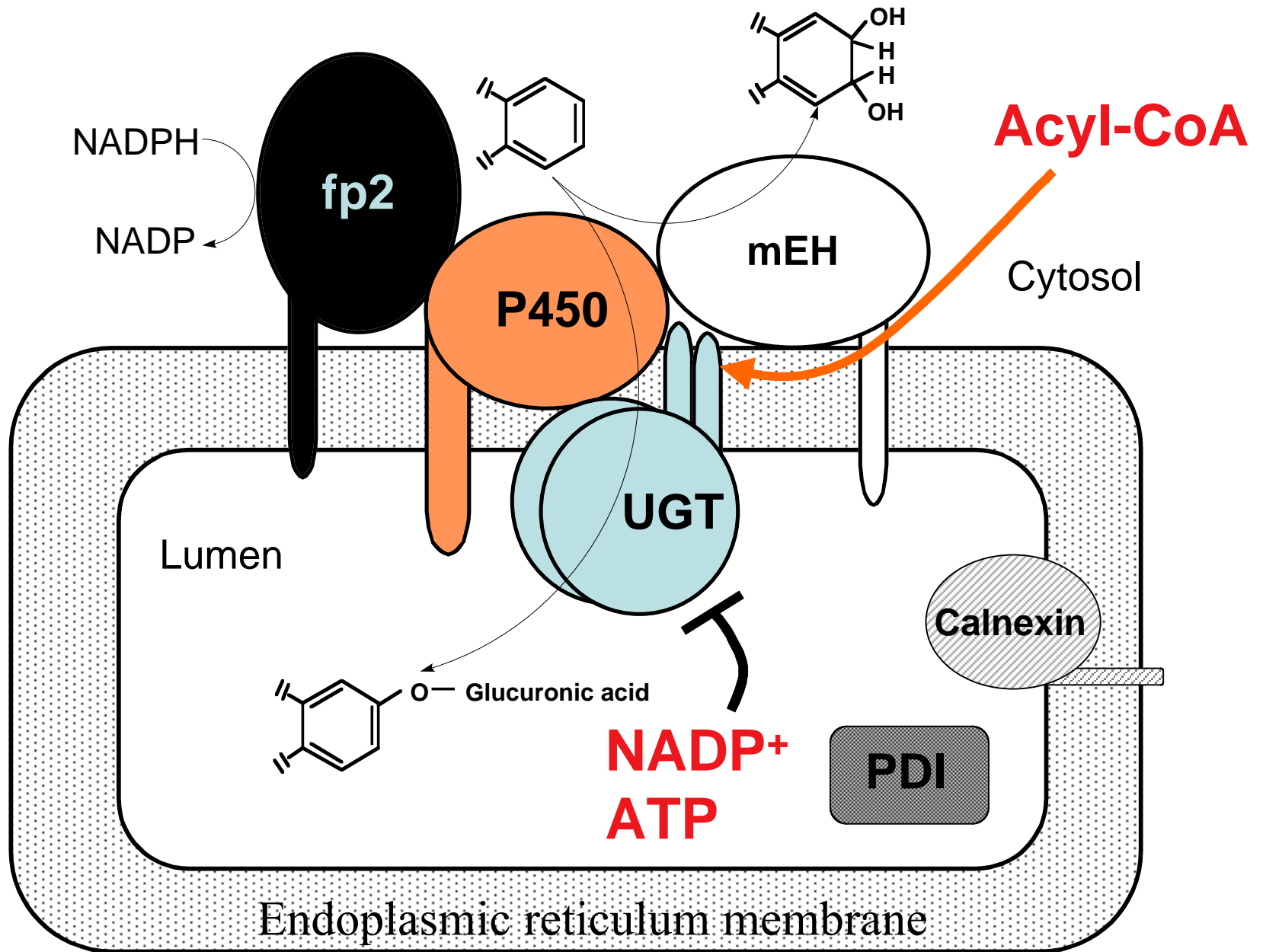




UDP-グルクロン酸転移酵素と その活性調節因子に関する研究

九州大学・大学院薬学研究院
石井 祐次



Putative model of microsomal drug metabolizing enzyme complex

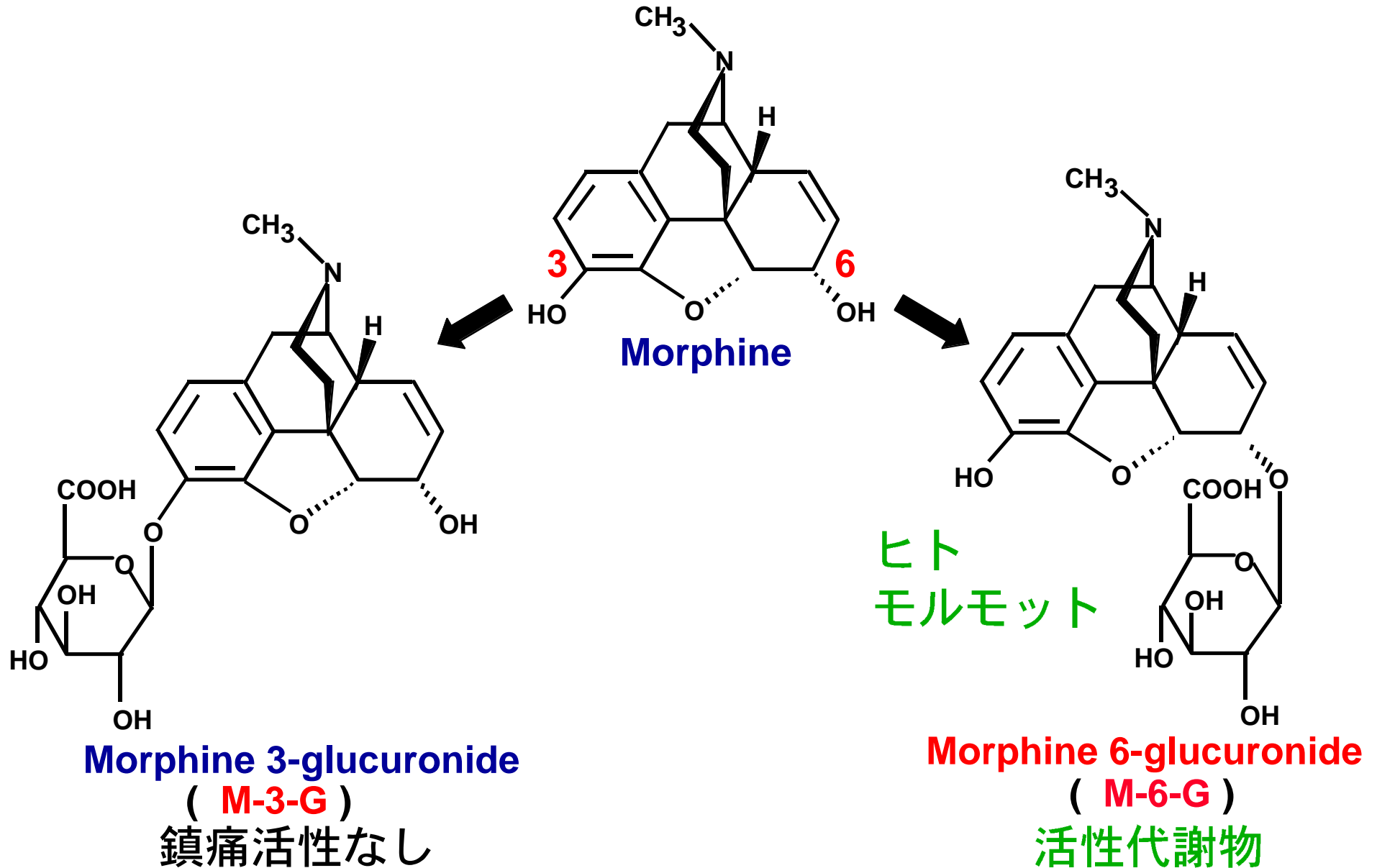
- **UGTヘテロオリゴマー形成とUGTの基質特異性**

*Mol. Pharmacol. (2001); Drug Metab. Dispos. (2004);
Front. Biosci. (2005)*

- **シトクロムP450 (CYP)とUGTのタンパク質間相互作用とUGT機能変動**

- **細胞内アシルCoAやヌクレオチド類によるUGT機能制御**

Glucuronidation of morphine



Summary

- **Simultaneous expression of guinea pig UDP-glucuronosyltransferase 2B21 and 2B22 in COS-7 cells enhances UGT2B21-catalyzed morphine-6-glucuronide formation.**
- **Results from this study suggests that UGT hetero-oligomer formation leads to altered regioselectivity and substrate specificity.**

まとめ

UGTのヘテロオリゴマー形成により、**新しい基質特異性が獲得**されることを初めて示唆した。

- **UGTヘテロオリゴマー形成とUGTの基質特異性**

- **シトクロムP450 (CYP)とUGTのタンパク質間相互作用とUGT機能変動**

Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000); Biol. Pharm. Bull. (2004); Mol. Pharmacol. (2005); Front. Biosci. (2005); Biol. Pharm. Bull. (2005); Drug Metab. Dispos. (2006); Drug Metab. Pharmacokinet. (2007)

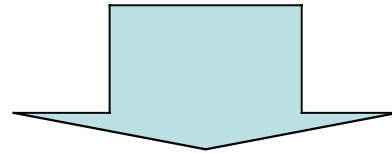
- **細胞内アシルCoAやヌクレオチド類によるUGT機能制御**

CYPはUGT活性を調節するのか？

CYPとUGTのタンパク質間相互作用を示唆する実験

可溶化したラット肝ミクロゾームを **CYP1A1**を固定化したSpharose 4B **カラム**にかけたとき、UGTとmicrosomal epoxide hydrolase (mEH) は、CYP還元酵素(fp2)とともにトラップされた。しかし、他の代表的なミクロゾーム膜タンパク質であるprotein disulfide isomerase (PDI)やcalnexinはトラップされなかった。

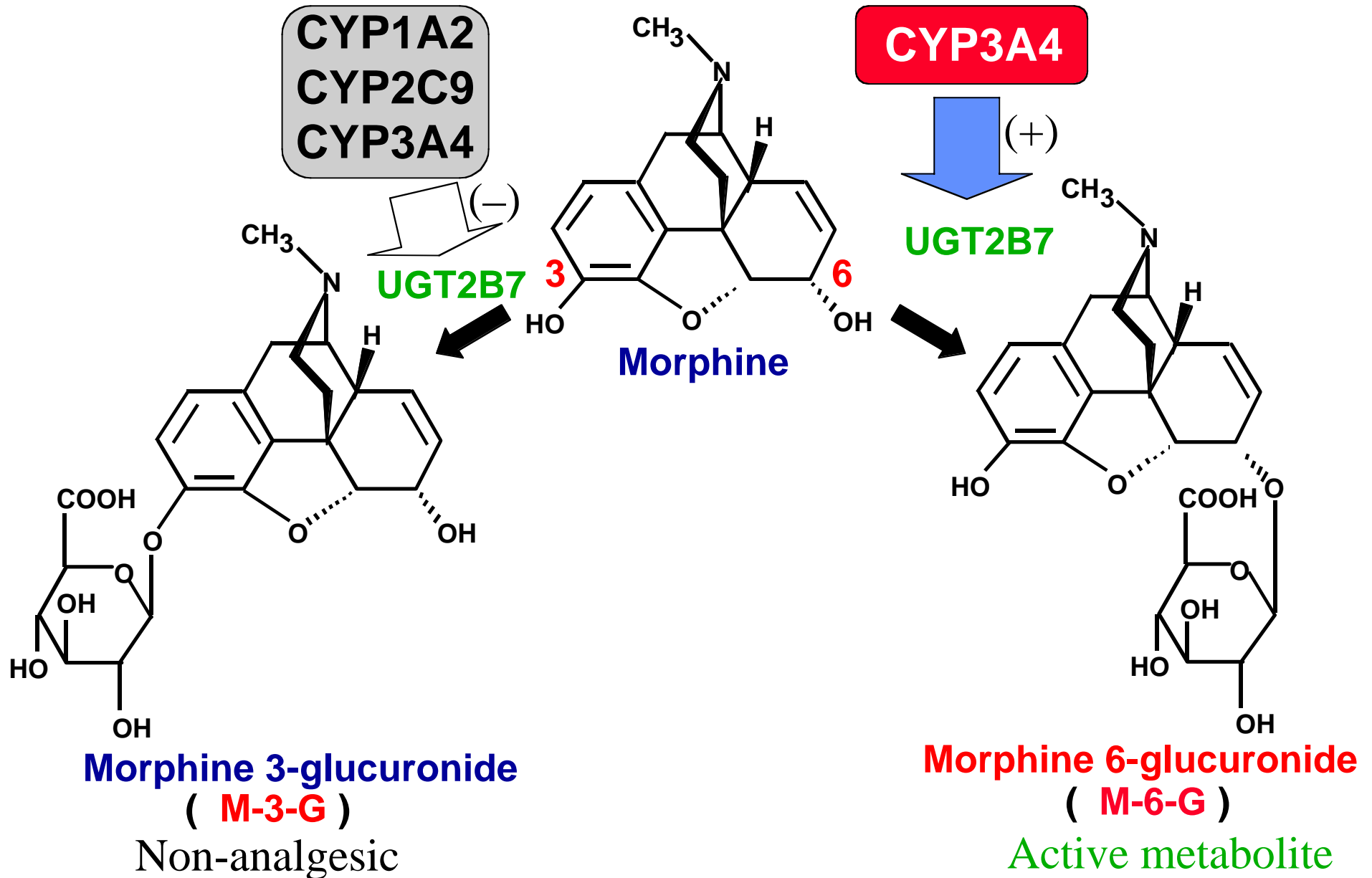
(Taura et al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000)



- ・ **CYPは複数のUGTと相互作用する可能性がある。**

P450 modulates morphine glucuronidation

Mol. Pharmacol. (2005); BPB. (2005)



Summary

- When **detergent-untreated** COS cell microsomes were used as the enzyme source, the activity of morphine-3-glucuronide formation by UGT2B7 was reduced by addition of purified CYP1A2 and CYP2C9 in a concentration-dependent manner.
- These results suggest that **CYP1A2 and CYP2C9 have ability to modify UGT2B7 function**. However, the **mechanism(s)** underlying the modulation of UGT2B7 function by these P450s seems to **differ from that by CYP3A4**.
- Interaction between hman **CYP3A4** and UGT2B7 modulates regio-selectivity of **UGT2B7-catalyzed** morphine glucuronide formation: **increased** formation of **morphine potent glucuronide**

まとめ

CYPとUGTのタンパク質間相互作用により、UGTの機能が調節されることを初めて示唆した。

- UGTヘテロオリゴマー形成とUGTの基質特異性
- シトクロムP450 (CYP)とUGTのタンパク質間相互作用とUGT機能変動
- 細胞内アシルCoAやヌクレオチド類によるUGT機能制御

Biochem. Biophys. Res. Commun. (2006); *Biochim. Biophys. Acta* (2007)

Adenine nucleotide as endogenous inhibitor of UGT

Y. Nishimura *et al.* *Biochim Biophys Acta* **1770**(11): 1557-1566 (2007).

Fatty acyl-CoA as endogenous activator of UGT

K. Okamura *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* **345**(4): 1649-1656 (2006).

まとめ

UGT活性が細胞内メタボロームにより調節されることが示唆された。

謝 辞 (敬称略)

九州大名譽教授

吉村英敏, 小栗一太

東北大

山添 康

東北薬科大

永田 清

Flinders Medical Centre

Peter I. Mackenzie

産総研・北海道大

扇谷 悟

富山大

生城真一

九州大薬学研究院

山田英之, 石田卓巳

UGT: 三好 綾, 渡邊玲一, 鶴田和興, 津田 実, 間地大輔,

吉末訓弘, 田中三津子, 山口(長松)由記, 高見篤子,

黒木亮子, 山邊浩一, 高松知行, 毛利公幸, 松岡里美

CYP/UGT: 田浦健一郎, 竹田修三, 岩永 恵, 追崎俊也,

二神咲子, 武田志穂, 中能ひとみ, 岩本有樹

Adenine/acyl-CoA: 西村嘉雄, 岡村和治, Arief Nurrochmad,

その他大学院生, 特別実習生, 諸先輩

ご清聴ありがとうございました