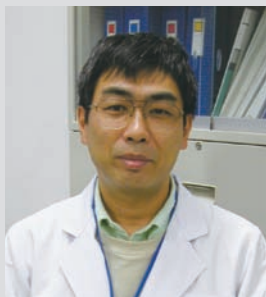


ミゾリビン血中濃度の測定法を開発

短時間で簡便な測定をめざす



田村 具博

たむら ともしろ

t-tamura@aist.go.jp

ゲノムファクトリー研究部門

遺伝子発現工学研究グループ

研究グループ長

(北海道センター)

微生物を利用した「モノ作り」の研究を進めています。実際には、放線菌と呼ばれる微生物を遺伝子工学的に改変・改良して、同一微生物でありながらタンパク質や化合物の生産など異なる多目的な用途に利用できる「生物工場」の創製を目指しています。

関連情報：

● 共同研究者

太田 紘子、酒瀬川 信一（旭化成ファーマ株式会社）

● 参考文献

[1] H. Ota *et al.*: *FEBS J.*, 275(23), 5865-5872(2008).

[2] H. Ota *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, 106(5), 511-514(2008).

● プレス発表

2008年11月20日「免疫抑制剤ミゾリビンの血中濃度を測定する酵素を開発」

ミゾリビンのリン酸化酵素を発見

免疫抑制剤として使用されているミゾリビン(MZR)の血中濃度測定に使用できる酵素(ミゾリビンリン酸化酵素)を発見し、その効率的な製造方法を開発しました。

ミゾリビンは、腎移植における拒否反応の抑制・ループス腎炎・慢性関節リウマチなどの治療などに広く用いられている低分子化合物(分子量259)ですが、個人ごとに最適な投与を行うためには、血中濃度を測定しながら投与量を調整することが必要であると指摘されています。現在、ミゾリビンの血中濃度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定できますが、手間と時間がかかります。今回開発した酵素を用いると、短時間で簡便な測定が可能となります。

ミゾリビン濃度の測定原理

私たちは微生物由来のミゾリビンをリン酸化する酵素遺伝子を発見しました。その遺伝子を用いて放線菌でミゾリビンをリン酸化する酵素の効率的な製造方法も開発し、この酵素を用いてミゾリビン血中濃度測定技術を開発しました。

この技術によるミゾリビン濃度の測定原理は2つの反応からなります(図1)。第1反応ではミゾリビンリン酸化酵素の働きで、ミゾリビ

ンにリン酸が結合してミゾリビン5'-モノリン酸(MZR-P)になります。このMZR-PがIMPデヒドロゲナーゼという酵素の働きを阻害するので、第2反応ではその阻害の程度を測定することによってMZR-P濃度、すなわちミゾリビン濃度が算出されます。IMPデヒドロゲナーゼという酵素は化合物IMP(イノシンーリン酸)を化合物XMP(キサントシンーリン酸)に変換する酵素であり、この時化合物NAD⁺(補酵素酸化型)が化合物NADH(補酵素還元型)になります。NADHの濃度は波長340 nmの吸光度を測定することによって容易に測定できます。これによってIMPデヒドロゲナーゼの酵素活性の阻害の程度が算出され、MZR-P濃度からミゾリビン濃度が算出されます。

算出結果は、図2のようにHPLC法を用いた濃度測定結果と一致することから、正確に血中に存在するミゾリビン濃度の測定ができることが確認されました。

今後の展開

この研究成果をもとに、産総研はミゾリビン(MZR)をリン酸化するヌクレオシドキナーゼの機能解析をさらに進め、旭化成ファーマ株式会社はミゾリビン血中濃度測定試薬を開発する予定です。

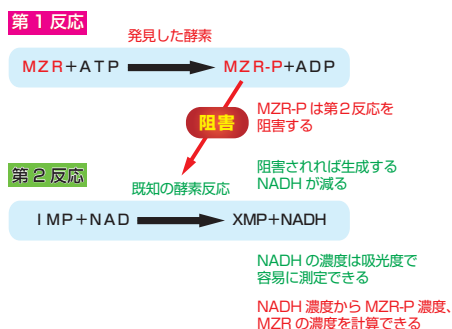


図1 ミゾリビン(MZR)濃度の測定原理

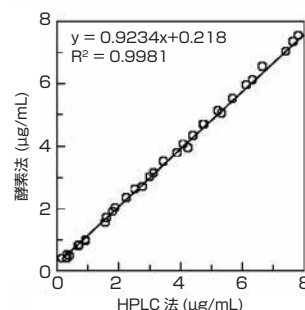


図2 ミゾリビン血中濃度測定結果 今回開発した酵素法とHPLC法との比較