

PRESS RELEASE

2025 年 10 月 29 日

理化学研究所、鹿児島大学、昭和薬科大学
東京大学、日本動物高度医療センター
ITEA 株式会社東京環境アレルギー研究所、麻布大学

イヌの薬物代謝の個体差における原因の一端を解明

—CYP2B6 解析でヒトやイヌの安全な薬物治療の発展に貢献—

概要

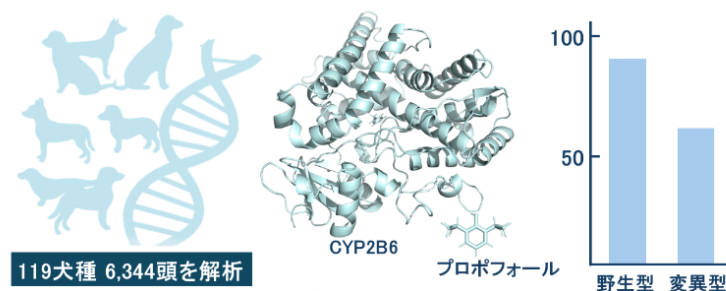
理化学研究所（理研）生命医科学研究センター基盤技術開発研究チームの桃沢幸秀チームディレクター（生命医科学研究センター副センター長）、ファーマコゲノミクス研究チームの福永航也上級研究員、鹿児島大学共同獣医学部の宇野泰広教授、昭和薬科大学薬物動態学研究室の山崎浩史教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の富安博隆准教授、日本動物高度医療センターの辻本元科長、ITEA 株式会社東京環境アレルギー研究所の阪口雅弘所長、麻布大学獣医学部小動物内科学研究室の久末正晴教授らの共同研究グループは、119 犬種 6,344 頭のゲノムデータを網羅的に解析し、イヌの主要薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) ^[1]2B6 (CYP2B6^[2]) の遺伝子における 11 種類の遺伝的バリエーション^[3]を同定し、その遺伝子機能への影響を評価しました。

本研究成果は、イヌ CYP2B6 における薬物代謝の個体差や犬種差が遺伝的要因によって規定されることを初めて明確に示した大規模研究であり、創薬研究および獣医療の両分野において、種を超えた薬物代謝の多様性理解に新たな道を開くものです。

共同研究グループは、これらのバリエーションのうち 275 番目のグルタミン酸が欠失するスプライスバリエーション^[4]や、74、83、145、151 番目のアミノ酸が置換するミスセンスバリエーション^[5]は、麻酔薬プロポフォール^[6]の代謝能に影響を及ぼすことを実験的に確認しました。また 145 番目のアミノ酸置換を伴うバリエーションでは、分子ドッキング・シミュレーション^[7]により、還元酵素部位に構造的変化を生じ、代謝活性を低下させることが示唆されました。

本研究は、科学雑誌『*Drug Metabolism and Disposition*』オンライン版（10 月 29 日付：日本時間 10 月 29 日）に掲載されます。

イヌの遺伝子の違いが薬の代謝に影響することを発見



代謝機能の違いを分子・タンパク質レベルで解明

本研究の概要

背景

チトクローム P450 (CYP) は、体内で医薬品や内因性化合物を酸化分解する主要な酵素群であり、ヒトでは *CYP2B6* や *CYP2C19* などの遺伝子上の遺伝的バリエーションが薬物応答や副作用の個人差を生み出すことが知られています。一方で、イヌはヒト医薬品の前臨床試験モデル動物として広く用いられているだけでなく、コンパニオンアニマル（伴侶動物）として多様な犬種が存在しています。しかし、他の遺伝子同様、犬種間において薬物代謝酵素遺伝子上に多様なゲノム配列の個体差が存在し、それらが酵素活性に大きな影響を及ぼすと推定されますが、これまで十分に解明されていませんでした。

特に *CYP2B6* はイヌ肝臓に豊富に発現し、ヒト *CYP2B6* と高い相同性を持ち、麻酔薬プロポフォールなどの酸化反応を担う主要酵素です。イヌ *CYP2B6* の構造や機能を詳細に解析することは、ヒト *CYP2B6* との比較を通じて、哺乳類における *CYP2B6* の構造や機能の相関関係および進化における保全性を理解する上でも重要です。つまり、イヌの *CYP2B6* 遺伝子を解析することは、ヒトを含む種を超えた薬物代謝酵素の機能理解に資する基礎科学的意義を持ちます。

そこで本研究では、世界最大規模となる 119 犬種 6,344 頭のゲノム解析を実施し、*CYP2B6* 遺伝子に存在するバリエーションを網羅的に探索するとともに、その機能的影響を生化学的および構造的的手法により解析しました。

研究手法と成果

共同研究グループは、東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センターに来院した 119 犬種 6,344 頭の *CYP2B6* 遺伝子配列をターゲットシーケンシング^①により解析した結果、11 種類のバリエーションを同定しました。その内訳は、七つのミスセンスバリエーション（酵素を構成するアミノ酸の一部が他のアミノ酸に置き換わる変化：R74C、A83T、V103I、R145Q、Q151H、Q233L、F389Y）、スプライスバリエーション（スプライシング過程の異常による構造変化を伴うもの）により 1 アミノ酸（グルタミン酸）が欠失する E275del バリエーション、および三

報道解禁：日本時間 2025 年 10 月 29 日午後 10 時・30 日付朝刊

つの同義置換バリエーション^[9]でした（図 1 上）。薬物代謝酵素に検出されるバリエーションは、同義置換よりもアミノ酸置換を伴うバリエーションが多いことがヒトで知られていましたが、イヌでも同様の傾向があることが分かりました。

今回の解析では、イヌ *CYP2B6* 遺伝子における 8 種類のアミノ酸置換・欠失を伴うバリエーション頻度^[10]を犬種ごとに比較しました（図 1 下）。その結果、ゴールデン・レトリバーやラブラドル・レトリバーでは R74C バリエーションが比較的多く見られたのに対し、チワワや雑種犬ではごくまれでした。一方、グレート・デーンやブリタニー・スパニエルでは V103I バリエーションが特徴的に確認されました。これらの結果から、*CYP2B6* のバリエーションは犬種によって分布が異なり、薬の代謝に関わる遺伝的背景が犬種ごとに異なる可能性が示されました。

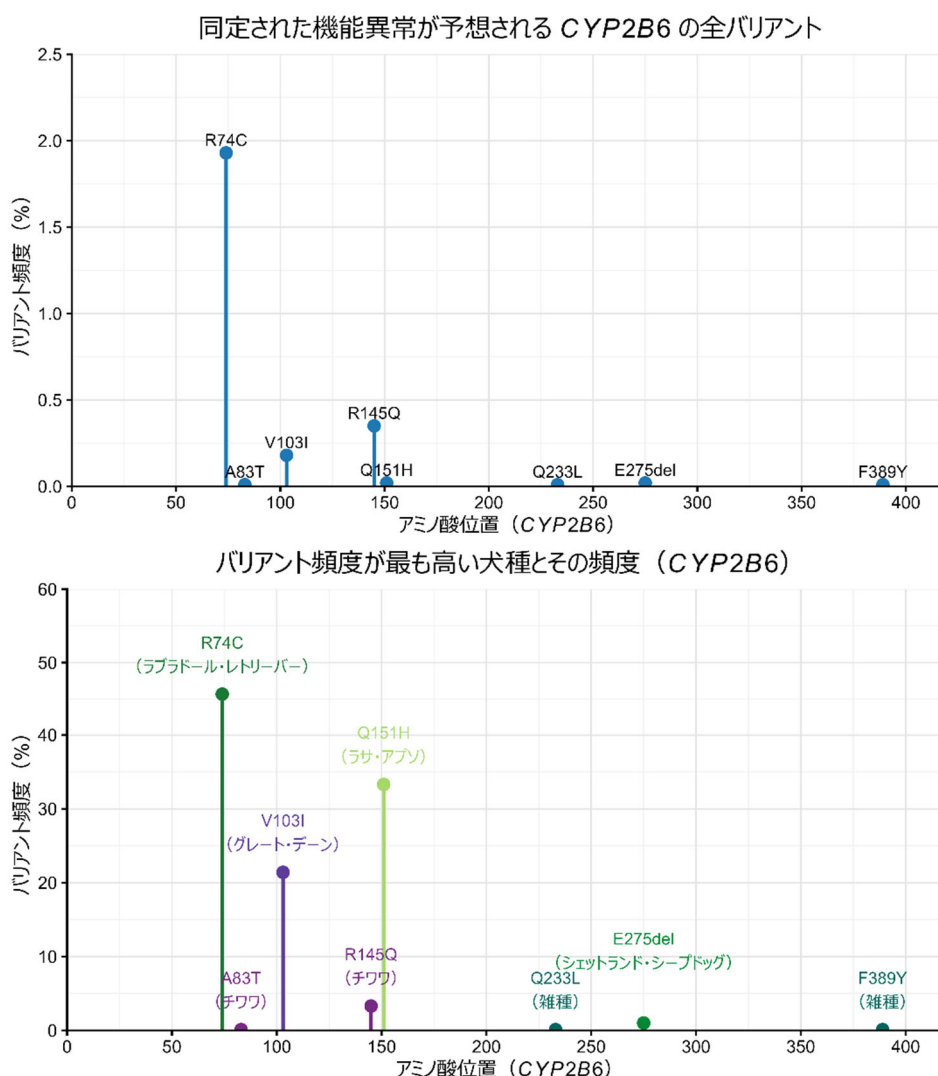


図 1 機能異常が予想されるバリエーションとバリエーション頻度が最も高い犬種とその頻度

(上) 主要な犬種における *CYP2B6* 遺伝子の 8 種類のアミノ酸置換・欠失バリエーションの分布を示す。
(下) ラブラドル・レトリバーでは R74C、グレート・デーンでは V103I が特徴的に検出された。

各 *CYP2B6* バリエントを大腸菌で発現させ、麻酔薬プロポフォールの代謝反応を解析しました。その結果、野生型 (WT) 酵素に比べて R74C、A83T、R145Q、Q151H のバリエント酵素では、代謝活性 ($V_{\max}/K_m$ ^[11]) の総和が野生型に比べて低下していることが分かりました (図 2)。

この総和は、プロポフォールの二つの分解経路である「4-水酸化反応」と「 ω (オメガ)-水酸化反応」それぞれの $V_{\max}/K_m$ 値を合計したものです。4-水酸化反応は酵素濃度が増すにつれて反応速度が急激に上昇する S 字状の反応カーブ (協同性反応) を示す一方、 ω -水酸化反応は典型的なミカエリス-メンテン型^[12] の反応を示しました。

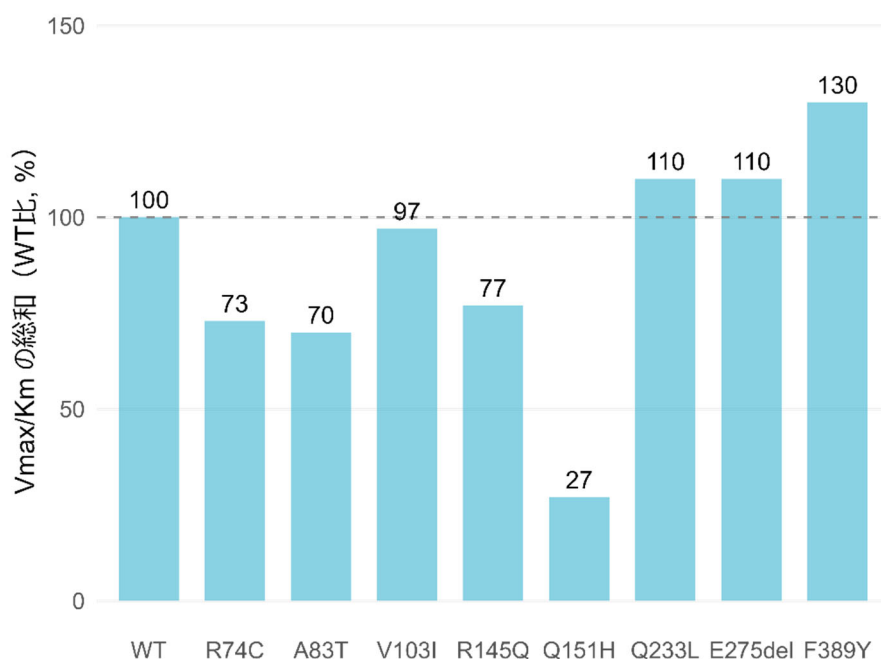
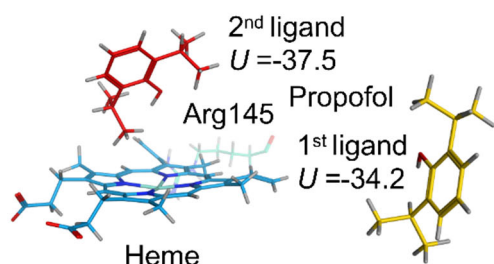


図 2 *CYP2B6* バリエントのプロポフォール代謝活性 (WT 比)

プロポフォールの 2 種類の分解経路 (4-水酸化および ω -水酸化) の活性を指標に、*CYP2B6* バリエントの代謝効率を比較した。2 種類の分解経路における $V_{\max}/K_m$ 値の逆数 (代謝効率) を合算した総和を WT 比で示している。R74C、A83T、R145Q、Q151H では代謝活性の低下が見られた。

E275del バリエントでは、遺伝子のコード領域 (エクソン 6) のスプライス受容部位が 3 塩基分ずれて読み取られることで、1 アミノ酸欠失を引き起こすことが *in vitro* (試験管内) スプライシング解析で確認されました。また、分子ドッキング・シミュレーションの結果、R145Q バリエント酵素ではプロポフォールの第 2 基質結合位置の推定結合エネルギーが低下しており、還元酵素との相互作用が不安定化する構造的変化が生じ、代謝活性を低下させることが示唆されました (図 3)。

(A) イヌCYP2B6 野生型



(B) イヌCYP2B6 R145Q

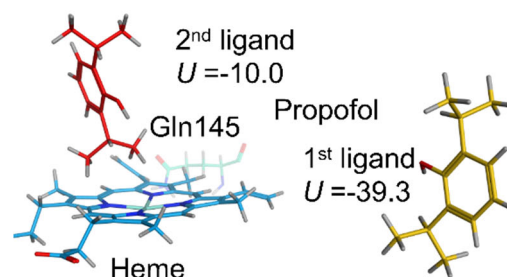


図3 イヌ CYP2B6 と R145Q 変異型の立体構造モデルによるプロポフォール結合部位の比較

(A) 野生型 CYP2B6 では、Arg145 付近にプロポフォール (Propofol) の二つの基質結合位置が確認された。(B) 一方、R145Q 変異型では 2nd リガンド (結合分子) の結合エネルギー (U) が低下しており、還元酵素との相互作用が不安定化することが示唆された。図中の赤は R145Q 変異部位、青はヘム (Heme)、黄色はプロポフォールを示す。

今後の期待

本研究により、イヌ *CYP2B6* 遺伝子のバリエーションが薬物代謝活性に及ぼす影響を初めて明らかにしました。これは、犬種間で薬の効き方や副作用リスクが異なる分子基盤を解明した重要な成果です。共同研究グループは今月、*CYP2C21* についても遺伝的バリエーションの明確な犬種差やそれぞれの機能への影響を報告しており^{注)}、今回の *CYP2B6* 解析はそれに続く「イヌ P450 バリエーションの体系的解析」の一環です。これにより、複数の P450 酵素が関与する薬物代謝ネットワークの全体像を明らかにすることが可能になります。これまで経験的に行われてきた獣医療での薬剤投与を、遺伝情報に基づいて個別化できる道を開くものであり、犬種に応じた安全で効果的な治療設計に応用できると期待されます。

さらに本成果は、イヌ *CYP2B6* の構造・機能情報を通じて、ヒト *CYP2B6* の酵素機能理解を深める上でも有用です。ヒトとイヌの *CYP2B6* を比較することで、薬物代謝に共通する普遍的な仕組みと、種特異的な代謝特性の両方を明らかにできると考えられます。これにより、薬物代謝酵素研究の基盤的知見を拡充し、ヒト・イヌ双方の薬物治療の安全性向上に貢献します。

今後は、*CYP1A2* や *CYP2D15* など、他の P450 遺伝子も統合的に解析し、イヌの薬理遺伝学データベースを構築することで、将来的にはヒトと伴侶動物の双方における精密医療の実現に貢献すると期待されます。さらに、こうした研究の蓄積は、ヒトと動物の健康を共に考え、医療・生命科学を相互に発展させるという「広義のワンヘルス (One Health)」の理念にも通じます。

注) Yasuhiro Uno, Koya Fukunaga, Genki Ushirozako et al., Genetic variants of cytochrome P450 2C21 identified by screening 6344 dogs influenced oxidations of the probe drug omeprazole. [10.1016/j.bcp.2025.117394](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117394)

論文情報

<タイトル>

Genetic variants in dog cytochrome P450 2B6 and their relevance to inter-individual variability of oxidations of probe drug propofol

<著者名>

Yasuhiro Uno^{*,†}, Koya Fukunaga^{*}, Genki Ushirozako, Norie Murayama, Keijiro Mizukami, Tomomi Aoi, Hirotaka Tomiyasu, Muneki Honnami, Hajime Tsujimoto, Masahiro Sakaguchi, Masaharu Hisasue, Taisei Mushiroda, Yukihide Momozawa[†], Hiroshi Yamazaki[†]

(^{*}共同筆頭著者、[†]責任著者)

<雑誌>

Drug Metabolism and Disposition

<DOI>

未定

補足説明

[1] チトクローム P450 (CYP)

医薬品や内因性物質を酸化的に代謝する酵素群で、肝臓を中心に生体内に広く存在する。代謝活性は遺伝的多様性により大きく変動し、薬効や副作用の個人差を生じる要因となる。

[2] CYP2B6

ヒトやイヌの主要な薬物代謝酵素の一つである CYP2B6 を発現する遺伝子。CYP2B6 はプロポフォル ([6]参照) や消炎鎮痛剤のジクロフェナクなどの酸化反応に関与し、薬物の体内動態を決定する。

[3] 遺伝的バリエーション

遺伝子の塩基配列に生じた変化を指す。アミノ酸配列やタンパク質構造の違いをもたらし、生物個体間の代謝能や薬物応答の差異を生み出す要因となる。

[4] スプライスバリエーション

遺伝子からタンパク質がつくられる過程 (スプライシング) で、一部の塩基配列が正しくつなぎ合わされず、一部の配列が欠けたまま翻訳されたバリエーションタンパク質が生成される変異を指す。酵素活性に影響を及ぼす場合がある。

[5] ミスセンスバリエーション

遺伝子上の 1 塩基置換により、翻訳されたタンパク質の一部のアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わる変異を指す。酵素活性に影響を及ぼす場合がある。

[6] プロポフォル

麻酔導入時に広く用いられる静脈内投与型の麻酔薬である。ヒトでは CYP2B6 によって代謝され、代謝活性の個体差が薬効や麻酔からの覚醒時間に影響する可能性が示唆されている。

[7] 分子ドッキング・シミュレーション

薬物分子が標的酵素や受容体と結合する位置や強さを、コンピュータ上で予測する方法。薬物と酵素の立体的な相互作用を理解するために用いられる。

[8] ターゲットシーケンシング

全ゲノム領域のうち標的ゲノム領域のみを解析する方法。多くの場合は標的遺伝子を選定して領域を設定するが、ある疾患領域に関連する全ての遺伝子を解析するなど、疾患と関連するイントロン領域や調節領域などの非翻訳領域も組み入れ、標的を拡大して解析する場合もある。

[9] 同義置換バリエーション

DNA 配列が変化してもアミノ酸配列が変わらない遺伝的変化（通常は酵素機能に影響しない）。

[10] バリエーション頻度

遺伝子の特定の位置にバリエーションが見られる割合のこと。遺伝学では通常「アレル頻度」と呼ばれ、あるバリエーションが集団内でどの程度存在するかを示す指標。

[11] V_{max}/K_m

V_{max} は酵素反応の最大速度を示す指標で、酵素の触媒能力を反映する。 K_m は基質（プロポフォル）に対する酵素の「親和性」を表す指標で、値が小さいほど基質と強く結合する。これらの比（ V_{max}/K_m ）は、酵素の「代謝効率」を示す重要なパラメータである。

[12] ミカエリス-メンテン型

一定量の酵素の下で基質（反応する化合物）の濃度を高めると、反応速度が次第に上昇し、やがて一定の値に近づくという典型的な酵素反応のパターン。反応速度と基質濃度の関係を示す曲線は「飽和曲線」と呼ばれ、 V_{max} や K_m の評価に用いられる。

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

基盤技術開発研究チーム

チームディレクター 桃沢幸秀 （モモザワ・ユキヒデ）

（生命医科学研究センター 副センター長）

研究員 水上圭二郎 （ミズカミ・ケイジロウ）

テクニカルスタッフⅡ 碧井智美 （アオイ・トモミ）

ファーマコゲノミクス研究チーム

チームディレクター 薮田泰誠 （ムシロダ・タイセイ）

上級研究員 福永航也 （フクナガ・コウヤ）

鹿児島大学 共同獣医学部

教授 宇野泰広 （ウノ・ヤスヒロ）

大学院生 後迫玄城 （ウシロザコ・ゲンキ）

報道解禁：日本時間 2025 年 10 月 29 日午後 10 時・30 日付朝刊

昭和薬科大学 薬物動態学研究室

教授	山崎浩史	(ヤマザキ・ヒロシ)
講師	村山典恵	(ムラヤマ・ノリエ)

東京大学 大学院農学生命科学研究科

准教授	富安博隆	(トミヤス・ヒロタカ)
特任助教	本阿彌宗紀	(ホンナミ・ムネキ)

日本動物高度医療センター

科長	辻本 元	(ツジモト・ハジメ)
----	------	------------

ITEA 株式会社 東京環境アレルギー研究所

所長	阪口雅弘	(サカグチ・マサヒロ)
----	------	-------------

麻布大学 獣医学部 小動物内科学研究室

教授	久末正晴	(ヒサスエ・マサハル)
----	------	-------------

研究支援

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（C）「ヒト薬物相互作用の定量的予測を指向した単一酵素不活化ヒト肝移植マウスモデルの開発（研究代表者：山崎浩史）」「獣医学での薬物代謝の研究基盤構築を目指した薬物代謝酵素の遺伝子多型の網羅的解析（研究代表者：宇野泰広）」、同特別研究員奨励費「ツパイにおけるチトクロム P450 の同定・解析（研究代表者：後迫玄城）」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター
基盤技術開発研究チーム

チームディレクター	桃沢幸秀	(モモザワ・ユキヒデ)
(生命医科学研究センターセンター 副センター長)		

ファーマコゲノミクス研究チーム

上級研究員	福永航也	(フクナガ・コウヤ)
-------	------	------------

Tel: 045-503-9598 (福永) Fax: 045-503-9568 (福永)

Email: koya.fukunaga@riken.jp (福永)

鹿児島大学 共同獣医学部

教授	宇野泰広	(ウノ・ヤスヒロ)
----	------	-----------

昭和薬科大学 薬物動態学研究室

教授	山崎浩史	(ヤマザキ・ヒロシ)
----	------	------------

東京大学 大学院農学生命科学研究科

准教授	富安博隆	(トミヤス・ヒロタカ)
-----	------	-------------

報道解禁：日本時間 2025 年 10 月 29 日午後 10 時・30 日付朝刊

日本動物高度医療センター

科長

辻本 元 (ツジモト・ハジメ)

ITEA 株式会社 東京環境アレルギー研究所

所長

阪口雅弘 (サカグチ・マサヒロ)

麻布大学 獣医学部 小動物内科学研究室

教授

久末正晴 (ヒサスエ・マサハル)

<発表者のコメント>

イヌはヒトの薬剤開発における重要なモデル動物ですが、薬物代謝能の個体差や犬種差の要因は十分に解明されていませんでした。今回、私たちは **CYP2B6** 遺伝子の多様なバリエーションを特定し、薬物代謝の違いを分子・タンパク質レベルで明らかにしました。この成果は、犬種ごとの安全な薬剤設計に役立つだけでなく、ヒトの薬理遺伝学との比較を通じ、前臨床試験の精度向上にも貢献します。今後、こうした知見を積み重ね、ヒトと伴侶動物双方における精密医療の実現を目指したいと考えています。(福永航也)

イヌをはじめとする動物たちの適正な薬物治療を目指して日々研究に取り組んでいますが、この研究成果は、その目標への重要な試金石となり、動物医薬品の開発や、薬物治療における個別化医療の実現に貢献するものと期待されます。(宇野泰広)

組換え P450 と P450 還元酵素を調製し、その酸化酵素の機能解析を行う薬学領域の技術が、獣医学領域においてもこのように共同研究として展開でき、動物病院の獣医さんや飼い主さんたちにも微力ながらも薬学の立場から貢献できることを大変うれしく思います。(山崎浩史)



桃沢幸秀



福永航也



宇野泰広



山崎浩史

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press@ml.riken.jp

鹿児島大学 広報センター

Tel: 099-285-7035

Email: sbunsho@kuas.kagoshima-u.ac.jp

報道解禁：日本時間 2025 年 10 月 29 日午後 10 時・30 日付朝刊

昭和薬科大学 総務課

Tel: 042-721-1505

Email: soumu@ad.shoyaku.ac.jp

東京大学 大学院農学生命科学研究科・農学部 総務チーム広報情報担当

Tel: 03-5841-8179、5484

Email: koho.a@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

日本動物高度医療センター 経営企画課

Email: keiei.kikaku@jarmec.jp

ITEA 株式会社 東京環境アレルギー研究所

Email: sakaguchi@itea.jp

麻布大学 教務部 入試広報・渉外課

Tel: 042-754-7111（代表）

Email: koho@azabu-u.ac.jp
