 | 菅野 裕一郎 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 保坂 卓臣 |
| | 発表者 | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 志津 怜太 |

| | |
|------|---|
| 講演題目 | 薬物による薬物代謝酵素誘導作用の個人差の原因解明のためのヒト PXR 活性化機構の解析 |
|------|---|

| | |
|-----------------|---|
| 研究の目的、成果及び今後の展望 | <p>【目的】新薬開発の非臨床試験において、候補医薬品の薬物代謝誘導作用が調べられるが、この酵素誘導試験はヒト初代肝細胞に被験物質を処置して行われる。ヒト初代肝細胞には酵素誘導作用にしばしばロット間差が認められ、実際には酵素誘導作用がある化合物にもかかわらず、ロットによっては酵素誘導が陰性となる問題点があることが知られている。核内受容体 PXR は、肝臓において多種多様な化学物質により活性化し、薬物代謝酵素遺伝子の転写活性化を行う転写因子であり、化学物質曝露に伴う酵素誘導の原因タンパク質である。我々は最近、この酵素誘導作用のロット間差の原因は、PXR の転写活性化に関わる転写共役因子 (CoA) 存在比がロット間で異なることによる可能性を見出した。そこで本研究では、CoA が酵素誘導作用のロット間差に関与するかについて①リガンドによって CoA の嗜好性に違いがある②遺伝子 (PXR 応答配列) によっても CoA の嗜好性に違いがあるという仮説を立て、酵素誘導作用のロット間差の原因解明のため、この2項目を明らかにすることを目的とした。【方法】COS-1 細胞を 96well プレートに播種し、ルシフェラーゼ遺伝子上流に CYP2C9 または CYP2C19 プロモーター上の PXR 応答配列 (DR4) を組み込んだレポータープラスミド、ヒト PXR の発現プラスミド及び CoA (PGC1α、SRC1、GRIP1、ASC2、NRIP1、p300、ACTR) の発現プラスミドを導入し、ヒト PXR リガンドである Rifaximin、Clotrimazole、Simvastatin、Rifaximin、SR12813 を 10 μM 処置した。その 24 時間後の、ルシフェラーゼ活性を測定した。【結果・考察】CYP2C9 の PXR 応答配列を用いたレポーターアッセイにおいて、種々の CoA の過剰発現の影響を調べたところ、Simvastatin 処置依存的なレポーター活性の増加は、CoA を発現させていない群と同様にいずれの CoA においても過剰発現の影響を受けなかった。一方で、Rifampicin 処置によるレポーター増加は、ほとんどの CoA 過剰発現群では変動が見られなかったが、SRC 1 過剰発現では抑制された。以上のことより、SRC 1 は Simvastatin 依存的な CYP2C9 の転写には関与するが、Rifampicin 依存的な CYP2C9 の転写には関与しないと思われ、リガンドにより、使用される CoA が異なることが明らかになった。また、CYP2C9 及び CYP2C19 の PXR 応答配列を用いて、種々の CoA の過剰発現の影響を比較したところ、PBP、ASC2 過剰発現において、CYP2C19 の転写は抑制されなかったが、CYP2C9 の転写は抑制された。よって、遺伝子によっても CoA の選択性が異なることが明らかになった。今後は CYP2C9 と CYP2C19 の PXR 応答配列の塩基配列の違いによって、なぜ CoA の選択性が異なるのかについて解明することを目指す。</p> |
|-----------------|---|