

CYP2B6 による bupropion 及び efavirenz の代謝機構

増田 和文¹、真弓 慶²、加藤 久登¹、齋藤 啓太¹、片岡 洋行¹、成松 鎮雄²

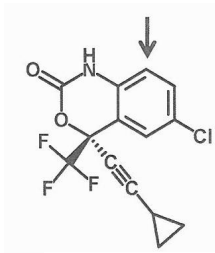
¹ 就実大学薬学部 (〒703-8516 岡山市中区西川原 1 - 6 - 1)

² 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒700-8530 岡山市北区津島中 1 - 1 - 1)

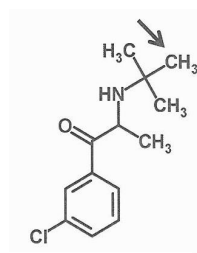
【緒言】CYP2B6は、ヒトにおいてCYP2Bサブファミリーに属する唯一の機能性分子種である。肝臓におけるタンパク質発現量は、総CYP含量の2~10%ではあるものの抗HIV薬efavirenz (EFV)、抗うつ薬bupropion (BUP)、抗がん薬cyclophosphamideなど临床上重要な医薬品の8~10%を代謝することが知られている。また遺伝子多型性を有することから薬物代謝能の個人差の一要因となっている。最近、我々はマーマセツ肝よりCYP2B6をコードするcDNAをクローニングし昆虫細胞発現系を構築した。CYP2B6による代謝反応の機構を解明するために、ヒト(hum)、マーマセツ(mar)のCYP2B6に対して基質のドッキングシミュレーションを行い活性中心の空洞にある基質と相互作用し、代謝活性に影響を及ぼすアミノ酸残基を探索した。

【方法】(1) CYP2B6の構築：PDB (Protein Data Bank <http://www.rcsb.org/>) のヒトの変異型CYP2B6 (PDBID:3IBD) の結晶構造を鋳型として、ヒト及びマーマセツの野生型CYP2B6をSWISS-MODEL (<http://swissmodel.expasy.org/>) により構築した。

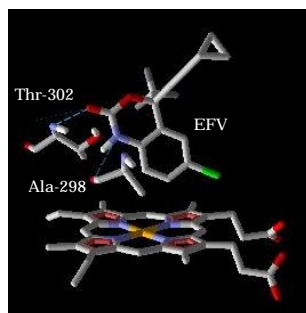
(2) ドッキングシミュレーション：hum-CYP2B6及びmar-CYP2B6の活性中心においてEFV及びBUPのドッキングシミュレーションをMVD (Molegro Virtual Docker) Ver 6.0.0により行った。上位10位以内のスコアであった構造のうち、代謝部位がヘム鉄に近く代謝反応が起こり得る構造を選別し、それらの構造について、活性中心のアミノ酸残基との相互作用を検討した。



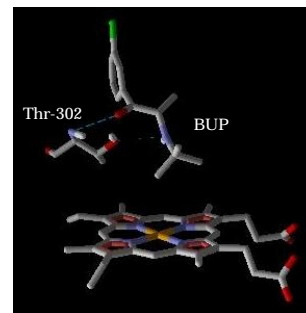
EFV



BUP



hum-CYP2B6-EFV



hum-CYP2B6-BUP

【結果】(1) hum-, mar-CYP2B6とEFVの相互作用：EFVの>C=O及び>NHが、Ala-298、Glu-301、Thr-302骨格の>NH及び>C=Oと水素結合し、Phe-206、Leu-363、Val-/Leu-367、Phe-297等と疎水結合していた。(2) hum-, mar-CYP2B6とBUPの相互作用：BUPの>C=Oが、Thr-302骨格の>NH、側鎖の-OHと水素結合し、Phe-297、Leu-363と疎水結合していた。(1)、(2)に共通するThr-302は、特に重要なアミノ酸残基であると推定される。

【考察】昆虫細胞発現酵素を用いたEFV及びBUPの*in vitro*酸化反応実験において、hum-CYP2B6は明確な活性を有するが、mar-CYP2B6はいずれの活性も認められない。シミュレーションの結果からは、ヒトとマーマセツにおける代謝活性の違いを見出せてはいないが、さらに検討を加えて、変異体の結果もあわせて考察する。