

薬物代謝酵素 CYP3A4 の活性測定を目的とした新規 SPECT 用画像診断薬の開発 相部 陸

要 旨

ヒトに投与された医薬品の多く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。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、遺伝子検査で判定できる薬物代謝酵素の欠損や機能低下は、個人が生来持っている個体差のみである。一方で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、より現状をリアルタイムに反映した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、その薬物代謝酵素活性診断薬は以下の4つの条件を満たしていることが重要である。

- (1) 放射性医薬品が代謝臓器に集積する
- (2) 特定の薬物代謝酵素によって代謝され、放射性代謝物が生成される
- (3) 生じた放射性代謝物のみが排泄臓器へと移行する
- (4) 排泄臓器への集積が可視化され定量可能である

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、放射性薬剤を用いた薬物代謝酵素 CYP3A4 活性定量法の確立を目指した。

多数ある CYP 分子種の中でも医薬品の代謝に最も寄与している CYP3A4 の活性定量を目指し、その代謝基質である *O*-desmethylvenlafaxine (ODV) を新規薬物代謝酵素活性診断薬の候補に選択した。様々な標識、精製条件を検討した結果、標識率 $84.5\pm 3.6\%$ 、放射化学的純度 $98.8\pm 0.5\%$ で ^{125}I -ODV を得た。また、分取後 7 日の時点でも放射化学的純度が非常に安定であることを確認した。

この ^{125}I -ODV 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。その結果 ^{125}I -ODV はマウス肝ホモジ

ネート中で、放射性代謝物に変化することが判明した。¹²⁵I-ODV の代謝に関係する薬物代謝酵素の推定のため、最初に NADPH 依存性の有無から、代表的な薬物代謝酵素である CYP が寄与する可能性を確認した。次に ¹²⁵I-ODV を代謝する CYP 分子種を特定するため、CYP 分子種特異的阻害剤負荷実験を行った。その結果、¹²⁵I-ODV の代謝には NADPH 依存性があり CYP2D6 と CYP3A4 が強く関与していることが明らかとなった。

¹²⁵I-ODV 投与後のマウス体内動態を観察した結果、投与した ¹²⁵I-ODV は早期に肝臓へと集積し、速やかに胆汁へと排泄されたことを確認した。正常マウスと比較し、CYP2D6, CYP3A4 阻害モデルでは ¹²⁵I-ODV の代謝が阻害されたことにより、胆汁排泄量が減少した。また、¹²⁵I-ODV を投与した 60 分後のマウス胆汁中の代謝物分析を行った結果、未変化体である ¹²⁵I-ODV はほとんど胆汁へ移行しておらず代謝物のみが選択的に胆汁排泄されることが明らかとなった。

¹²³I-ODV 投与後のマウス SPECT イメージングを行った結果、SPECT 画像上で胆嚢と周辺組織である肝臓のコントラストが早期から明瞭であり、胆嚢の集積率 (%injected dose : %ID) を経時的に評価可能であったことを確認した。

以上の結果から、放射性ヨウ素標識 ODV は前述の薬物代謝機能診断薬の条件である (1)~(4) を全て満たしていることが確認された。従って、放射性ヨウ素標識 ODV 静脈投与後の SPECT イメージングによる胆嚢の経時的集積曲線から胆汁排泄動態を解析することで、患者個々の薬物代謝酵素 CYP2D6, CYP3A4 活性を包括し、定量評価できる可能性が示された。