

# 薬物代謝酵素および分子種同定試験

## 薬物代謝酵素の同定

被験物質の代謝に関与する酵素およびその分子種をヒト肝臓から調製した細胞分画や各薬物代謝酵素の発現酵素を用いたin vitro系で評価します。

### 評価酵素

- チトクロムP450(CYP)
- フラビンモノオキシゲナーゼ(FMO)
- UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)
- スルホトランスフェラーゼ(ST)
- グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)

### 酵素源

- 肝ミクロソーム(CYP、FMO、UGT)
- 肝サイトソーム(GST、ST)
- 肝S9
- 各種発現酵素(CYP、FMO、UGT)

### 評価内容

- 補酵素要求性(CYP、FMO、UGT、ST、GST)
- 発現酵素による代謝(CYP、UGT、FMO)
- 特異的阻害剤による活性の阻害(CYP、FMO)

## CYP分子種の同定

被験物質の代謝に関与するCYP分子種をヒト肝ミクロソームやCYP発現酵素を用いたin vitro系で評価します。

### 評価酵素

- チトクロムP450(CYP)

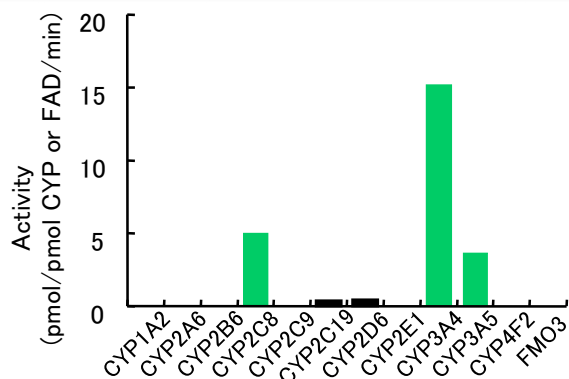
### 酵素源

- ヒト肝ミクロソーム
- CYP発現酵素

## 評価方法① ヒト発現系マイクロソームを用いた同定

(発現系宿主: 昆虫細胞、大腸菌など)

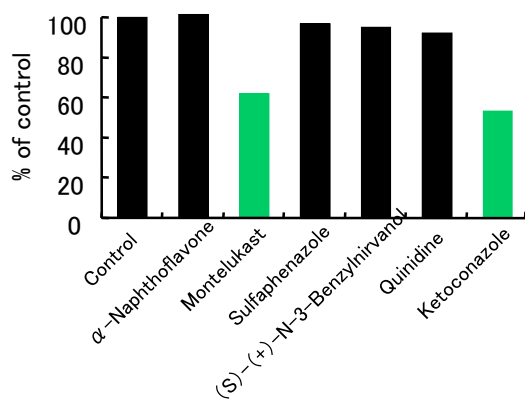
- 被験物質を各CYP分子種を発現させたマイクロソームと反応させ、代謝パターンをコントロール反応と比較することで、関与する分子種を推定します。



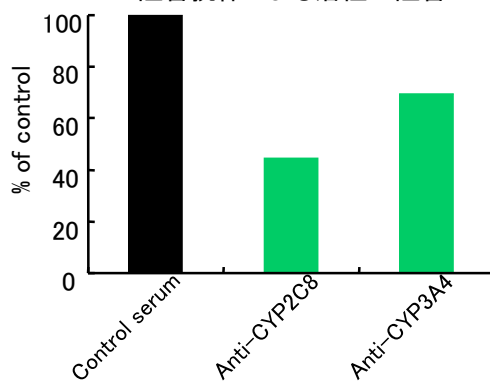
## 評価方法② 阻害剤による同定(抗体阻害による同定)

- 被験物質をヒト肝マイクロソームと反応させ、各CYP分子種に特異的に作用する阻害剤または阻害抗体の存在下で代謝活性が減少すれば、その分子種が被験物質の代謝に関与していると推定されます。

特異的阻害剤による活性の阻害



阻害抗体による活性の阻害



## 評価方法③ 相関性による同定

- CYP指標活性があらかじめ測定された複数のヒト肝マイクロソームを被験物質と反応させたときの代謝活性の変動は、各ドナーでのCYP指標活性の変動に相関していることから、被験物質の代謝に関与する分子種を推定します。

