

令和 5 年 10 月 20 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06613

研究課題名(和文)薬物代謝酵素CYP2C9の複数の基質結合がアロステリック性に果たす役割の解明

研究課題名(英文)Effects of multiple binding sites of CYP2C9 on its allosteric modulation

研究代表者

前川 京子(Maekawa, Keiko)

同志社女子大学・薬学部・教授

研究者番号：70270626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬物代謝酵素CYP2C9は、複数の基質結合部位を有するアロステリック酵素であり、遺伝子多型が存在する。in vitroロサルタン酸化反応におけるCYP2C9.2のKm値はCYP2C9.1と同等であったが、Vmax値は低下した。CYP2C9.2のX線結晶構造解析の結果、活性中心から17以上離れた変異部位における水素結合の破壊が、活性中心周辺やアクセスチャンネルの三次構造、及びリガンド結合の向きに変化をもたらすことが示唆された。等温滴定型カロリメトリー法により、CYP2C9とロサルタンとの相互作用はエンタルピー依存的な発熱反応であり、Kd値はCYP2C9.1とCYP2C9.2でほぼ同等であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、薬物代謝酵素CYP2C9を対象とし、そのモデル基質であるロサルタンを用いて、酵素の分子ダイナミクスとアロステリック性との相関の観点から、酵素活性発現機構、変異による代謝活性減弱機序を明らかにした。学術的意義として、CYP2C9*2を有する患者におけるロサルタン酸化活性の減弱機構に関する新規の知見を示し、種々の基質医薬品の代謝変化をもたらす一塩基多型の影響を解明するための解析法を提供した。これらの手法はCYP2C9以外のP450分子種とその基質医薬品との解析にも応用可能である。社会的意義として、薬物薬物相互作用の解析や代謝を考慮した新規医薬品候補物質の設計に有用な情報を提供した。

研究成果の概要(英文)：CYP2C9, a drug-metabolizing enzyme, is an allosteric enzyme with multiple substrate-binding sites and has numerous genetic polymorphisms. The Km value of CYP2C9.2 for losartan oxidation reaction in vitro was similar to that of CYP2C9.1, but the Vmax value was about 50% lower than that of CYP2C9.1 regardless of the amounts of cytochrome P450 reductase and cytochrome b5 added in the reaction mixtures as redox partners. X-ray crystal structure of CYP2C9.2 in complex with losartan suggests that disruption of hydrogen bonds at a polymorphic locus, which is far away from the active center, leads to changes in the tertiary structure around the active center and access channels, as well as the orientation of ligand binding. Isothermal titration calorimetry experiments demonstrated that the interaction of CYP2C9 with losartan was enthalpy-dominated reaction with similar Kd values for CYP2C9.1 and CYP2C9.2.

研究分野：ファーマコメタボロミクス

キーワード：薬物代謝酵素 遺伝子多型 X線結晶構造解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CYP2C9 は現在市販されている医薬品の約 15%の代謝に関与する P450 分子種である。本酵素には、遺伝子多型が存在し、変異アレルを有する人では、本酵素で代謝される医薬品の血中濃度に異常が認められ、薬効や副作用発現における個体差の原因となる。すでに、研究代表者らは、*30 変異型 (A477T, 日本人でのアレル頻度は約 0.2%) では、抗高血圧薬ロサルタンの代謝能が著しく低下すること、*30 を有する高血圧患者では、本薬投与後の血圧に改善が認められないことを見出している。また、*3 変異型 (I359L, 日本人でのアレル頻度は約 3.0%) を有する患者は、抗凝固薬ワルファリンのクリアランスが低下するため、本薬の維持量を低く設定すべきことが報告されている。しかし、遺伝子多型による活性減弱機序の詳細は未だ不明である。

最近、研究代表者らは、CYP2C9 野生型、*3、及び*30 変異型につき、ロサルタンとの複合体結晶の X 線結晶構造解析に成功し、野生型には、3 箇所のロサルタン結合部位が存在することを明らかにした (K. Maekawa et al., *Biochemistry* 2017, 56(41):5476-5480)。ロサルタンは、活性中心、末梢、アクセスチャネルに 1 分子ずつ結合していた。興味深いことに、アクセスチャネルにおける基質の結合は、CYP2C9 野生型とワルファリンの共結晶の X 線結晶構造解析 (PDB ID:1OG5) において、また、末梢における基質の結合は、CYP3A4 野生型とプロゲステロンの共結晶の X 線結晶構造解析 (PDB ID:1OG5) において報告されている。複数の基質結合は、CYP2C9 による医薬品代謝には酵素反応速度論的にアロステリック効果が認められるという既報 (K.R. Korzekwa et al., *Biochemistry*, 1998; 37(12):4137-47.) を支持する結果であった。しかし、各々の部位での基質結合が、酵素の活性発現、基質認識、構造の可塑性に与える効果など、詳細は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、酵素の分子ダイナミクスとアロステリック性との相関の観点から、酵素活性発現機構、変異による活性減弱機序を明らかにし、代謝を考慮した新規医薬品候補物質の設計に有用な情報を得ることを目的としている。

具体的には、ロサルタンをモデル基質として、下記を明らかにする。

(1) CYP2C9 野生型、及び各種変異型における 3 箇所のロサルタン結合部位の特性を分子間相互作用と X 線結晶構造解析により比較解析し、遺伝子多型による活性減弱メカニズムを明らかにする。

(2) CYP2C9 の酵素活性発現に対する Redox Partner である P450 oxidoreductase (POR) や cytochrome b5 (b5) の役割、及び遺伝子変異によりもたらされる CYP2C9 と Redox Partner との相互作用の変化を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) CYP2C9 野生型 (CYP2C9.1) 及び変異型タンパクの大腸菌での発現と精製

本研究では、新たに CYP2C9.2、CYP2C9.5、CYP2C9.28 変異型を発現するプラスミドを構築した。CYP2C9.2 及び CYP2C9.5 は、CYP2C9.1 を発現するプラスミド (pKK233-2_CYP2C9.1) を鋳型とし、Quick Change™ Site-Directed Mutagenesis Kit を用いて部位特異的変異を導入した。CYP2C9.28 は、CYP2C9*28 cDNA (K. Maekawa et al., *Drug Metab Dispos.* 2009, 37, 1895-1903.) を PCR で増幅し、サブクローニングにより pKK233-2 ベクターに導入した。構築したプラスミドを Rosetta2 または DH5a にトランスフォーメーションし、コロニーを得た。既報 (K. Maekawa et al., *Biochemistry* 2017, 56(41):5476-5480) を一部改良して、CYP2C9 タンパクを大腸菌に発現し、精製した。改良点は下記の 2 点である。

1) 膜からの可溶化には 4.8 mM 5-cyclohexylpentyl-β-D-maltoside (Cymal-5, Anatrace) または 0.8% CHAPS (Sigma-Aldrich®) を用いた。2) Ni-NTA アフィニティークロマトグラフィー、CM-セファロースクロマトグラフィーに続き、一部の精製では、精製度を向上を目的にゲルろ過クロマトグラフィーを追加した。精製 CYP2C9 タンパクは、Absolute spectra 及び CO difference spectra を測定し、精製度、及び収量を評価した。

(2) CYP2C9.1 及び CYP2C9.2 変異型タンパクのロサルタンに対する代謝活性

方法 (1) により精製した CYP2C9.1 及び CYP2C9.2 変異型タンパクを試料として用い、ロサルタンの酸化活性を 2 通りの方法 (方法 A, 方法 B) で行った。方法 A では、20 pmol の精製 CYP2C9 に、40 pmol の P450 oxidoreductase (POR, Gentest) 膜画分と 30 pmol 精製 cytochrome b5 (b5, Oxford Biomedical Research) を加え、酵素反応溶液とした (単発現酵素添加条件)。方法 B では、20 pmol の精製 CYP2C9 に、POR と b5 の共発現する膜画分

(Gentest) を POR が 10 pmol、b5 が 25 pmol となるように加え、酵素反応溶液とした (共発現酵素添加条件)。方法 A 及び方法 B それぞれの酵素溶液を、ロサルタン (0.1 - 20 μM)、及び NADPH regenerating system を含む 100 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.5) に添加して総容量 500 μL とした。反応溶液は 37 °C で 20 分間インキュベートした後、94% AcCN / 6% 酢酸を 100 μL を加えて反応を停止させた。反応後の溶液を 3000 rpm、10 分間遠心し、上清をフィル

ターろ過して、ろ液を LC-MS による解析に供した。

LC による分離は、移動相として、A 溶媒は 0.1% 酢酸を、B 溶媒は AcCN : MeOH=4 : 1 を用い、0 - 8.0 分で B 溶媒の割合を 25% から 70% まで直線的に増加させた後、次の 0.1 分で B 溶媒を 85% にあげて 2.9 分間保持した。流速は 0.3 ml/分とし、カラムは、Shim-pack FC-ODS (3.0 μ m, 2.0 x 75 mm, Shimadzu) を用い、注入量は 5 μ L、カラム温度は 40 度とした。三連四重極型 MS (LCMS-8050, Shimadzu) を用い、エレクトロスプレー法 (ESI 法) によるイオン化後、multiple reaction monitoring (MRM) 法により、基質及び代謝物を定量した。酵素反応速度論的パラメーター値の統計学的有意差の検定には、t 検定を用いた。

(3) CYP2C9 変異型タンパクの X 線結晶構造解析

結晶化のためのスクリーニングは以下の方法で行った。精製した CYP2C9 タンパクをロサルタンと反応させた後、タンパク濃度として、30 mg/ml (554 nmol/ml) になるまで濃縮した。新たに終濃度として 1.662 mM ロサルタンと 4.8 mM Cymal-5 を加え、0.2 μ m のフィルターを用いて濾過し、タンパク試料とした。結晶化のための初期の条件検討は、Wizard I & II (Emerald BioSystems, Bainbridge Island, WA, USA) 及び PEGRx (Hampton research, Aliso Viejo, CA, USA) を用いて sitting-drop 蒸気拡散法にて行った。回折データはつくば放射光にて収集した。位相の決定は、すでに解析済みの CYP2C9 の構造 (PDB ID:1R9O) をサーチモデルとし、分子置換法により行った。

(4) CYP2C9 とロサルタンの相互作用解析

表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 法では Biacore-X100 (GE Healthcare) を用いて、精製 CYP2C9 とロサルタンとの相互作用解析を行った。まず pH=6.5 の酢酸 buffer により 20 μ g/mL に希釈した CYP2C9.1 をセンサーチップ CM5 に 1500 RU を目標に固定化した。ロサルタンは、5% MeOH を含む Running buffer (20 mM Kpi, 300 mM NaCl, 0.05 mM EDTA, 0.005% surfactant P20, 10 mM B-ME) に溶解して測定を行った。ロサルタンを流速 30 μ L/min で 120 秒インジェクションした。その後タンパク質に結合した薬物を解離させるため 1200 秒間隔をおき、次の薬物濃度の相互作用を測定した。

等温滴定型カロリメトリー (Isothermal Titration Calorimetry, ITC) による精製 CYP2C9 とロサルタンとの相互作用解析は、MicroCal PEAQ-ITC Automated システム (Malvern Panalytical) を用いて行った。精製 CYP2C9 は透析により ITC running buffer にバッファー交換した後 30 μ M に調製した。ロサルタンは 450 μ M とし、測定条件は injection 回数 : 28、spacing : 150 秒、滴定 volume : 1.4 μ L (最初の滴定 volume は 0.5 μ L)、cell 温度 : 25、reference power : 5 μ cal/s、initial delay : 180 秒、攪拌スピード : 750 rpm という条件で測定を行った。

4. 研究成果

(1) CYP2C9 野生型及び変異型タンパクの発現と精製

CYP2C9.1、CYP2C9.2、CYP2C9.5、CYP2C9.28 タンパク発現量を CO 差スペクトルで定量した。大腸菌ペレットを超音波破碎・超遠心した後、可溶性画分の P450 発現量は、2 L の培養あたり、719 \pm 304 nmol (CYP2C9.1)、740 \pm 375 (CYP2C9.2)、525 \pm 234 nmol (CYP2C9.28) であった (N=6-9)。一方、CYP2C9.5 は、全く発現が認められず、*5(D360E) の変異は、大腸菌によるヒト CYP2C9 の発現に影響を及ぼすと考えられた。一方、タンパク精製においては、Ni アフィニティークロマトグラフィー、CM セファロースイオン交換クロマトグラフィーにより、最終的に 2 L の培養あたりの収量は、154 \pm 77 nmol (CYP2C9.1)、70 \pm 41 (CYP2C9.2)、80 \pm 39 nmol (CYP2C9.28) であった (N=6-9)。CYP2C9.1、CYP2C9.2、CYP2C9.28 の CO 差スペクトル、absolute スペクトルは良好であり (図 1)、活性を有する高純度の CYP2C9 タンパクが得られた。

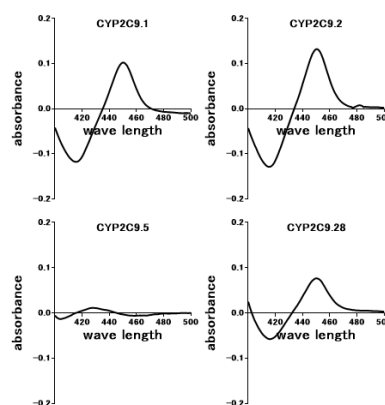


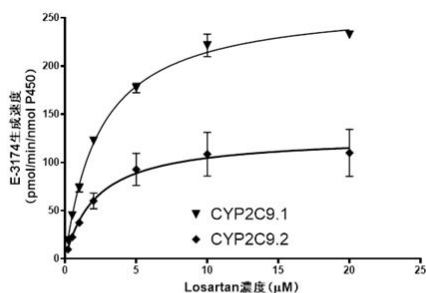
図1 大腸菌で発現させた CYP2C9 野生型及び変異型の CO difference spectra

(2) CYP2C9 野生型及び CYP2C9.2 変異型タンパクのロサルタンに対する代謝活性

ロサルタンは CYP2C9 により主に E3174 代謝される。方法 A (単発現酵素添加条件) 及び方法 B (共発現酵素添加条件) を用いた際の CYP2C9.1 と CYP2C9.2 による E3174 生成の Michaelis-Menten モデルのプロット、及び速度論的パラメーターをそれぞれ図 2 及び図 3 に示す。酵素反応系への POR と b5 の添加条件の違いに関わらず、CYP2C9.2 のロサルタン代謝活性は、Km 値では CYP2C9.1 と同程度であったが、Vmax 値、及び intrinsic clearance 値は、野生型の約 50% に有意に低下した。これらの結果より、CYP2C9.2 のロサルタンに対する親和性は CYP2C9.1 と同等であること、一方で、基質が飽和状態にある時は、CYP2C9.2 は反応速度が低下することが明らかになった。

また、方法 A と方法 B で酵素反応速度論的パラメーターを比較したところ、CYP2C9.1 及び CYP2C9.2 共に、Km 値に関しては方法 B が方法 A の 30-37% に低下し、Vmax 値に関しては方法 B が方法 A の 13-16% に低下した。これらの結果より、POR と b5 が膜上に共発現する方法 B では、b5 が単独で存在する方法 A と比較して CYP2C9 のロサルタンに対する親和性が増加するが、その程度は、CYP2C9.1 と CYP2C9.2 では同等であることが示唆された。さらに、酵素反応系への POR と b5 の添加条件（及び添加量）の違いは最大反応速度に影響を与えるが、その程度についても CYP2C9.1 と CYP2C9.2 で同等であると考えられた。

これまで、CYP2C9.2 の変異は、POR との結合親和性に影響をもたらすと考えられてきた。今回の結果は、これまでの報告を支持しており、CYP2C9.2 では、CYP2C9.1 と比較してロサルタン代謝における Km は変化せず、Vmax が低下した。一方で、POR と b5 の添加条件の違いに依存して、CYP2C9.1、CYP2C9.2 共にロサルタンに対する親和性が変化することから、POR と b5 が CYP2C9 上の結合部位に結合すると、その条件に応じた薬物動態学的パラメーターが変化することが示唆された。

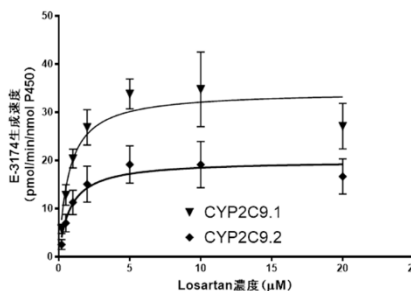


Kinetic parameters for losartan oxidation activities of wild-type and variant CYP2C9s

Recombinant enzymes (Amino acid alteration)	Km (nM)	Vmax (pmol/min/nmol P450)	Clearance (Vmax/Km) (mL/min/nmol P450)
CYP2C9.1 (Wild-type)	2.452 ± 0.01552	266.9 ± 5.041	108.8 ± 2.586
CYP2C9.2 (Arg144Cys)	2.166 ± 0.4277	127.9 ± 30.19 **	58.72 ± 3.234 ***

Data is represented by mean ± S.D. of 3 different expression experiments. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. wild type, T-test)

図2 CYP2C9.1及びCYP2C9.2のロサルタン代謝活性（単発酵素添加条件）



Kinetic parameters for losartan oxidation activities of wild-type and variant CYP2C9s

Recombinant enzymes (Amino acid alteration)	Km (nM)	Vmax (pmol/min/nmol P450)	Clearance (Vmax/Km) (mL/min/nmol P450)
CYP2C9.1 (Wild-type)	0.7266 ± 0.2756	34.60 ± 5.953	50.39 ± 13.08
CYP2C9.2 (Arg144Cys)	0.8034 ± 0.1386	19.98 ± 4.511 *	25.27 ± 6.804 *

Data is represented by mean ± S.D. of 3 different expression experiments. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. wild type, T-test)

図3 CYP2C9.1及びCYP2C9.2のロサルタン代謝活性（共発酵素添加条件）

(3) CYP2C9 変異型タンパクの X 線結晶構造解析

CYP2C9.28 は、Crystal Screen HR2-110, Crystal Screen2 HR2-112, PEGRx1-HR-082, PEGRx2-HR2-084, Wizard 1 No.21 を結晶化剤に用いた場合に、結晶が得られた。しかし、いずれも多結晶であり、X 線構造解析に供したが、解析データの収集には至らなかった。

CYP2C9.2 は、0.1 M HEPES sodium pH 7.5, 2% v/v Polyethylene glycol 400, 2.0 M Ammonium sulfate を結晶化剤に用いた場合に、結晶化に成功したが、結晶が小さく分解能が 3.5Å となり、X 線構造解析は出来なかった。一方、1.8 M Ammonium sulfate, 0.1 M BIS-TRIS pH 6.5, 2% v/v Polyethylene glycol monomethyl を結晶化剤に用いた場合、X 線構造解析に成功した。同時に、共同研究先である Albany college の Manish B. Shah 博士らもロサルタンをリガンドとした CYP2C9.2 の結晶構造解析に成功した (PDB ID: 6VLT)。この解析結果では、ロサルタンのピフェニル基を Heme 鉄に向けた代謝物非産生的な配置であった (Mol Pharmacol, 2020, 98 p.529-539) ことから、今回は本研究班の解析結果を報告する。

CYP2C9.2/ロサルタン複合体の結晶から、2.9 Å の回折データを収集した。得られた回折データと結晶構造解析における精密化の統計値を表 1 に示す。非対称ユニットは A, B, C, D の 4 分子の CYP2C9.2 から成り、A chain と C chain、及び B chain と D chain は同等であり、各 chain 間の RMSD (root mean square deviation (RMSD)) の平均は 0.276 であった。各 chain は 1 個のロサルタンを含んでいた。A 及び C chain のロサルタンは Heme 鉄から 10 Å 以上離れており、そのピフェニル環は F~G helix の Leu208, Tyr225, Leu233 の側鎖の間に位置していた。一方、B 及び D chain のロサルタンは、イミダゾール環の塩素原子を Heme 鉄に向けて 5.1 Å 離れて位置していた。D ヘリックスにある R144C の変異は、Heme 鉄から 17 Å 以上離れた位置に存在していた。本 CYP2C9.2 構造をすでに報告した PDB: 5xxi の CYP2C9.1 (ロサルタン結合) と比較すると、変異による側鎖の方向に変化はなかった (図 4)。一方で、CYP2C9.1 で認められた R144 のグアニジノ基と Q261 主鎖のカルボニル基との水素結合が、CYP2C9.2 の C144 では消失していた。また、CYP2C9.2 の活性中心ではロサルタンのピフェニル環は、F476

表1 CYP2C9.2の回折データとモデリング・精密化

Data collection	
Sample	CYP2C9.2 (R144C)
Date	2018.12.22
Beamline	PF BL5A
Resolution (Å)	2.9
Space group	$P4_32_12$
Unit cell (Å)	148.1, 148.1, 288.9
Outer shell (Å)	3.00-2.90
Total reflections	904115
Unique reflections	71935 [7047]
Completeness (%)	100 [100]
R-merge (%)	7.7 [71.6]
1/sigma	26.7 [2.7]
redundancy	7.0 [3.8]
B-factor (Wilson plot)	72.3
Refinement statistics	
Program	Phenix 1.9
R-factor	0.202
free-R	0.251
No. of molecules/asymmetric unit	2
Ligand	One losartan/mol (CYP2C9)

と結合を形成し、アクセスチャネル側に結合していた(図5)。この結果、アクセスチャネルへの2分子目のロサルタンの結合が妨げられている可能性があり、*2が活性低下アレルであることと関連していることが示唆された。また、CYP2C9.2と野生型との間で最も大きな構造上の違いが認められたのはF-Gヘリックス間(W212からK235)であり、各アミノ酸残基の向きが大きく異なっていた。これらの結果を総合すると、活性中心から離れた変異部位(R114C)における水素結合の破壊が、活性中心周辺やアクセスチャネルの三次構造、及びリガンド結合の向きに変化をもたらすと考えられた。

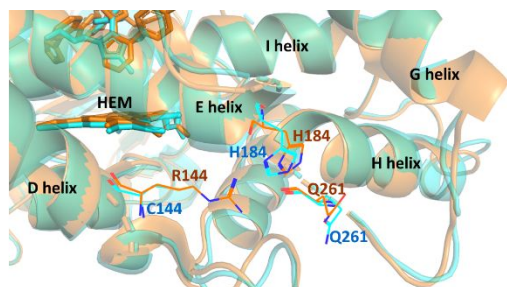


図4 CYP2C9.2 (cyan)とCYP2C9.1 (orange)の重ね合わせ (変異部位周辺)

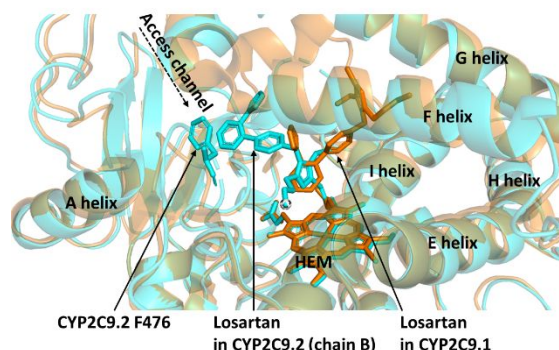


図5 CYP2C9.2 (cyan)とCYP2C9.1 (orange)の重ね合わせ (活性中心周辺)

(4) CYP2C9 とロサルタンの相互作用解析

CYP2C9 とロサルタンとの相互作用をSPRにより測定するため、センサーチップにタンパク質の固定化を行った結果、10,567.7 RUのCYP2C9.1が結合し、十分な固定化量が得られた。ロサルタン濃度 3.125 - 50 μ M の範囲の5濃度の測定結果を5種のモデルによって解析した結果を図6に示す。薬物濃度が大きくなるにつれResponseが大きくなったことからCYP2C9.1にロサルタンが結合していることが示唆された。5種のモデルのうち1:1 Bindingモデルによるフィッティングは良好とは言えず、CYP2C9.1とLosartanの相互作用は、1分子のタンパク質と1分子の薬物が結合するようなシンプルなものではなく、薬物がタンパク質の結合部位に結合した後にタンパク質の構造が変化し、さらにタンパク質と薬物の間で相互作用が起こっている可能性が考えられた。さらに K_D 値の測定に最適と考えられる濃度範囲においては、Responseが小さく、再現性のある K_D 値を得ることができなかった。

分子量の小さな薬物でも相互作用の測定が可能なITC法により、熱量変化を測定した。CYP2C9とLosartanの K_D 及び結合部位数(N)は、CYP2C9.1では $K_D = 16.1 \pm 5.25 \mu$ M、 $N = 1.11 \pm 0.058$ であり、CYP2C9.2では $K_D = 14.8 \pm 5.18$ mM、 $N = 1.11 \pm 0.062$ であった。

LosartanのCYP2C9.1、及びCYP2C9.2に対する相互作用は速度論的には同等であることが示された(図7)。さらに、熱学的プロファイルより、エンタルピー依存的な発熱反応であり、配位結合、イオン結合又は、水素結合の関与した相互作用である可能性が示唆された。

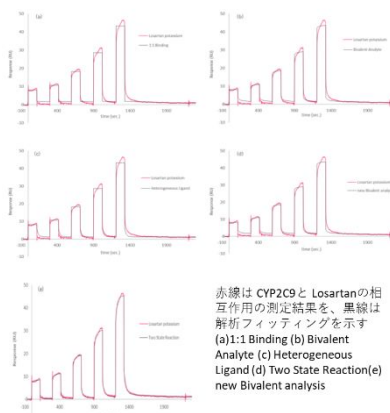


図6 CYP2C9.1とLosartanとの相互作用測定結果と解析フィッティング

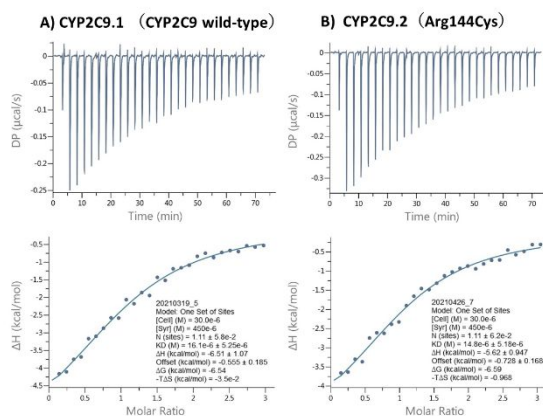


図7 CYP2C9.1 (A)及びCYP2C9.2 (B)のLosartanとの結合におけるITCサーモグラムと結合等温線

(5) まとめ

ロサルタンをモデル基質とし、CYP2C9のアロステリック性、及びCYP2C9.2変異体による活性減弱メカニズムの解明を目指し、研究を遂行した。X線結晶構造解析から、活性中心から離れたR114Cの変異が活性中心周辺やアクセスチャネルの三次構造、及びリガンド結合の向きに変化をもたらすことが示されたが、ITC測定では、野生型と変異型で K_D 値に大きな変化は認めなかった。活性測定の結果からRedox PartnerであるPORとb5の添加条件の違いが活性発現に影響を及ぼすことが示唆された。今後はRedox Partner共存下でCYP2C9のアロステリック性、それに対する遺伝子多型の影響に関して検討を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Parikh Sonia J., Evans Chiara M., Obi Juliet O., Zhang Qinghai, Maekawa Keiko, Glass Karen C., Shah Manish B.	4. 巻 98
2. 論文標題 Structure of Cytochrome P450 2C9*2 in Complex with Losartan: Insights into the Effect of Genetic Polymorphism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 529 ~ 539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/molpharm.120.000042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔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 井川佑美、若松三友紀、大平真理、高橋知里1、安達基泰、前川京子
2. 発表標題 等温滴定型カロリメトリーを用いた薬物代謝酵素 P450と薬物との相互作用測定法の構築
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 札幌
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chisato Takahashi, Natsumi Kita, Yukiho Minami, Motoyasu Adachi, Keiko Maekawa
2. 発表標題 Biophysical Approach to Elucidate the Basis of Losartan Binding to Drug Metabolizing Enzyme cytochrome P450 2C9
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会 高崎
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chisato Takahashi, Natsumi Kita, Yukiho Minami, Mika Horita, Mai Katsuragi, Risako Kitani, Motoyasu Adachi, Keiko Maekawa
2. 発表標題 Crystal Structure of CYP2C9*2 Genetic Variant in Complex with an Angiotensin II Receptor Blocker Drug Losartan
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第34回年会 つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀田 美翔、南 幸穂、北 奈都水、瀬古 寿々菜、大石 真理子、高橋 知里、安達 基泰、前川 京子
2. 発表標題 薬物代謝酵素CYP2C9の構造活性相関研究のための大腸菌における発現系 の改良に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第140 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋知里, 桂木麻衣, 木谷理紗 , 堀田美翔, 安達基泰, 前川京子
2. 発表標題 生物物理学的手法を用いた薬物代謝酵素CYP2C9の 基質結合様式の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

同志社女子大学薬学部医薬品分析学研究室 https://www.dwc.doshisha.ac.jp/faculty_dep_info/pharmacy/clinical/lab/chemistry_02
--

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
研究分担者	安達 基泰 (Adachi Motoyasu) (60293958)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・上席研究員(定常) (82502)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	高橋 知里 (Takahashi Chisato) (70833680)	同志社女子大学・薬学部・特任助教 (34311)	

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			
米国	Albany College			