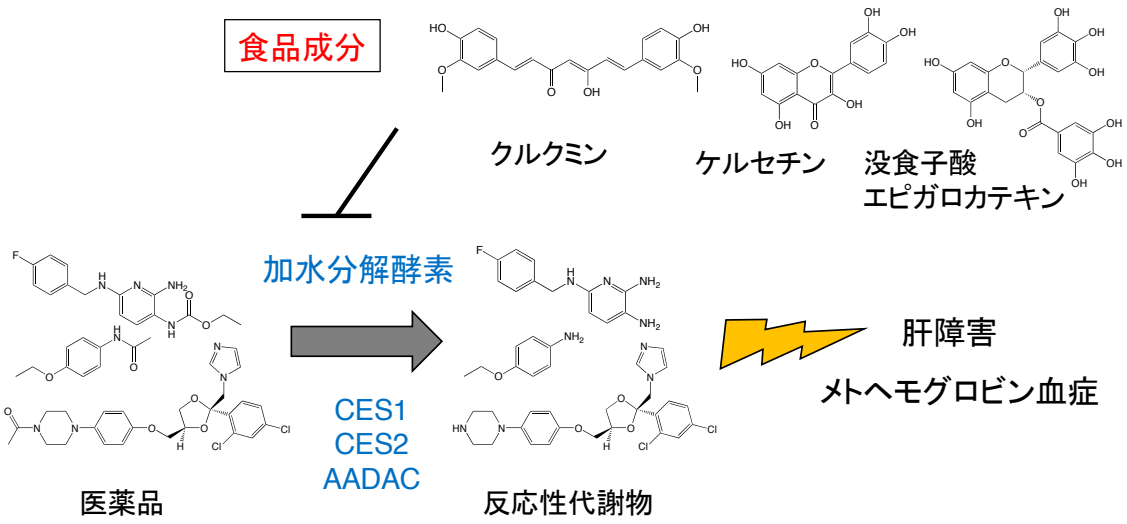
118　食薬相互作用を利用した医薬品副作用の軽減戦略の構築	深見　達基

【目的】医薬品による副作用・毒性発症には肝臓に発現する薬物代謝酵素により生成される反応性代謝物に起因する例が多く、主な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 に関する研究に精力が注がれてきた。近年、シトクロム P450 以外の酵素も副作用発現に関与する例が散見され、その阻害特性などの機能解明が課題となっている。シトクロム P450 以外の酵素の中でも加水分解酵素が医薬品の副作用および毒性発症に関与する例が多いことを明らかにしてきた。本研究では、毒性発現の原因となる加水分解酵素を特異的に阻害する化合物を食品成分から見出し、食薬相互作用を利用して、より安全で効果的な薬物治療が可能となるか明らかにすることを目的とした。

【方法】薬物の加水分解反応を触媒することでよく知られるカルボキシルエステラーゼ 1（CES1）、CES2 およびアリルアセタミドデアセチラーゼ（AADAC）が高く発現する薬物代謝の主要臓器、ヒト肝臓のミクロソーム画分におけるフェノフィブラート（CES1 基質）、プロカイン（CES2 基質）およびフェナセチン（AADAC 基質）の加水分解酵素活性に対する 35 種類の食品成分の阻害効果を評価した。強い阻害効果を示した食品成分について、B57BL/6J マウスを用いた *in vivo* 試験および加水分解酵素を発現させた細胞を用いた *in vitro* 試験において、薬物により認められる毒性が抑制されるかどうか解析した。

【結果】ヒト肝臓ミクロソームを用いて 3 種類の加水分解酵素の酵素活性に対する 35 種類の食品成分の阻害効果を解析したところ、クルクミンとケルセチンが全ての加水分解酵素を強力に、エピカテキンや没食子酸エピガロカテキン（EGCg）が AADAC を特異的かつ強力に阻害することを見出した。加水分解酵素の中でも AADAC が特に医薬品毒性の発現に関与する事例が多いため、AADAC に対する EGCg の阻害効果についてマウスを用いて *in vivo* で評価することを試みたが、マウス肝臓ミクロソームにおける Aadac 酵素活性は EGCg により阻害されなかった。食品成分による加水分解酵素への阻害効果には種差が認められる可能性が大きいと考え、食品成分の医薬品毒性に対する抑制効果の検討は細胞を用いた *in vitro* において行った。CES2 を発現させた細胞において解熱鎮痛薬フルピルチンが、AADAC を発現させた細胞において真菌症治療薬ケトコナゾールが細胞毒性を示したが、前者ではケルセチンにより、後者では EGCg により毒性の抑制効果が認められた。さらに、解熱鎮痛薬フェナセチンが AADAC により加水分解されることで認められるメトヘモグロビンの生成は EGCg の存在下において抑制された。このように、食品成分の中に加水分解酵素を強力に阻害し、毒性発現を抑制するものが見出された。このように本研究において、食薬相互作用を利用して、医薬品の副作用発症率を減少できる可能性が示された。

医薬品毒性に関与する加水分解酵素を阻害する食品成分の探索