

# 薬物の代謝に関与するP450各分子種の寄与率の定量的評価

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-09-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nakajima, Miki メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00060710">https://doi.org/10.24517/00060710</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



# 薬物の代謝に関与するP450各分子種の寄与率の定量的評価

Research Project

All

## Project/Area Number

11771468

## Research Category

Grant-in-Aid for Encouragement of Young Scientists (A)

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Field

医薬分子機能学

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

中嶋 美紀 金沢大学, 薬学部, 助手 (70266162)

## Project Period (FY)

1999 - 2000

## Project Status

Completed (Fiscal Year 2000)

## Budget Amount \*help

**¥1,800,000 (Direct Cost: ¥1,800,000)**

Fiscal Year 2000: ¥800,000 (Direct Cost: ¥800,000)

Fiscal Year 1999: ¥1,000,000 (Direct Cost: ¥1,000,000)

## Keywords

薬物相互作用 / 薬物代謝 / チトクロムP450 / CYP / ヒト肝ミクロソーム / ヒト胚ミクロソーム

## Research Abstract

抗不整脈薬であるアミオダロンはヒトにおいて主にN-脱エチル化を受けてデスエチルアミオダロンへと代謝される。本研究では、この反応を触媒するヒトP450分子種の寄与率を検討した。バキュロウイルス発現系ミクロソームを用いたアミオダロンN-脱エチル化酵素活性のクリアランスはCYP3A4が最も高く、ついでCYP2C8、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19の順であった。ヒト肝ミクロソームにおけるアミオダロンN-脱エチル化酵素活性はCYP3A抗体およびCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールによって強く阻害され、また、CYP2C8の阻害剤であるクエルセチンおよびCYP1A2の阻害剤であるフラボキサミンによっても阻害された。6検体のヒト肝ミクロソームにおけるアミオダロンN-脱エチル化酵素活性は低基質濃度ではCYP2C8の特異的酵素活性であるバクリタキセル6 $\alpha$ -水酸化酵素活性と有意に相関し、高基質濃度ではCYP3A4の特異的酵素活性であるテストステロン6 $\beta$ -水酸化酵素活性と有意に相関した。発現系ミクロソームとヒト肝ミクロソームにおけるP450各分子種の特異的酵素活性の比(Relative Activity Factor,RAF)を用いてアミオダロンN-脱エチル化に関与する分子種の寄与率を算出したところ、低濃度域ではCYP2C8の寄与率が大きく、CYP3A4と同等またはそれ以上にもなる検体も認められた。高濃度域ではCYP3A4の寄与がほとんどであり、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19の寄与は小さいことを明らかにした。

# Report (2 results)

2000 Annual Research Report

1999 Annual Research Report

# Research Products (12 results)

All	Other
All	Publications

- [Publications] Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.: "A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation : an approach to predict the contribution with relative activity factor." *Drug Metabolism and Disposition*. 28 · 11. 1303-1310 (2000) ▼
- [Publications] Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.: "Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities : prediction of in vivo drug interactions" *British Journal of Clinical Pharmacology*. 49 · 3. 244-253 (2000) ▼
- [Publications] Nakajima M, Yamagishi S-I, Yamamoto H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T.: "Deficient cotinine formation from nicotine is ascribed to the whole deletion of the CYP2A6 gene." *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 67 · 1. 57-69 (2000) ▼
- [Publications] Nakajima M, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T.: "Improved highly sensitive method for determination of nicotine and cotinine in human plasma by high-performance liquid chromatography." *Journal of Chromatography B*. 742 · 1. 211-215 (2000) ▼
- [Publications] Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.: "Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists : prediction of in vivo drug-drug interactions." *European Journal of Clinical Pharmacology*. 55 · 11-12. 843-852 (2000) ▼
- [Publications] Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T.: "Inhibitory potencies of 1,4-dihydroxypyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport : comparison with the effects on CYP3A4." *Pharmaceutical Research*. 17 · 10. 1189-1197 (2000) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Inhibitory effects of azelastine and its metabolites on drug oxidation catalyzed by human cytochrome P-450 enzymes" *Drug Metabolism and Disposition*. 27 · 7. 792-797 (1999) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Azelastine N-demethylation by cytochrome P-450 (CYP)3A4, CYP206, and CYP1A2 in human liver microsomes: evaluation to approach to predict the contribution of multiple CYPs" *Drug Metabolism and Disposition*. 27 · 12. 1381-1391 (1999) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene : effects on the CYP1A2 inducibility in humans" *Journal of Biochemistry*. 125 · 42. 803-808 (1999) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Effects of chronic administration of glucocorticoid on midazolam pharmacokinetics in humans" *Therapeutic Drug Monitoring*. 21 · 5. 507-513 (1999) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Activation of phenacetin O-deethylase activity by  $\alpha$ -naphthoflavone in human liver microsomes" *Xenobiotica*. 29 · 9. 885-898 (1999) ▼
- [Publications] Nakajima M. et al.: "Isoform selective inhibition and inactivation of human cytochrome P450s by methylenedioxyphenyl compounds" *Xenobiotica*. 29 · 12. 1191-1201 (1999) ▼

URL:

Published: 1999-03-31 Modified: 2016-04-21