

# リガンド構造作成ツールでヒト CYP 代謝を精度よく予測 する。ヒト CYP3A を例に

やまぞえ やすし  
山添 康

東北大学名誉教授、内閣府食品安全委員会シニアフェロー



## 略歴

1971 年大阪大学薬学部卒業

1973 年大阪大学大学院薬学研究科修士課程修了

1973 年藤沢薬品工業入社 中央研究所勤務

1977 年藤沢薬品工業退社

1977 年慶應義塾大学助手（医学部薬理学）

1981 年薬学博士（大阪大学）

1983 年米国 FDA、National Center For Toxicological Research に Visiting scientist として 国外出張（Fred F. Kadlubar 発がん研究部門）

1986 年慶應義塾大学専任講師（医学部薬理学）

1990 年慶應義塾大学助教授（医学部薬理学）

1994 年東北大学教授（薬学部衛生化学）

2001 年東北大学大学院薬学研究科教授－薬物動態学

2012 年東北大学名誉教授

2012 年 内閣府食品安全委員会委員（委員長代理）

Cytochrome P450(CYP)は医薬品を含む脂溶性物質の代謝に関わり、生体内動態を変動させる。従って *in silico* で代謝が精度よく予測できれば、実データの検証だけでなく、医薬品等の開発効率の向上が期待できる、実際結晶化 CYP 由来の 3D モデルを使って予測が実施されている。しかしながら CYP タンパクとリガンドのドッキングによる手法の汎用化は未だ達成されていない。

異物の代謝に関与するヒト CYP 分子種は、他の代謝酵素と異なり、recombinant 系を用いて個別分子種の代謝特性データが 20 年以上にわたって蓄積されている。我々は 10 年前からこれらの公表データを再利用し、基質構造の重ね合わせから活性部位(Ligand accessible space)を hexagonal fused-grid template として再構築してきた。さらに活性部位内での酵素部位とリガンドの相互作用を解析して活性部位内で起こるリガンド再移動と固着化が触媒反応の開始に必須であることを、これまで解析した CYP1A1(>350), CYP1A2(>450), CYP2E1(>350), CYP3A4, CYP3A5 および CYP3A7(>1,100)で提唱している。因みに括弧内は解析した反応数である。Regio-/stereo-selectivity を考慮した代謝物が生成する反応と阻害反応が起こる Template 上のリガンド配置を、上記各分子種の 99%以上の反応で特定できた。実反応で生じる NIH 転位と非酵素的な環形成が *in silico* 予測との不一致の原因であった。複数部位が代謝される基質では各リガンド配置から優先順位を推定することも可能である。また Template 上で配置適合判定から被検物質を good substrate だけでなく poor substrate と判別が出来ることも本方法の特長で、開発候補物質の構造改良ツールとしても有効である。本方法は Chem(bio)Draw と Chem3D だけで実施でき、タンパクを扱うアプリケーションを必要としない。個別 CYP 分子種の Template 開発と解析の詳細については我々の報文を参照していただきたい[1-13]。口演ではヒトにおける発現特性に違いのある CYP3A4, CYP3A5 および CYP3A7 が基質特異性の違いを示す原因をリガンド相互作用の面から説明する。

## References

1. Y. Yamazoe & K. Yoshinari (2020) Prediction of regioselectivity and preferred order of CYP1A1-mediated metabolism: Solving the interaction of human and rat CYP1A1 forms with ligands on the template system. *Drug Metab Pharmacokinet* 35(1):165-185.
2. Y. Yamazoe, K. Ito, Y. Yamamura, R. Iwama, & K. Yoshinari (2016) Prediction of regioselectivity and preferred order of metabolisms on CYP1A2-mediated reactions. Part 1. Focusing on polycyclic arenes and the related chemicals. *Drug Metab Pharmacokinet* 31(5):363-384.
3. Y. Yamazoe & K. Yoshinari (2017) Prediction of regioselectivity and preferred order of metabolisms on CYP1A2-mediated reactions. Part 2: Solving substrate interactions of CYP1A2 with non-PAH substrates on the template system. *Drug Metab Pharmacokinet* 32(5):229-247.

4. Y. Yamazoe & K. Yoshinari (2019) Prediction of regioselectivity and preferred order of metabolisms on CYP1A2-mediated reactions Part 3: Difference in substrate specificity of human and rodent CYP1A2 and the refinement of predicting system. *Drug Metab Pharmacokinet* 34(4):217-232.
5. Y. Yamazoe, K. Ito, & K. Yoshinari (2011) Construction of a CYP2E1-template system for prediction of the metabolism on both site and preference order. *Drug Metab Rev* 43(4):409-439.
6. Y. Yamazoe, N. Murayama, & K. Yoshinari (2021) Refined CYP2E1 Template system to decipher the ligand-interactions. *Drug Metab Pharmacokinet* submitted.
7. Y. Yamazoe, T. Goto, & M. Tohkin (2019) Reconstitution of CYP3A4 active site through assembly of ligand interactions as a grid-template: Solving the modes of the metabolism and inhibition. *Drug Metab Pharmacokinet* 34(2):113-125.
8. T. Goto, M. Tohkin, & Y. Yamazoe (2019) Solving the interactions of steroidal ligands with CYP3A4 using a grid-base template system. *Drug Metab Pharmacokinet* 34(6):351-364.
9. Y. Yamazoe, T. Goto, & M. Tohkin (2020) Versatile applicability of a grid-based CYP3A4 Template to understand the interacting mechanisms with the small-size ligands; part 3 of CYP3A4 Template study. *Drug Metab Pharmacokinet* 35(3):253-265.
10. T. Goto, Y. Yamazoe, & M. Tohkin (2020) Applications of a grid-based CYP3A4 Template system to understand the interacting mechanisms of large ligands; part 4 of CYP3A4 Template study. *Drug Metab Pharmacokinet* 35(6):485-496.
11. Y. Yamazoe, T. Yamada, & K. Nagata (2020) Prediction and characterization of CYP3A4-mediated metabolisms of azole fungicides: An application of the fused-grid Template system. *Food Saf (Tokyo)* 8(2):34-51.
12. Y. Yamazoe, T. Yamada, A. Hirose, & N. Murayama (2021) Deciphering key interactions of ligands with CYP3A4-Template system. *Food Saf (Tokyo)* 9(1):10-21.
13. Y. Yamazoe & M. Tohkin (2021) Development of template systems for ligand interactions of CYP3A5 and CYP3A7 and their distinctions from CYP3A4 template. *Drug Metab Pharmacokinet*:in press.