

新たな薬物代謝酵素活性定量法への応用を目指した
放射性ヨウ素標識 acetaminophen の開発
高橋 浩太郎

要 旨

医薬品の代謝は生体内に存在する薬物代謝酵素によって触媒される。この薬物代謝酵素の活性には個人差があり、代謝物の生成量に差異を生じるため、薬効や副作用の発現における個体差要因となっている。現在、遺伝子検査によって薬物代謝酵素の欠損や機能低下を判別することができるが、薬物代謝酵素の欠損や機能低下はあくまで個人が生来持っている個体差のみである。薬物代謝酵素活性は、多剤併用による薬物相互作用をはじめとする環境的な要因にも左右されるため、より現状を反映したリアルタイムの薬物代謝酵素活性を定量する手法が必要である。よって本研究では新規放射性医薬品の開発を試み、放射性医薬品を用いた新たな薬物代謝酵素活性定量法の確立を目指した。

新規放射性医薬品の開発を目的として、解熱鎮痛剤として用いられている acetaminophen (AAP) の放射性ヨウ素標識を試みた。AAP は chloramine-T 法を用いて標識し、AAP のベンゼン環に ^{125}I を導入した 2- ^{125}I iodoacetaminophen (^{125}I -IAP) を新たに合成した。種々標識条件を検討した結果、標識率が 80 %以上であることに加えて、放射化学的純度が 99 %を超える高い値で精製することに成功した。また、標識後 14 日間構造の変化が確認されず、安定性が高い化合物であることも確認された。

この ^{125}I -IAP が、生体内で薬物代謝酵素によって代謝されることを確認するため、マウス肝ホモジネートを用いて *in vitro* 代謝実験を行った。 ^{125}I -IAP はマウス肝ホモジネート中で未変化体が経時的に減少し、複数の放射性代謝物を生じることが確認された。放射性代謝物の代謝経路の推定のため、次に挙げる 3 つの検討を行った。

- (1) 代表的な薬物代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) の関与を確認するための NADPH 依存性の検討。
- (2) 未標識体 AAP の代謝経路である CYP2E1, CYP2A6 の関与を確認するためのそれぞれの特異的阻害剤負荷実験。
- (3) グルクロン酸抱合の有無を確認するためのグルクロン酸抱合体の脱抱合実験。

これらの検討の結果、薄層クロマトグラフィー分析によって分離した放射性代謝物のうちのひとつには、CYP2E1を基質とする代謝物とグルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase: UGT)によるグルクロン酸抱合体が混在していることが確認できた。

^{125}I -IAPはマウス肝ホモジネート中の薬物代謝酵素によって代謝変化を受けることが確認されたため、マウスへの ^{125}I -IAP投与実験を行い、マウス体内動態を観察した。投与した ^{125}I -IAPは、早期に全身へ分布したのちに速やかに排出され、肝胆道系および腎尿路系の両方へ排泄されていることが確認された。また、肝臓中、胆汁中、尿中のそれぞれの放射性化合物の組成を分析したところ、肝臓中の放射性物質の大部分は未変化の ^{125}I -IAPであったのに対し、胆汁中、尿中では未変化の ^{125}I -IAPはほぼ見られず、ほとんどが放射性代謝物であることが確認された。したがって、 ^{125}I -IAPは肝臓で代謝され、放射性代謝物のみが選択的に排泄されていると考えられる。尿中と胆汁中の放射性代謝物を比較すると、グルクロン酸抱合体は胆汁中にのみ排泄されていることが確認された。

以上のことから、今回標識した ^{125}I -IAPは、肝臓中で薬物代謝酵素による代謝を受け、その放射性代謝物のみが選択的に胆汁中および尿中に排泄されていることから、胆嚢、膀胱をダイナミックイメージングすることで、その経時的集積曲線から薬物代謝酵素の活性を定量評価できる可能性が示された。