

## チトクロム P-450 を介した薬物代謝

永田 清

**要約：**チトクロム P-450 (P450) が発見され半世紀が過ぎようとしているが、その間に P450 の単離精製、それに続く cDNA の単離および遺伝子配列の解明は、薬物代謝の研究に大きな進歩をもたらした。その大きな成果の一つとして、薬物代謝が関わる薬物相互作用の分子機構の解明が挙げられる。その結果、酵素活性阻害や酵素誘導の予測が可能となってきた。また、各個人に適した薬物投与設計、即ち Personal Medicine が近年注目を浴びており、その実現を目指して個人間の異なる薬理効果あるいは副作用・毒性発現の原因を P450 遺伝子配列の違いによって説明する試みが行われている。一方で薬物代謝酵素活性の個人間変動は、これら酵素の遺伝子多型ではすべて説明できないことも判明してきた。さらに、P450 は化学物質の酸化反応の過程で活性代謝産物を生じやすく、それが原因で毒性を引き起こすことがあるため問題となっている。

### はじめに

薬物の薬理効果あるいは副作用・毒性発現は、作用部位における作用力と濃度に支配されている。作用部位における濃度は血中濃度に依存しているために、血中の薬物濃度に影響を与える薬物代謝活性によって大きく影響を受けることになる。従って、薬理効果や副作用・毒性発現の予測あるいは回避するためには、投与する薬物がどの様な薬物代謝酵素によって代謝を受けるのかを十分に理解することが求められている。本著の中では薬物の代謝において、非常に重要な役割を担っている P450 について解説する。

### 1. P450 による酸化反応

化学構造中にアミノ基や水酸基がある薬物は抱合を受け、速やかに排泄されることがあるが、このような官能基のないものは酸化されることが代謝の第一歩となる。薬物の酸化反応は主に P450 より触媒されているため、この酵素活性が血中の薬物濃度を変動させ、薬理効果や副作用・毒性発現に影響を与える。

P450 は補欠分子としてヘムを含有する一酸素添加

酵素である。その酸化反応は、薬物がヘム近傍の基質結合部位に結合することから始まる。基質の結合により電子がヘム  $\text{Fe}^{3+}$  に流れ、 $\text{Fe}^{2+}$  に還元されるとこれに酸素が結合する。この状態では不安定なスーパーオキシド複合体を形成するが、これにさらなる電子と 2 つの水素が流れ込み水分子を放出すると同時に鉄 - 酸素 - ポルフィリン ( $\text{FeO})^{3+}$  を生成すると考えられている。現在多くの P450 の酸化反応は  $(\text{FeO})^{3+}$  を用いて説明されている。例えば、図 1 に示したようにアルカンの水酸化反応は、次のように説明されている。アルカン分子中の水素は  $(\text{FeO})^{3+}$  によって引き抜かれ、アルキルラジカルと  $(\text{FeOH})^{3+}$  を生成する。その結果、炭素のラジカルが水酸基ラジカルと結合し、アルコール代謝産物が生成すると同時に P450 は最初のヘム  $\text{Fe}^{3+}$  の状態に戻る。P450 による代謝反応をまとめたものについては、Brown の総説を参照されたい(1)。

### 2. P450 の基質特異性

薬物の代謝に関わっているヒト P450 は約 10 種存在するが、P450 の酵素学的特徴として、基質特異性が他の酵素に比べると低いことが挙げられてきた。確かに薬物によっては複数の P450 によって代謝を受けることもある。特に基質濃度の高い実験代謝反応系では、複数の P450 が代謝に関与する。しかしながら、低濃度（投与薬物の血中濃度）においては、各 P450 は比較的基質特異性を示すことが分かってきた。表 1 には各 P450 によって代謝される代表的な薬物と活性阻害薬を示した(2)。多くの薬物の血中濃度はおおよそ  $0.1 \sim 10 \mu\text{M}$  の範囲にあるために、各 P450 の薬物に対する  $K_m$  値が低いほど基質特異性が一般に高いといえる。代表的な活性阻害薬を示したが、これも特

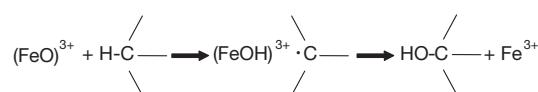


図 1 アルキル水酸化反応の予測

表1 チトクロム P-450 の基質と阻害薬

P-450 分子種	基質	反応	Km ( $\mu\text{M}$ )	阻害薬	Ki ( $\mu\text{M}$ )
CYP1A2	Phenacetin	O-deethylation	(10-50)	Fluvoxamine (M)	(0.12-0.24)
CYP2A6	Nicotine	N-1'-oxidation	(65-95)	Pilocarpine (H)	(1)
CYP2B6	Efavirenz	8-hydroxylation	(17-23)	ThioTEPA (H*)	(2.8-3.8)
CYP2C8	Paclitaxel	6 $\alpha$ -hydroxylation	(2.5-19)	Montelukast (M)	(0.009-0.15)
CYP2C9	Diclofenac	4-hydroxylation	(2-22)	Sulphaphenazole (H)	(0.3)
CYP2C19	S-Mephenytoin	4'-hydroxylation	(6-10)	Omeprazole (M)	(2-3)
CYP2D6	Dextrometorphan	O-demethylation	(2.8-22)	Quinidine (H)	(0.018-0.06)
CYP2E1	Chlorzoxazone	6-hydroxylation	(39-157)	Disulfiram (**) (not known)	
CYP3A4/5	Midazolam	1'-hydroxylation	(1-14)	Itraconazole (H)	(0.013-0.27)

H: 阻害の特性が高い、 M: 他の P-450 もいくらかは阻害、 \*: Mechanism based-inhibition による阻害であり、 他は競合阻害。

(Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Arch Toxicol. 2008;82:667-715)

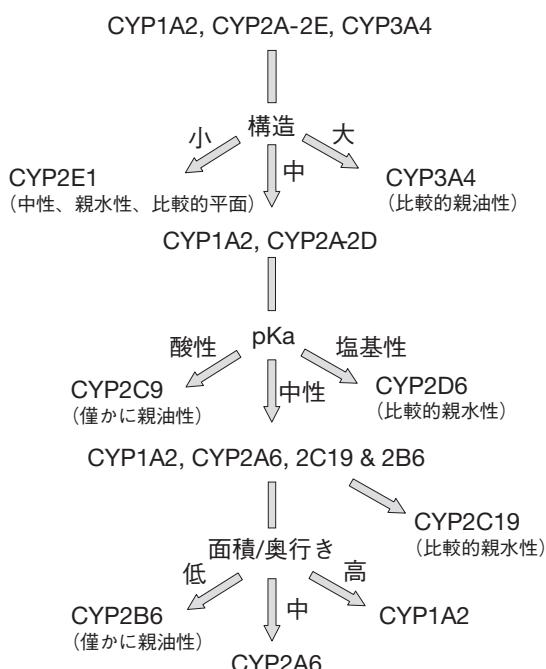


図2 基質となる薬物の比較的共通に見られる物理的性質を基にした P450 の分類

(Lewis DF. Biochem Pharmacol. 2000;60:293-306)

異性の高いもの（括弧内 H）から他の P450 もいくらかは阻害するもの（括弧内 M）もあるが、薬物療法において問題となるのは  $K_i$  値が低い薬物あるいは同じ P450 で代謝される投与量の多い薬物を併用した場合である。活性阻害様式は競合阻害と活性代謝産物が生成するために酵素が活性を失う Mechanism based-inhibition があるが、 Mechanism based-inhibition の中にはマクロライド系抗生剤のように代謝中間体がヘム鉄と複合体（metabolic intermediate complex）を形成する場合も含まれる。このような酵素活性を失う活性代謝産物の生成は比較的多く見られ、代謝阻害を引き起こすのみならず毒性発現を引き起こすことが大きな問題となっている。では各 P450 分子種の基質特異性を基質の物理的性質でどの程度説明可能なのか。図 2 に Lewis らによるその分類を示した(3)。これは大

まかな分類であり、 CYP2E1, CYP3A4, CYP2C9 および CYP2D6 の分類は比較的良好であるが、必ずしもこれに当てはまらないものも存在する。

### 3. P450 の種差

ヒトと実験動物間の P450 の種差はどの程度なのか。CYP1A2 や CYP2E1 は少なくとも哺乳動物間では一つの遺伝子しかなく、1対1のオルトローグの関係にあるが、他の P450 についてはこの関係はなく、例えば CYP3A4 に対応するラットの P450 は6種、マウスでは8種存在している。CYP2C に至ってはもっと多くの分子種が存在する。基質特異性は P450 のサブファミリー間では比較的類似しているが、CYP1A2 や CYP2E1 以外の P450 について、同じサブファミリーに属する個々の分子種を比較するとかなり異なる。特にヒトとラットの CYP2C 分子種間の基質特異性には大きな違いがある（マウスの各 P450 分子種の酵素学特性は明確になっていない）(4)。

### 4. P450 の個人差

#### 1) 遺伝的要因

個人差については表2に示したが、100倍以上あるものは遺伝子多型が原因で活性を示さない個体が存在するためである。ただし、遺伝子変異によってアミノ酸が置換しても全てが活性を失うわけではなく、多くの場合は活性の低下傾向にある。表2に示した遺伝子多型は世界中の人口から見出されたものである。中でも CYP2D6 は最も多くの遺伝子多型が見出されているが、その理由は定かでないが、他の P450 と比較すると遺伝子の長さは短い。

ある集団中に遺伝的に異なる形質を持つ個体が、1%を超える場合を遺伝子多型と呼ぶ。その表記法は CYP2C19 を例にすると野生型である場合 CYP2C19\*1 として表わされるが、変異体は見いだされた順番に CYP2C19\*2 と命名されている。日本人においてその出現頻度から問題となっているものは CYP2C19 の多型であり、約 20% の日本人においてこの活性を持た

表2 薬物代謝に関する主なヒトチトクロム P-450 の特性

P-450 分子種	個人差倍	肝発現量 %	代謝薬物 <sup>a</sup> %	遺伝子多型 <sup>b</sup> 数	代表的誘導剤 <sup>c</sup>
CYP1A2	40	>10	4	36 (16)	Omeprazole (Ahr)
CYP2A6	30	~10	2	70 (34)	Rifampicin (PXR)
CYP2B6	50	< 5	2	54 (29)	Phenobarbital (CAR)
CYP2C8	20	~ 5	10	16 (14)	Rifampicin (PXR)
CYP2C9	- <sup>f</sup>	>15	25	41 (34)	Rifampicin (PXR)
CYP2C19	~100	< 5	2	31 (25)	Rifampicin (PXR)
CYP2D6	>1000	< 5	30	123 (75)	not known
CYP2E1	20	~15	2	13 ( 7)	Isoniazid
CYP3A4	20	>35	50	40 (20)	Rifampicin (PXR)
CYP3A5	>100	~ 8	- <sup>d</sup>	24 (11)	Rifampicin (PXR)

<sup>a</sup>: 臨床で使用されている薬物に対する代謝寄与率. <sup>b</sup>: 括弧内の No (遺伝子ナンバー) は、アミノ酸の変異を伴う遺伝子多型数を示している。このデータはホームページ (<http://www.cypalleles.ki.se/>) 2009 April 時点のものをまとめた。

<sup>c</sup>: 括弧内は主に誘導に関わるレセプター (AhR: aryl hydrocarbon receptor, PXR: pregnane X receptor, CAR: constitutively active receptor). <sup>d</sup>: CYP3A5 の基質特異性は概ね CYP3A4 と同じである。<sup>f</sup>: 不明

ない。中でも CYP2C19\*2 がその 70% を占めており、これに CYP2C19\*3 を加えることで日本人の CYP2C19 低活性の大部分が説明できる。次に日本人において次に出現頻度の高い遺伝子多型は CYPY2A6\*4 である。日本人の 4.5% は CYPY2A6 の活性を示さない。また、最初に遺伝子多型が見出された P450 であるが、CYP2D6 は肝臓における発現量は多くはないが、抗うつ薬、β受容体遮断薬および抗不整脈薬など、多くの薬物の代謝に関わる重要な酵素である。CYP2D6 の遺伝子多型は白人において出現頻度が高く、約 7% の人がこの代謝活性を持たない。これは CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 および CYP2D6\*5 の出現頻度によって 90% が説明できる。日本人においては 0.7% ほどであり、白人において見られた遺伝子多型は殆どないが、活性の低下した CYP2D6\*10 の出現頻度が高い(40%)。その結果、日本人は白人よりこの P450 による薬物の代謝活性は低い。

## 2) 環境要因

P450 活性の個人差は、遺伝子多型によって生じるのみならず、環境因子、すなわち食品中に含まれる化学物質や環境汚染物質などの暴露によっても生じることもある。即ち、これらの化学物質による代謝活性阻害あるいは誘導がこれに当たるが、薬物による阻害や誘導も同様に個人差を生じると見える。

ところで、表2に示すように P450 分子種によっては肝臓における発現量が大きく異なっている。CYP3A4 が最も発現量が多く、しかも代謝を受ける薬物の数が最も多い。また、この P450 は小腸において全 P450 発現量の 70% 以上を占めており、薬物の吸収時の代謝に関与している。グレープジュース摂取による相互作用はよく知られているが、これは腸管における CYP3A4 の活性が阻害されたために起こる。そもそも、我々が勝手に薬物代謝酵素 P450 と呼んでいる酵素は、食物として取り込んだ毒物を解毒するために

動物に備わったものであり、自然界には P450 の基質となるものは多く存在すると考えられる(4)。

一方、近年セントジョーンズワートによる CYP3A4 の誘導による代謝亢進も問題となったが、一般に薬物代謝酵素の誘導には aryl hydrocarbon receptor (AhR) と核内レセプターが関わっている。AhR はダイオキシンや多環芳香族炭化水素などの環境汚染物質によって活性化され、CYP1A1 や CP1A2などを誘導する。多くの CYP の薬物による誘導には核内レセプターが関与するが、表2に示したように pregnane X receptor (PXR) の関与が大きい。程度の差はみられるが、CYP3A4 を誘導する薬物は、同時に誘導に PXR が関与する他の P450 も誘導する(5)。

## おわりに

薬物代謝酵素活性は、薬物投与後の血中濃度に大きな影響を与えるために、薬物の薬理効果や副作用・毒性発現の観点からすると、個人の代謝活性が予測されることが望ましい。しかしながら、P450 は薬物を酸化的に代謝し血中濃度を低下させる一方で、活性物質を生成することがある。この活性物質の生成は代謝中間体を含め、そのものを明確にすることは難しく、酸化的代謝の宿命的なものとも考えられる。この代謝活性物質の生成は現在も予測しにくく、薬物のみならず化学物質の使用において、どの様に毒性発現を予測回避するかが今後の大きな課題と思われる。

## 文 献

- Brown CM, et al. Drug Metab Rev. 2008;40:1-100.
- Pelkonen O, et al. Arch Toxicol. 2008;82:667-715.
- Lewis DF. Biochem Pharmacol. 2000;60:293-306.
- 永田清. 創薬動態：医薬品創製のための考え方と最新情報. 日本薬物動態学会. 2006.
- Pavek P, et al. Curr Drug Metab. 2008;9:129-143.