

薬物代謝酵素活性定量を目的とした新規放射性画像診断薬の開発

高須 啓彰

要 旨

ヒトに投与された医薬品は薬物代謝酵素によって代謝されるが、その酵素活性には個人差があり、薬効や副作用発現の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、遺伝子検査によって判定できる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。

当研究室では、肝臓で生じた放射性代謝物が直接排泄される胆嚢中放射能の経時的画像化による非侵襲的な薬物代謝酵素活性定量法を提唱してきた。薬物代謝酵素活性定量を行うにあたり、その診断薬は (1) 肝臓中の薬物代謝酵素である CYP によって代謝されること、(2) 肝臓などの代謝系組織に集積すること、(3) 生じた放射性代謝物が速やかに胆汁排泄されること、(4) 未変化体は組織から排出されないこと、という条件を満たしていることが重要である。本研究では上記で述べた代謝機能診断薬の条件を満たす新規放射性画像診断薬の開発を試み、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。

新規放射性画像診断薬の開発を目的として、抗ヒスタミン剤として用いられている mequitazine (MQ) の放射性ヨウ素標識を試みた。MQ は 4-(tributylstannyl)benzyl bromide を用いた 2 段階の標識を行い、MQ に 4-iodobenzyl bromide を標識した ^{125}I -IMQ 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 24 時間では構造の変化がないことが確認された。

この ^{125}I -IMQ 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、マウス肝ミクロゾームを用いて *in vitro* 代謝実験を行った。 ^{125}I -IMQ はマウス肝ミクロゾーム中で未変化体が経時的に減少し、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 2 つの検討を行った。(I) 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。(II) 未標識体 MQ の代謝経路である CYP2D6 の関与を確認するための CYP 分子種特異的阻害剤負荷実験。これらの検討の結果、薄層クロマトグラフィ分析より ^{125}I -IMQ が CYP2D6 によって代謝変化を受けていることが確認できた。

^{125}I -IMQ はマウス肝ミクロゾーム中の薬物代謝酵素 CYP2D6 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 -IMQ 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 -IMQ は、早期に肝臓に集積し、代謝された後に速やかに胆汁に排出されていることが確認された。また、胆汁中の放射性化合物の組成を分析したところ、胆汁中において、未変化の ^{125}I -IMQ はほぼ検出されず、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 -IMQ 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た。

さらに、代謝機能診断薬としての条件を満たす ^{125}I -IMQ をマウスに投与し、小動物用 SPECT にて撮像した結果、時間経過に従って胆嚢への集積が高くなることが確認された。

以上のことから、今回開発した ^{125}I -IMQ は、肝臓中で特定の薬物代謝酵素 CYP2D6 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に排泄されていることから、前述の (1) ~ (4) の代謝機能診断薬として必要な条件を満たしており、 ^{125}I -IMQ 投与後の胆嚢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 CYP2D6 の活性を定量評価できる可能性が示された。