

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15291

研究課題名（和文）未知の薬物相互作用の解明を目指したCYP4F2活性への薬物の影響評価

研究課題名（英文）Assessment of CYP4F2 activity to clarify the mechanism of drug interactions

研究代表者

佐藤 裕 (Yu, Sato)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60880341

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、申請者は、CYP4F2活性を評価するためのin vitro評価系の構築し、CYP4F2活性（アラキドン酸水酸化活性）に対する薬物による阻害作用を評価した。その結果、2種類のPPI、3種類のHMG-CoA還元酵素阻害薬と1種類のフィブラート系薬においてCYP4F2活性に対する阻害を示した。中でも、強い阻害を支援した2種類のHMG-CoA還元酵素阻害薬は、いずれも非競合型の阻害様式を示し、CYP4F2に対して直接阻害することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、未だ薬物による酵素活性への影響や相互作用解析が十分に進んでいないCYP4F2に着目して、in vitroの実験系を通じて評価を実施した。その結果、2種類のHMG-CoA還元酵素阻害薬において強い阻害を示すことが明らかになった。本研究結果より、CYP4F2に影響を与える薬物の同定されたことにより未知の薬物相互作用の解明の一助となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we evaluated the inhibitory effects of drugs on CYP4F2 activity (arachidonic acid ω -hydroxylation activity). As a result, two PPIs, three HMG-CoA reductase inhibitors, and a fibrate drug showed inhibition of CYP4F2 activity. Among them, the two HMG-CoA reductase inhibitors that supported the strongest inhibition showed a non-competitive mode of inhibition and were found to inhibit CYP4F2 directly.

研究分野：医療薬学

キーワード：CYP4F2 薬物相互作用 薬物代謝

1. 研究開始当初の背景

我が国では、様々な疾患を合併した高齢患者特有の課題に直面している。中でもポリファーマシーは深刻な問題で複数の疾患を抱えた高齢患者が複数の医療機関を受診することにより、併用薬の種類も量も増加する。一方、近年上市された医薬品の多くは標的分子に対して強い作用を示す反面、重篤な有害事象が発現することも多く、他の薬物との相互作用の影響でしばしばそれらが増強される。こうした背景から、薬物動態因子である薬物代謝酵素や薬物輸送担体の発現制御、相互作用を把握することは極めて重要である(図1)。

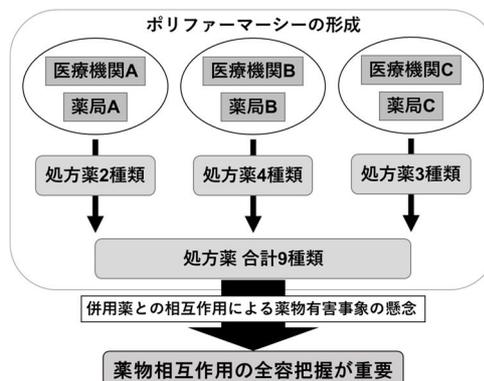


図1. 背景および問題点

薬物相互作用の多くには、薬物動態因子である薬物代謝酵素や薬物輸送担体が関与しており、臨床上的問題となる相互作用の大部分にシトクロム P450 (CYP) が関与している。CYP4F2 は、肝臓において炎症性メディエーターであるロイコトリエン B₄ やビタミン E、ビタミン K、腎臓においてアラキドン酸の代謝に関与している。また、CYP4F2 は、多発性硬化症治療薬フィンゴリモドを代謝することが明らかになっており、併用するケトコナゾールが CYP4F2 を阻害することで、フィンゴリモドの代謝が阻害され、AUC が 1.7 倍に上昇したとの報告がある。CYP4F2 は薬物代謝よりも生体内物質代謝に関する研究報告が多いが、薬物代謝への寄与についても無視することはできない。しかしながら、CYP3A や CYP2C9 のような薬物代謝への寄与率が高い CYP 分子種に対する薬物相互作用についての研究報告は多いが、CYP4F2 のような分子種に対する報告は極めて少なく、CYP4F2 の分子特性は未だ詳細に調べられていない。

2. 研究の目的

本研究では、臨床で使用される薬物の中に、「CYP4F2 の酵素活性に対して影響を与える薬物があるのか? また、CYP4F2 における相互作用情報によって臨床における未知の薬物相互作用を説明可能か?」という「問い」を解決するために、CYP4F2 酵素活性に対する薬物の影響について、*in vitro* の評価系を用いて網羅的に評価・解析を行う。

3. 研究の方法

本研究では、CYP4F2 の酵素活性に対する薬物の影響を *in vitro* の評価系を用いて網羅的に評価・解析し、生体内物質および薬物代謝に関与する CYP4F2 に影響を与える薬物の同定、および薬物相互作用情報の蓄積を行った。

(1) CYP4F2 活性を評価するための *in vitro* 評価系の構築

市販されている昆虫細胞由来のヒト CYP4F2 発現ミクロソームを用いて、アラキドン酸から代謝される 20-HETE の生成量を LC-MS/MS により定量した。ミクロソーム濃度に依存的な代謝産物の生成、アラキドン酸濃度に依存的な代謝物の生成が確認できた。また、CYP4F2 阻害剤として知られている HET0016 による CYP4F2 活性への影響を評価した結果、HET0016 の濃度依存的な阻害が確認された。

(2) 消化性潰瘍治療薬による CYP4F2 活性に対する阻害評価

6 種類のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) および 5 種類のヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (HRA) を被験薬とし、最終濃度 100 μM となるように調製した。その結果、2 種類の PPI において CYP4F2 活性に対する阻害が認められた(図2)。

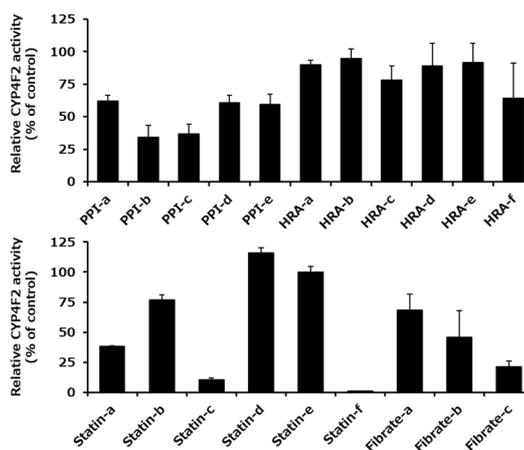


図2. 消化性潰瘍治療薬および脂質異常症治療薬による CYP4F2 活性に対する阻害のスクリーニング評価

(3) 脂質異常症治療薬による CYP4F2 活性に対する阻害評価

6 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (Statin) および 3 種類のフィブラート系薬 (Fibrate) を被験薬とし、消化性潰瘍治療薬による CYP4F2 活性に対する阻害評価時と同様に、最終濃度 100 μM となるように調製した。その結果、3 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と 1 種類のフィブラ

ート系薬において CYP4F2 活性に対する阻害が認められた(図 2)。中でも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬において、80%以上の CYP4F2 活性の低下が認められた。強い阻害が認められた 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の速度論的解析を行った結果、いずれも非競合型の阻害様式を示し、時間依存的な IC₅₀ 値の低下は認められなかった。

4. 研究成果

本研究では、CYP4F2 活性を評価するための *in vitro* 評価系の構築し、消化性潰瘍治療薬および脂質異常症治療薬による CYP4F2 活性に対する阻害のスクリーニング評価を行った。その結果、2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬が CYP4F2 活性に対して強い阻害を示すことが明らかになった。本研究では、CYP4F2 活性を生体内物質アラキドン酸の代謝により評価を行ったため薬物代謝において同様の結果が得られるか、また、被験薬の臨床用量において実際に起こり得るか等様々な課題が残っている。そのため、実臨床への活用には更なる検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤裕
2. 発表標題 個別化医療への応用を目指したCYP4F2活性に影響を及ぼす要因の探索
3. 学会等名 令和4年度 日本薬学会東北支部 第21回医療薬学若手研究者セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤裕、菱沼英史、山崎柊紀、上田昭子、公文代將希、齋藤さかえ、田高周、木下賢吾、前川正充、平塚真弘、眞野成康
2. 発表標題 日本人8380人の全ゲノム解析より同定されたCYP4F2遺伝子多型バリエーション酵素の機能評価
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田真希、前川正充、鈴木直人、小林大典、鈴鹿雅人、佐藤祐司、公文代將希、佐藤裕、佐藤紀宏、菊地正史、眞野成康
2. 発表標題 抗精神病薬および併用薬の処方状況とCYPを介した薬物間相互作用の可能性に関する調査
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井拓也、佐藤紀宏、佐藤裕、前川麻央、佐藤祐司、前川正充、眞野成康
2. 発表標題 薬剤師教育を主目的とした病棟疑義照会・副作用報告・プレアボイド事例集の解析:薬物間相互作用に着目して
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本光太郎、佐藤紀宏、臼井拓也、前川麻央、佐藤祐司、佐藤裕、前川正充、眞野成康
2. 発表標題 薬物相互作用に着目した東北大学病院の疑義照会・副作用報告・プレアポイド事例集解析
3. 学会等名 第152回宮城県病院薬剤師会学研究発表会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関