

代謝部位の同定と代謝活性化機構の解析

[技術の概要]

- 手法：薬物代謝酵素であるシトクロムP450やその化学モデルでの反応、LC-MS分析などの技術を利用し、依頼化合物の代謝部位の同定や代謝活性化の有無、またその反応機構を明らかにすることで、優れた薬物動態特性と安全性を持つ医薬品の創製を支援する。
- 関連する機器、設備など：NMR、LC-MS、GC-MS
- 技術として有用な点：化合物の最適化プロセスにおいて、薬効と平行して薬物動態を考慮した合成展開は不可欠である。特に、良好な血中持続性を示すためにはある程度の代謝安定性が必要となる。また、代謝活性化を受ける化合物は毒性を示す可能性が高いため、そのリスクを排除した化合物の創製もまた、安全性の高い医薬品を目指す上で重要である。

[技術の利用例]

- エストラジオール、ビスフェノールAなどの医薬品や環境物質の新規代謝物を同定した。
- ベンズブロマロン、ラベタロール、ネビラピンなどの既存医薬品の代謝活性化機構を解明し、それを回避する誘導化を進めている。

- 1) Ohe T *et al. Drug Metab Dispos.* 28: 110–112 (2000).
- 2) Tezuka Y *et al. J Health Sci.* 53: 552–561 (2007).
- 3) Nakamura S *et al. Toxicol Lett.* 203: 92–95 (2011).
- 4) Kitagawara Y *et al. Drug Metab Dispos.* in press (2015).

連絡先

[所属] 慶應義塾大学薬学部

[名前] 大江知之、増野匡彦

[E-mail] ohe-tm@pha.keio.ac.jp
mashino-td@pha.keio.ac.jp