



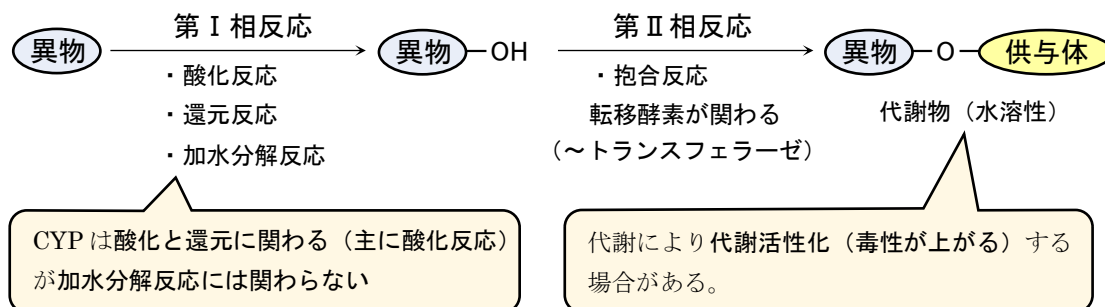
I. 異物代謝



1 代謝

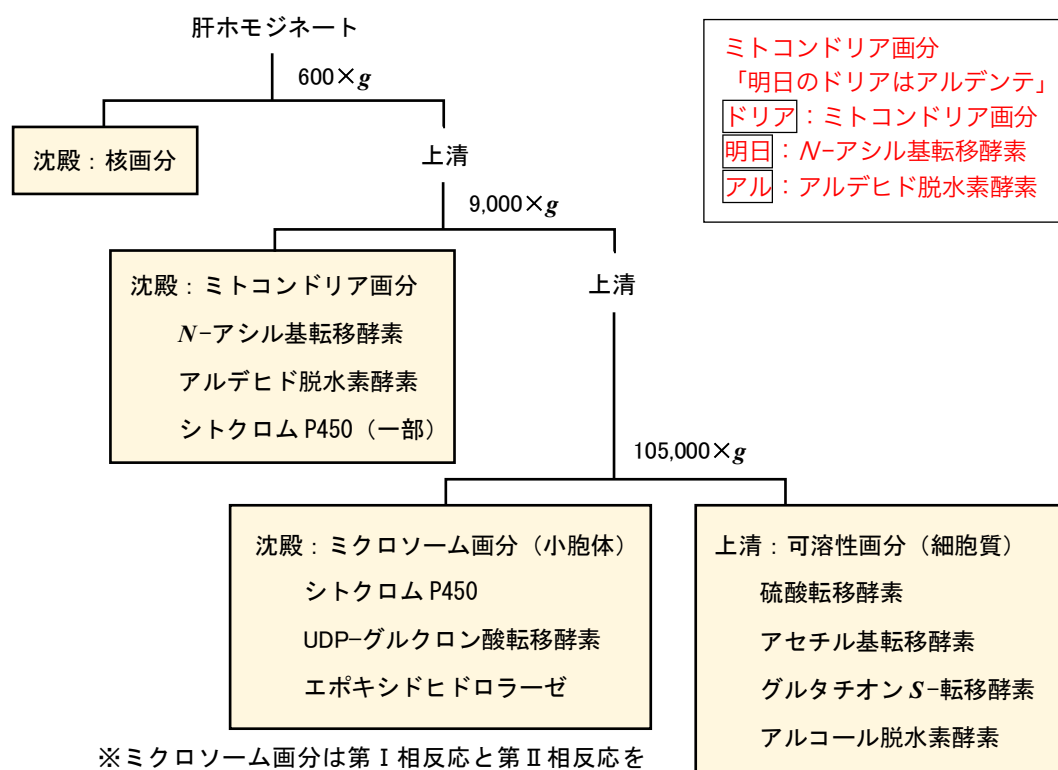
1) 概要

異物代謝酵素は、代謝により異物の多くを極性化して水溶性を高めて体外へ排泄する役割を担う。異物の代謝反応には、第Ⅰ相反応（酸化、還元、加水分解）と第Ⅱ相反応（抱合）に大別される。



2) 異物代謝酵素の存在する細胞部位

異物代謝酵素は、肝臓に最も多く存在し、腎臓、肺、皮膚、小腸、胎盤など、ほとんどの臓器に存在する。以下、肝ホモジネートの遠心分離を行ったときの代謝酵素の存在する細胞部位である。

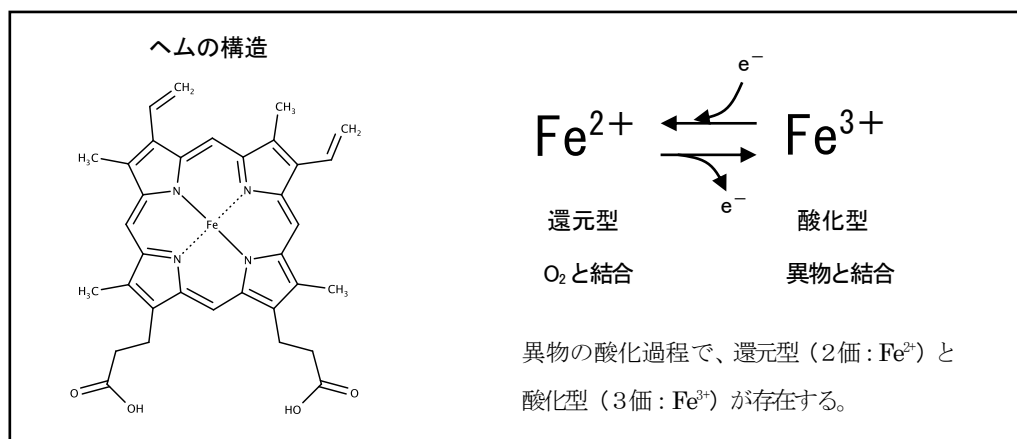


※ミクロソーム画分は第Ⅰ相反応と第Ⅱ相反応を全て担うことができる。

3) シトクロム P450 (CYP)

細菌から植物、哺乳動物に至るまでのほとんどすべての生物に存在する酸化酵素で、異物代謝においては主要な第一相反応の酵素である。以下、シトクロム P450 の特徴である。

- ・還元状態で一酸化炭素と結合して、450 nm に吸収極大を示す。
- ・活性部位にヘム（プロトポルフィリン+Fe）をもつ。
- ・好氣的条件下で分子状酸素（O₂）を用いて異物に一原子酸素添加反応（酸素原子を1つ添加する）を起こす。嫌氣的条件下では還元反応を起こすこともある。



・約 500 のアミノ酸残基により構成され、配列の違いにより様々な分子種が存在し、基質特異性は低い。

CYP

① ② ③

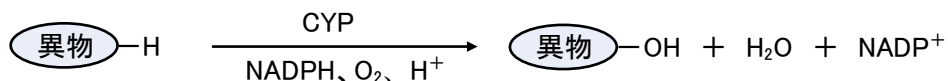
- ① ファミリー：アミノ酸配列の相同性が 40%を超える分子種のグループ
- ② サブファミリー：アミノ酸配列の相同性が 55%を超える分子種のグループ
- ③ 分子種番号：特定のタンパク質をしめす

分子種	基質
CYP1A1	多環芳香族炭化水素（ベンゾ [a] ピレン、3-メチルコラントレン、ダイオキシンなど）
CYP1A2	Trp-p-1、テオフィリン、など
CYP2C9	フェニトイン、ワルファリン など
CYP2C19	オメプラゾール、イミプラミン、クロピドグレル など
CYP2D6	イミプラミン、コデイン、プロプラノロール など
CYP2E1	エタノール、ジメチルニトロソアミン、四塩化炭素など
CYP3A4	アフラトキシン B ₁ 、シクロスポリン、タクロリムスなど

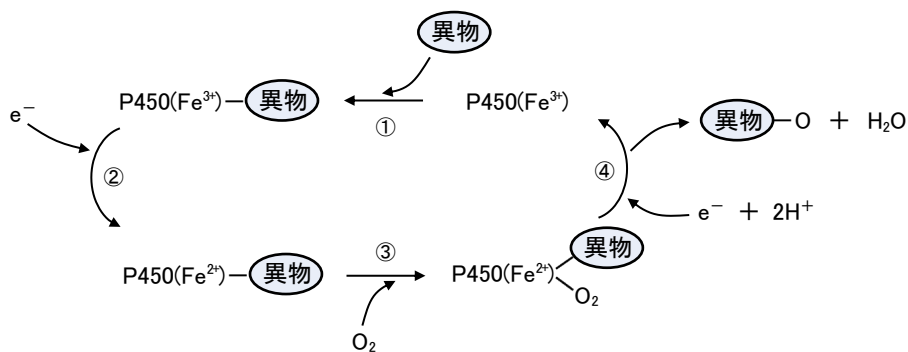
- ・ほとんどの臓器に存在するが、肝臓に最も多く存在する。
- ・肝臓において最も多く存在する分子種は CYP3A4 である。

4) シトクロム P450 による酸化反応

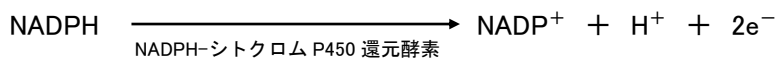
シトクロム P450 は、NADPH と分子状酸素の存在下で異物（基質）に酸素原子を 1 個添加する。



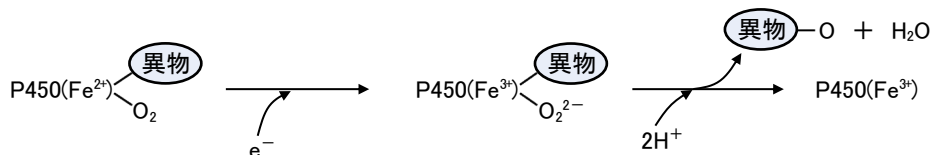
シトクロム P450 による酸化過程



- ① 酸化型 P450 (Fe³⁺) に異物が結合する。
- ② 異物の結合した酸化型 P450 (Fe³⁺) は電子を受け取り、還元型 P450 (Fe²⁺) となる。
電子は NADPH-シトクロム P450 還元酵素(レダクターゼ) を介して受け取る。



- ③ 異物の結合した還元型 P450 (Fe²⁺) に O₂ が結合する。
- ④ 還元型 P450 (Fe²⁺) に結合した O₂ は還元的に活性化され、異物の酸化に利用される。

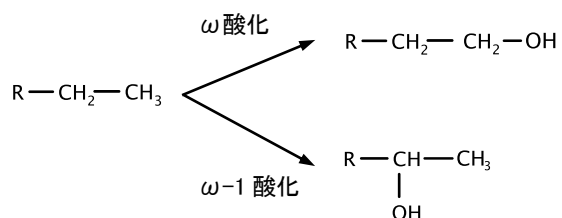


2 第 I 相反応（酸化反応、還元反応、加水分解反応）

1) 異物の酸化反応

(1) 水酸化反応

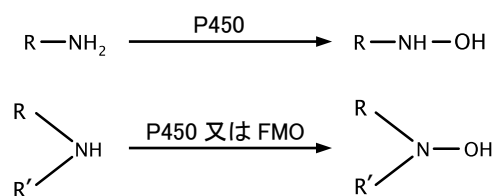
① ω 酸化、 $\omega-1$ 酸化



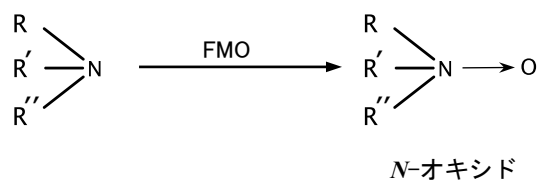
② ベンジル位、アリル位の酸化



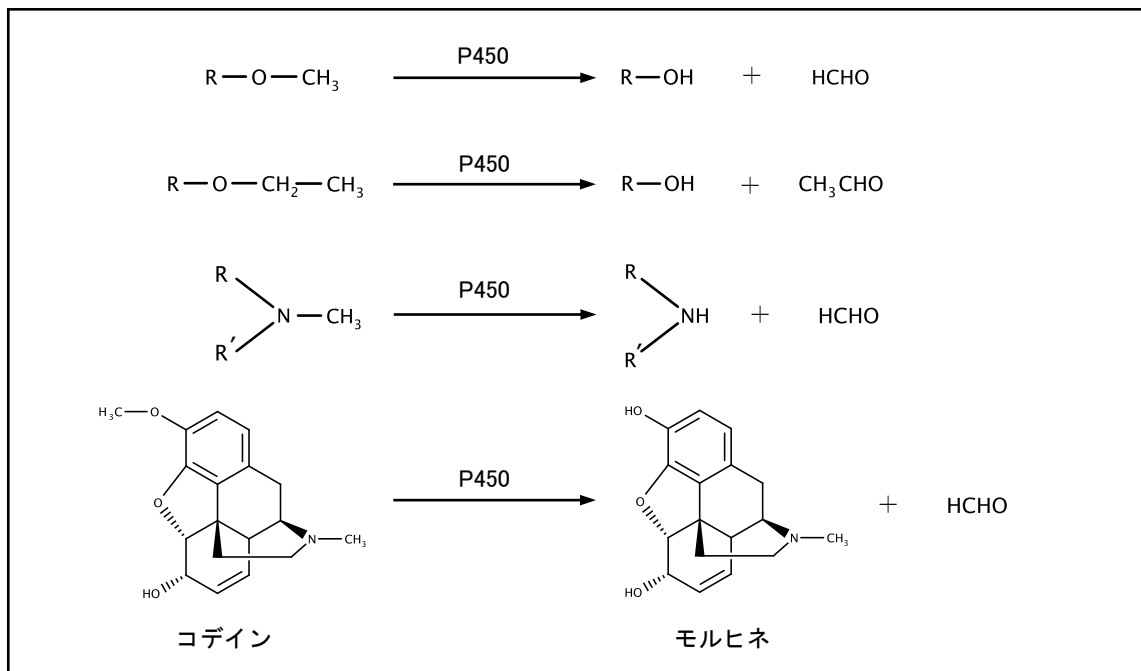
③ N-水酸化



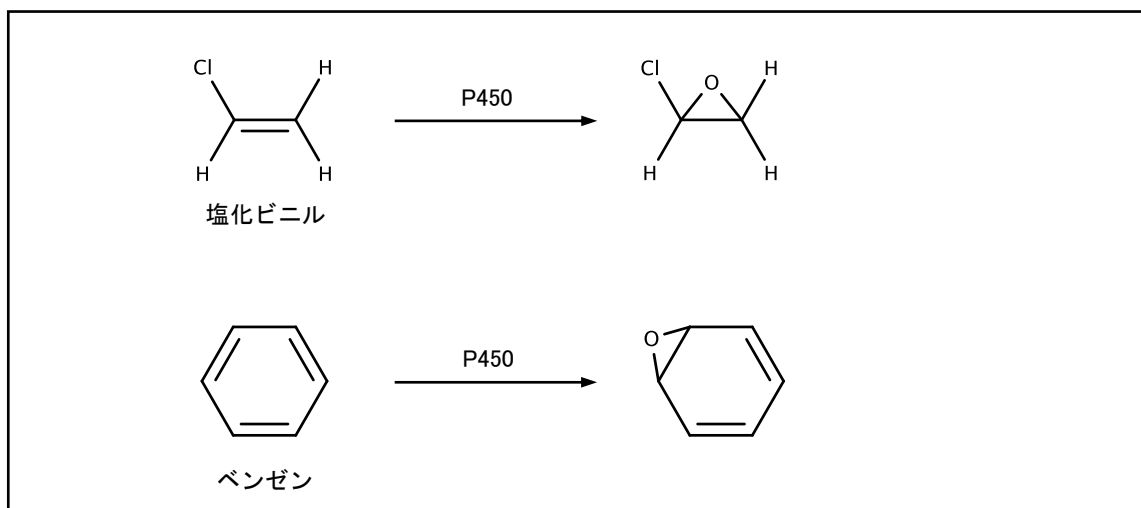
※第三級アミンは FMO（フラビン含有モノオキシゲナーゼ）により酸化が行われる。



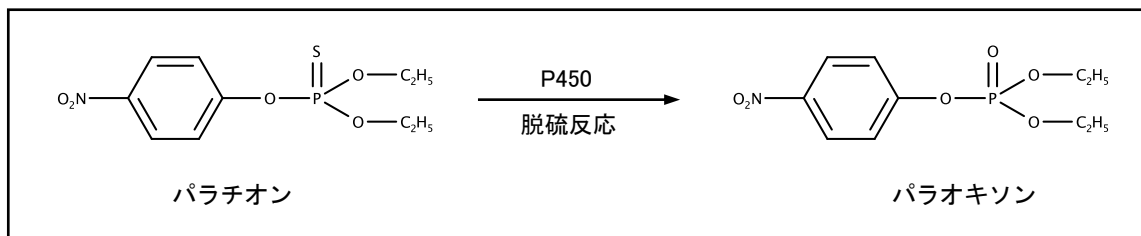
(2) O-脱アルキル化、N-脱アルキル化



(3) エポキシ化

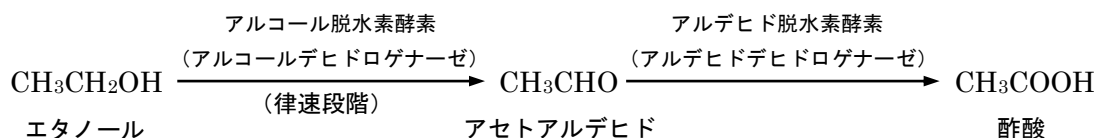


(4) 酸化の脱硫反応



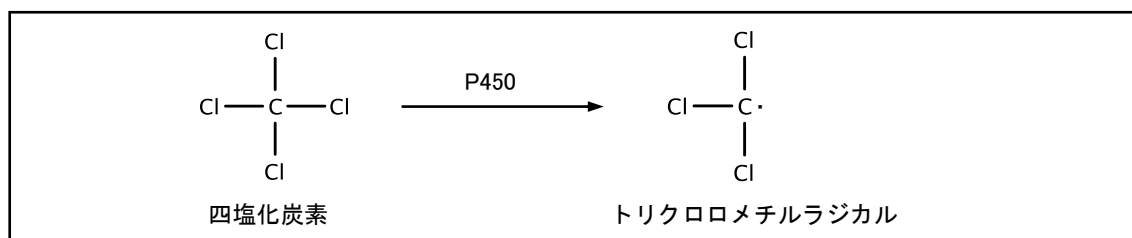
(5) アルコールの酸化反応

アルコール類は主にアルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によって酸化されるが、一部シトクロム P450 も関与する。

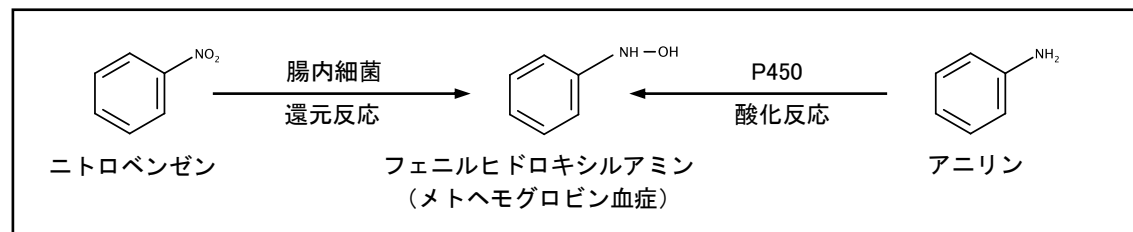


2) 異物の還元反応、加水分解反応

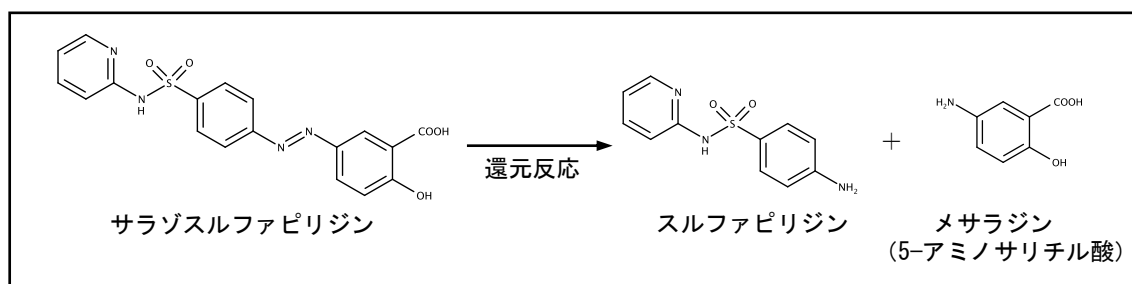
(1) 四塩化炭素の還元



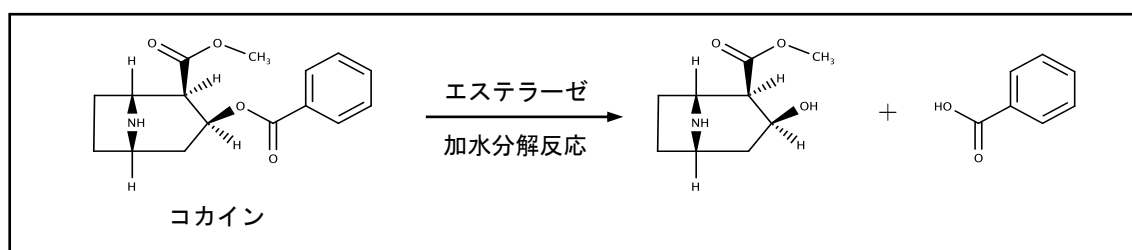
(2) ニトロ基の還元



(3) アゾ基の還元

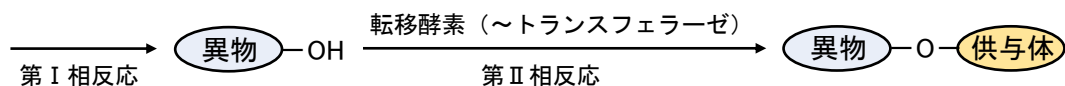


(4) 加水分解反応



3 第Ⅱ相反応（抱合反応）

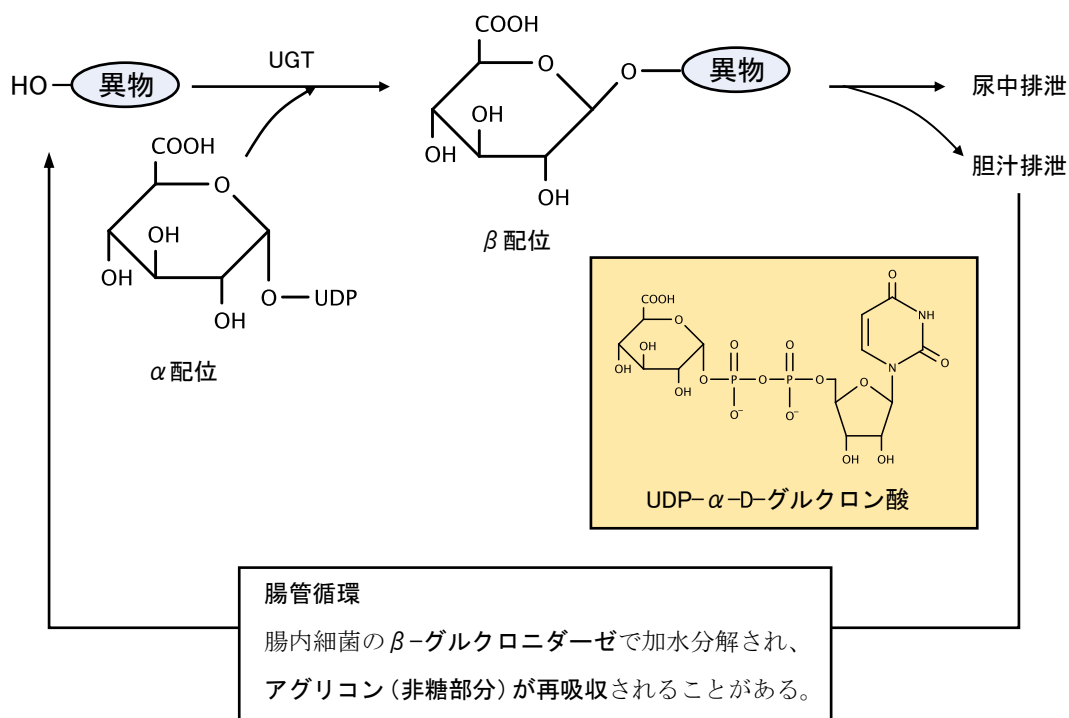
異物（基質）は第Ⅰ相反応を受けた後に、さらに極性を高めるために第Ⅱ相反応を受けて体外へ排泄されやすくなる。



抱合反応	供与体（補基質）	酵 素	主な基質	酵素の存在部位
グルクロン酸抱合	UDP- α -D-グルクロン酸	UDP-グルクロン酸転移酵素	水酸基、アミノ基、カルボキシ基など	ミクロソーム画分（小胞体）
硫酸抱合	PAPS（活性硫酸）	硫酸転移酵素	水酸基、アミノ基	可溶性画分（細胞質）
アセチル抱合	アセチル CoA	N-アセチル基転移酵素（NAT）	水酸基、アミノ基など	可溶性画分
アミノ酸抱合	グリシン、グルタミン、タウリン	N-アシル基転移酵素	カルボキシ基	ミトコンドリア画分
グルタチオン抱合	グルタチオン	グルタチオンS-転移酵素	エポキシド、ハロゲン化合物、ニトロ基など	可溶性画分
メチル抱合	S-アデノシルメチオニン	メチル基転移酵素	水酸基、アミノ基	可溶性画分 ミクロソーム画分

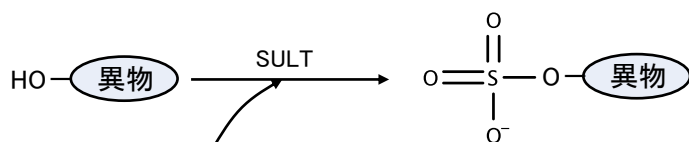
(1) グルクロン酸抱合

供与体	UDP- α -D-グルクロン酸
酵素	UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT : UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)
主な基質	水酸基、アミノ基、カルボキシ基など
酵素存在部位	肝ミクロソーム画分 (小胞体)



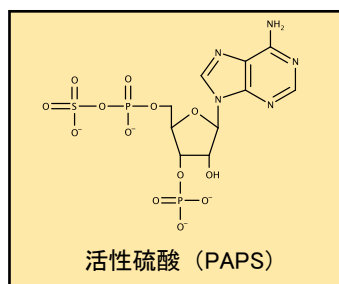
(2) 硫酸抱合

供与体	活性硫酸 (PAPS : 3'-ホスホアデノシン 5'-ホスホスルフェート)
酵素	硫酸転移酵素 (SULT: スルホトランスフェラーゼ)
主な基質	水酸基、アミノ基
酵素存在部位	可溶性画分 (細胞質)



活性硫酸 (PAPS)

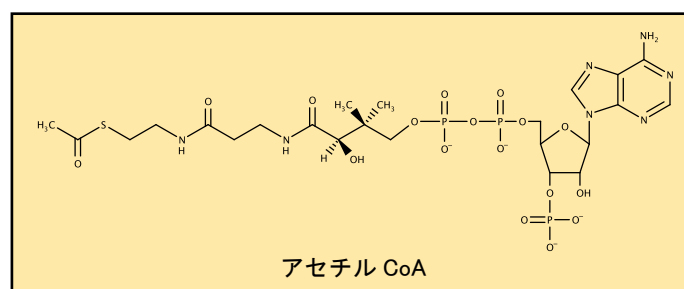
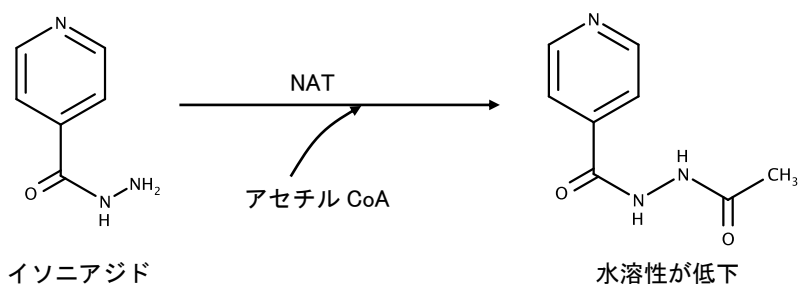
無機硫酸 + 2ATP



(3) アセチル抱合

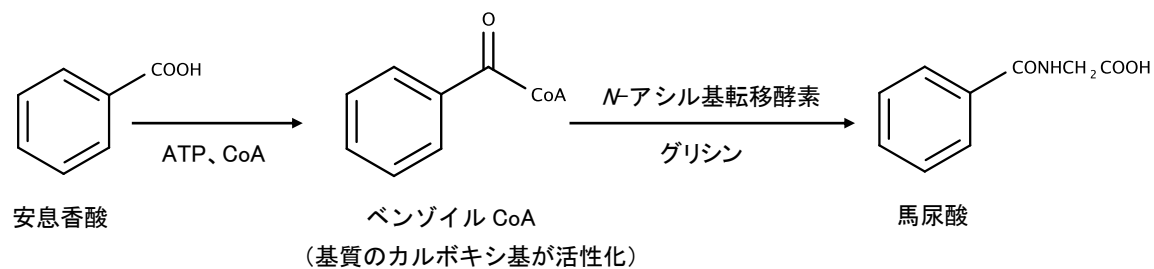
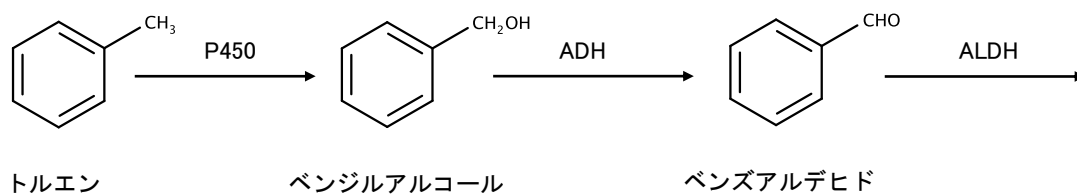
供与体	アセチル CoA
酵素	<i>N</i> -アセチル基転移酵素 (NAT: <i>N</i> -アセチルトランスフェラーゼ)
主な基質	水酸基、アミノ基
酵素存在部位	可溶性画分 (細胞質)

イソニアジドのアセチル化に関わる *N*-アセチル基転移酵素には遺伝的多型が存在する。



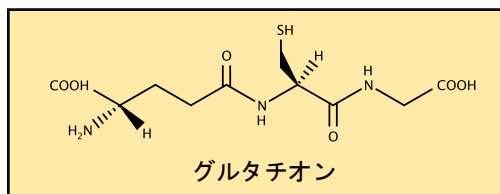
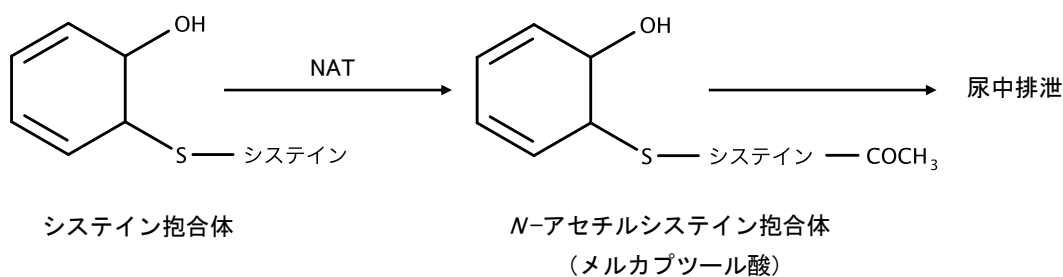
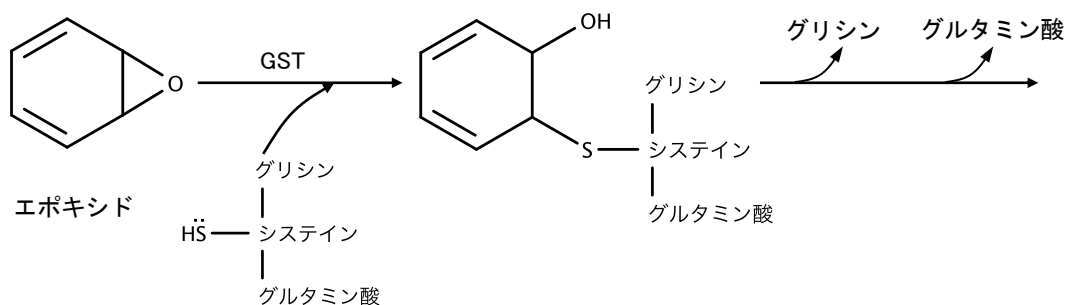
(4) アミノ酸抱合（グリシン抱合、グルタミン抱合、タウリン抱合）

供与体	グリシン、グルタミン、タウリン
酵素	<i>N</i> -アシル基転移酵素 (<i>N</i> -アシルトランスフェラーゼ)
主な基質	カルボキシ基
酵素存在部位	ミトコンドリア画分



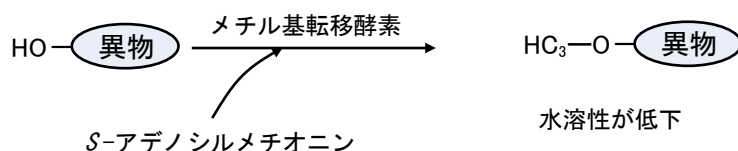
(5) グルタチオン抱合

供与体	グルタチオン
酵素	グルタチオン <i>S</i> -転移酵素 (GST: グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ)
主な基質	エポキシド、ハロゲン化合物、ニトロ基
酵素存在部位	可溶性画分 (細胞質)



(6) メチル抱合

供与体	<i>S</i> -アデノシルメチオニン
酵素	メチル基転移酵素 (メチルトランスフェラーゼ)
主な基質	水酸基、アミノ基
酵素存在部位	可溶性画分、ミクロソーム画分



4 代謝に影響を与える要因

薬物の代謝に影響を与える要因として、生理的な要因（性差、年齢差）、化学物質による要因（薬物による代謝酵素の阻害や誘導）、遺伝的な要因（個人差、人種差）などがある。

（１）生理的な要因

① 性差

ヒトでは性差があるか不明。マウスなどの齧歯類では性差が認められている。

② 年齢差

幼児期・小児期における薬物の代謝は、**新生児期・乳児期よりも速い**。また、体重あたりの酵素活性は**小児が最も高い**。

（２）化学物質による要因

① 化学物質によるシトクロム P450 の誘導

代謝酵素を誘導する薬物のほとんどは、細胞膜を通過した後、細胞内に存在する核内受容体（核内レセプター）に結合する。その結果、薬物代謝酵素タンパク質が生合成される。

代謝誘導を受けた酵素により代謝される薬物は、代謝が促進され**血中薬物濃度が低下**するため、**作用が減弱**する。

代謝誘導を起こす主な薬物
PPI（オメプラゾールなど） 喫煙（CYP1A2） リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）

※CYP 以外にも UDP-グルクロン酸転移酵素など抱合反応に関与する酵素も誘導する薬物が存在する。

代謝誘導を起こす主な薬物「カーとフェリーを誘導せい」

カー：カルバマゼピン、**フェ**：フェノバルビタール、**リー**：リファンピシン、**を**：オメプラゾール、**誘導**：代謝誘導、**せい**：セイヨウオトギリソウ

② 化学物質によるシトクロム P450 の阻害

代謝酵素を阻害する機構には、競合的阻害や CYP の不活性化がある。

代謝阻害を受けた酵素により代謝される薬物は、代謝が阻害され血中薬物濃度が増加するため、作用が増強する。

代謝阻害を起こす主な薬物
ニューキノロン系抗菌薬（ノルフロキサシンなど）
マクロライド系抗生物質（エリスロマイシンなど）
PPI（オメプラゾールなど）
シメチジン
アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾールなど）
HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）
グレープフルーツジュース
（小腸上皮細胞の CYP3A4）

代謝阻害を起こす主な薬物「ニューエリアしおどめ」

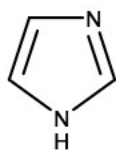
ニュー：ニューキノロン系、エリ：エリスロマイシン、ア：アゾール系
し：シメチジン、お：オメプラゾール、どめ：代謝阻害

【阻害機構】

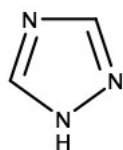
- ・ 同じ分子種のシトクロム P450 で代謝される薬物を併用した場合の競合的阻害
- ・ シトクロム P450 のヘム鉄に結合し、シトクロム P450 を不活性化させることによる阻害

マクロライド系抗生物質のエリスロマイシンは CYP のヘム鉄に共有結合し、CYP の活性を不可逆的に阻害する。

構造中にイミダゾール骨格をもつシメチジンやトリアゾール骨格をもつアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール）は CYP のヘム鉄に配位結合し、CYP の活性を可逆的に阻害する。



イミダゾール



トリアゾール

ヘム鉄に結合して阻害する薬物「不況のマック、シメジを配るナゾ」

不：不可逆的阻害、況：共有結合、マック：マクロライド系、
配：配位結合、シメジ：シメチジン、ナゾ：アゾール系抗真菌薬（～ナゾール）

(3) 遺伝的な要因（遺伝的多型）

遺伝的多型とは、遺伝子を構成している DNA の配列の個体差（個人差、人種差）であり、集団の 1%以上の頻度であるものと定義されている。

- EM (extensive metabolizer) : 代謝の速やかな人（正常）
- PM (poor metabolizer) : 代謝の遅い人（欠損又は低活性）

遺伝的多型の頻度

酵素		割合	主な基質
P450	CYP2D6	日本人：PM 約 0.7% 白人：PM 約 7～10%	イミプラミンなど
	CYP2C19	日本人：PM 約 20% 白人：PM 約 2～5%	オメプラゾールなど
N-アセチル基転移酵素（NAT）		日本人：PM 約 10% 白人：PM 約 50～60%	イソニアジドなど
アルコール脱水素酵素		日本人：EM 90%以上 白人：EM 20%以下	エタノールなど
アルデヒド脱水素酵素		日本人：PM 約 40% 白人：PM まれ	アセトアルデヒドなど

※日本人において PM の発現頻度が最も高いシトクロム P450 の分子種は CYP2C19 である