

創薬探索段階でのフラビン含有酸素添加酵素の薬物酸化反応への寄与評価と基質認識予測に関する研究

申請者氏名 谷 口 (瀧 澤) 友 美

【論文内容の要旨】

医薬品開発におけるフラビン含有酸素添加酵素 (FMO) の重要性を明らかにするため、*in vitro* 系での FMO の特性解明ならびに *in silico* 系での FMO の酸化的代謝への寄与推察を行なった。つまり、benzylamine を陽性対照薬として用いて、N-酸化が FMO 活性の、N-脱メチル化が cytochrome P450 (P450) 活性の指標となることを示した。さらに、アッセイ系において、硫黄原子含有有機溶媒であるジメチルスルフォキシド (DMSO) が FMO 活性を阻害することと補酵素である NADPH 添加時の熱安定性についての知見を得た。また、対象化合物の窒素含有基の塩基性度 pK_a (base) を計算し、主に FMO により代謝される化合物は pK_a (base) 8.4 以上を示すことを提案した。そして、この FMO 寄与予測結果を実証し、クリアランス比 ($pH8.4/pH7.4$) と pK_a (base) 値が相関することを示した。

以上、本研究は、FMO の薬物酸化反応への寄与評価と基質認識予測に関するヒト体内動態研究として評価された。

【審査結果の要旨】

本研究は、医薬品開発時における化合物代謝反応に関与する FMO の寄与率を正確に推定できる実験条件を明らかにしたもので、ヒト体内動態研究として評価できる。加えて、FMO および P450 の酵素活性の差異について検討は、薬物スクリーニング後の FMO の個別アッセイ条件検討において酵素学的にも有用と思われる。本研究は、薬学的にも有益であり 3 報の国際誌に掲載され、客観的評価も受けている。よって、博士 (薬学) の学位を授与するに充分値すると認めた。

令和 4 年 3 月
(主査) 渡邊 泰男
(副査) 石井 功
(副査) 水谷 顕洋