

—基礎科学から医学・医療を見る—

薬物代謝の化学反応

シトクロム P450 反応を中心として

中村 成夫

日本医科大学基礎科学化学

Chemical Reaction of Drug Metabolism: Reactivity of cytochrome P450

Shigeo Nakamura

Department of Chemistry, Nippon Medical School

Abstract

Drug metabolism involves chemical reactions modifying pharmaceutical substances. Lipophilic chemical compounds are converted to hydrophilic compounds by enzymes related to drug metabolism. Some drugs are activated after drug metabolism; on the other hand, some xenobiotic compounds become toxic through these enzymes. Cytochrome P450 is an enzyme that plays a major role in drug metabolism. Metabolites produced by cytochrome P450 from one drug are predictable from the viewpoint of chemical reactivity. Novel metabolites from nonylphenol and bisphenol A are discovered considering the *ipso*-position metabolic reaction of cytochrome P450.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 25–30)

Key words: cytochrome P450, drug metabolism, endocrine disruptor, *ipso*-addition, *ipso*-substitution

1. 薬物代謝とは

「代謝」という言葉を聞くと、一般の方は「新陳代謝」や「基礎代謝」を思い浮かべることであろう。しかし、これはいわゆる生化学で用いる「代謝」という用語とは若干意味が異なる。生化学的には、代謝とは生命体が外部から取り込んだ有機物や無機物を、化学反応により別の物質に変換することである。生体を行っている膨大な化学反応をまとめた代謝マップがよく知られているが、それぞれの化学反応にはそれぞれの酵素が関わっており、生体システムの複雑さを垣間見ることができる。

一方「薬物代謝」は、生化学で言うところの代謝とはまた少し異なる。薬物代謝とは、薬物や毒物などの生体外物質（異物）の代謝反応であり、薬物の親水性を高めることにより、体外に排出しやすくなることである。したがって、生合成系と異なり、無数に存在する多種多様な異物に対応しなければならない。そのため、薬物代謝に働く酵素の特徴として、基質特異性が低いことがある。また、ひとつの基質からひとつずつ代謝物が生成するのではなく、他種類の代謝物に変換される。このあたりが、薬物代謝酵素が生合成系の酵素に比べて制御されていないとされるゆえんである。薬物代謝酵素のその他の特徴としては、一般に多くのアイソザイムが存在する、異物などにより誘導さ

Correspondence to Shigeo Nakamura, Department of Chemistry, Nippon Medical School, 2-297-2 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan
E-mail: shigeo-nakamura@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

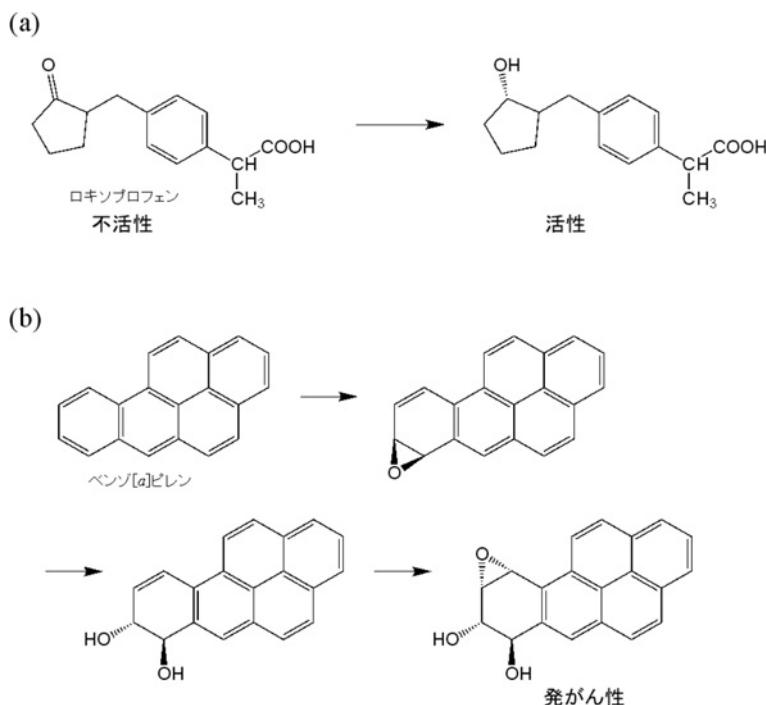


Fig. 1 代謝により生物活性が変化する例

れる、といったことなどもあげられる。

薬物代謝は薬の効き方に大きくかかわっている。経口投与の場合、薬は胃や腸で吸収され、血流に乗ることにより、必要な場所に運ばれる。つまり、血中濃度が薬の効き方を左右するのであり、薬の血中濃度が有効濃度に保たれている間だけ、薬は身体に作用を及ぼす。しかし、血中濃度が有効濃度より低くなれば薬は作用しないし、逆に高くなれば、副作用を生じてしまう。例えば、ある種の薬物代謝酵素に変異を有している人がいて、この酵素がある薬の分解にかかわっているとすると、その人は通常の人よりその薬の効きが強くなる。なぜなら、通常の人なら酵素によりどんどん分解されていくはずの薬が体内にずっととどまるために、血中濃度が高くなってしまうからである。この現象は、薬の効き方の個人差に大きくかかわっており、場合によっては薬の副作用により大きな障害をもたらすこともある。

カルシウム拮抗薬（血圧を下げる薬）などの副作用がグレープフルーツジュースによって増強されることが知られているが、これにも薬物代謝酵素が関係している。これはグレープフルーツに含まれる成分が、カルシウム拮抗薬を代謝する酵素を阻害することによる。

薬によっては、代謝されることによって活性になるものもある。最近、医療用医薬品から市販薬に切り替えとなった、解熱鎮痛薬のロキソニン（一般名はロキ

ソプロフェン）がその例である。ロキソプロフェン自体には解熱鎮痛効果はないが、酵素によって Fig. 1(a) に示すような化学変化をすることによりはじめて解熱鎮痛効果を発揮する。一般に解熱鎮痛薬の多くには副作用として胃粘膜の刺激があるが、ロキソプロフェンは吸収されてから活性物質に変わるために胃腸への障害は少ないとされる。

一方、代謝されることによって、生体障害がもたらされることもある。ベンゾピレンは発がん性物質として知られているが、その発がんには薬物代謝酵素がかかわっている。Fig. 1 (b) に示すような反応により生じた化合物がDNAと結合することにより、発がんを引き起こすのである。これは、薬物代謝酵素が異物を水溶性に変えて体外に排出しようとすることがかえって仇となってしまう例である。

2. 薬物代謝に関わる酵素

薬物代謝を司る酵素は主に肝臓に存在する。肝臓は薬物代謝のみならず、ありとあらゆる代謝にかかわっており、日夜さまざまな酵素がさまざまな化学反応を行っている。肝臓が「人体の化学工場」とよばれるのはそのためである。

薬物代謝とは薬物を親水性にして排出しやすくする化学反応であるが、第I相反応と第II相反応に大きく分けられる。第I相反応は、脂溶性の薬物の水溶性

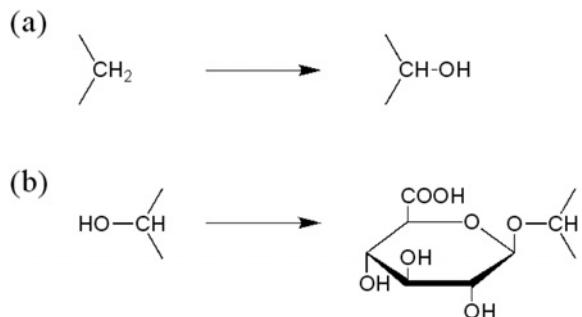


Fig. 2 薬物代謝における第I相反応 (a) と第II相反応 (b)

を高める反応で、Fig. 2 (a) に示すように水酸基を導入するような反応が代表的である。第I相反応によって代謝されても、代謝物の分子量はもとの薬物からさほど変化しないことが多い。第I相反応にかかる酵素としては、シトクロムP450、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素、モノアミンオキシダーゼ、NAD(P)H:キノン酸化還元酵素1(DT-ジアホラーゼ)、NADPH-P450還元酵素、アルデヒド還元酵素、ケトン還元酵素、エステラーゼ、エポキシドヒドロラーゼ、β-グルクロニダーゼ、スルファターゼ、システイニルグリシナーゼ、γ-グルタミン酸転移酵素などがあげられる。

第II相反応は、分子中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基などに対して、糖、硫酸、アミノ酸などの生体成分を結合させる反応(抱合反応)である(Fig. 2 (b))。第II相反応では、第I相反応と異なり分子量はかなり増大するが、そのかわり水溶性も大いに高まる。薬物自体に直接、第II相反応が起こる場合もあれば、第I相反応により代謝され導入された水酸基に対して第II相反応が起こる場合もある。第II相反応にかかる酵素としては、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素、グルタチオンS-転移酵素、N-アセチル転移酵素、グリシン抱合酵素、メチル化酵素、グルコース転移酵素、ロダネーゼなどがあげられる。

3. シトクロムP450

3.1. シトクロムP450とは

第I相反応を行う薬物代謝酵素の中で中心的な役割を有しているのが、シトクロムP450である。1964年に大阪大学の佐藤らにより発見され、命名された¹。活性部位にヘム鉄をもっており、この鉄をII価の還元型にしたものに一酸化炭素を配位させると、通常のヘムタンパク質(ヘモグロビンなど)とは異なる450

nmの吸収極大を示すことから、この名が付けられた。シトクロムP450は主に肝臓のミクロソームに存在し、薬物代謝や解毒に働く酵素である。薬物代謝以外にも、ステロイド生合成や、植物の花の色素生合成などにかかわるシトクロムP450も知られているが、本稿では薬物代謝にかかわるものにとどめる。

シトクロムP450には数多くの分子種が存在しており、それぞれに基質特異性が異なっている。ヒトの場合、主な分子種だけでも、CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP1B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5などが知られている。これら多くの分子種が用意されていることにより、多様な化学構造をもった薬物が体内に入ってきても、対応できるようになっている。ちなみにグレープフルーツ果汁により阻害されるのはCYP3A4という分子種である。

3.2. シトクロムP450の化学反応

シトクロムP450はモノオキシゲナーゼ(一原子酸素添加酵素)に分類され、酸素分子(O₂)を使って、基質に酸素原子(O)を導入する反応を行う。例えば、Fig. 2 (a)で示した反応では、反応の前と後を比べると、反応後にO原子が一つ増えている。シトクロムP450は、Fig. 3に示すようなさまざまな反応を触媒するが、いずれも反応後には水溶性が高まっている。シトクロムP450の行うこれらの反応は、実は化学の立場から見てもきわめて興味深い。例えば、ベンゼンをフェノールにする反応を一段階で効率よく行うこととは、現代の化学においても非常に困難である。生体はそのような反応をいつも簡単にしているのである。

ある化学構造をもった薬物が、シトクロムP450によってどのような代謝反応を受けるか予測することは可能であろうか。シトクロムP450の反応機構を理解した上で、化合物の各原子の電子密度や立体障害などを考えれば、ある程度は予測可能である。例えば、Fig. 4に示す統合失調症治療薬のクロルプロマジンの化学構造をながめてみると、芳香環の水酸化、S原子の酸化、N-脱アルキル化反応が起こることが推測できる。さらに電子密度の高い場所が酸化されるため、芳香環の中でもFig. 4に示す場所が水酸化されると予測できる。また、N-脱アルキル化もいくつかの場所で起こりうるが、最も立体障害の少ない場所でのN-脱アルキル化が起こるであろう。実際にヒトにおいて、これらの代謝物が見つかっている²。これらの代謝物のデータは新薬の申請において必要であり、製

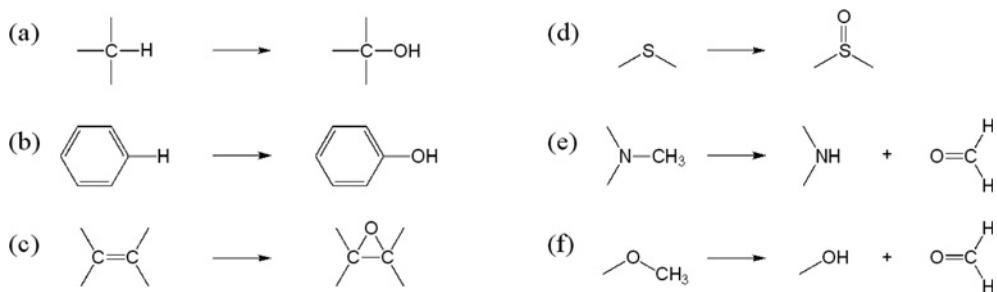


Fig. 3 シトクロム P450 が触媒する化学反応

(a) アルカンの水酸化, (b) 芳香族化合物の水酸化, (c) アルケンのエポキシ化, (d) スルフィドの酸化, (e) アミンの N-脱アルキル化, (f) エーテルの O-脱アルキル化



Fig. 4 シトクロム P450 によるクロルプロマジンの代謝反応が起こると予想される部位

薬企業は臨床試験において、主要な代謝物とその薬理活性や毒性について検討しておかなければならぬ。代謝物の予測は、医薬品の開発においてもますます重要なとなるであろう。

3.3. フェノール類の新規代謝反応

フェノール類のシトクロム P450 による代謝反応としては、芳香環が水酸化されることが従来から知られている。近年、シトクロム P450 によるフェノール類の新しい代謝反応が見つかった³。Fig. 5 に示すような反応で、置換基の付け根を意味する *ipso* 位で起こる反応であることから、*ipso* 位代謝反応と呼ばれている。パラ位の置換基がメチル基やフェニル基などの場合には、*ipso* 付加により生成したキノール型生成物で反応が停止するため、ここまで反応を *ipso* 付加反応という。その他の置換基の場合には、置換基が脱離してベンゾキノンやヒドロキノンが生成する。ここまで反応が進行する場合を *ipso* 置換反応という。

フェノール構造を有する薬物や生理活性物質は数多くあるが、それらの *ipso* 位代謝反応については調べられていない。そのため、*ipso* 位代謝反応による代謝物の生物活性や毒性についてもほとんど知られていない。エストロゲン類はフェノール構造を有する女性ホ

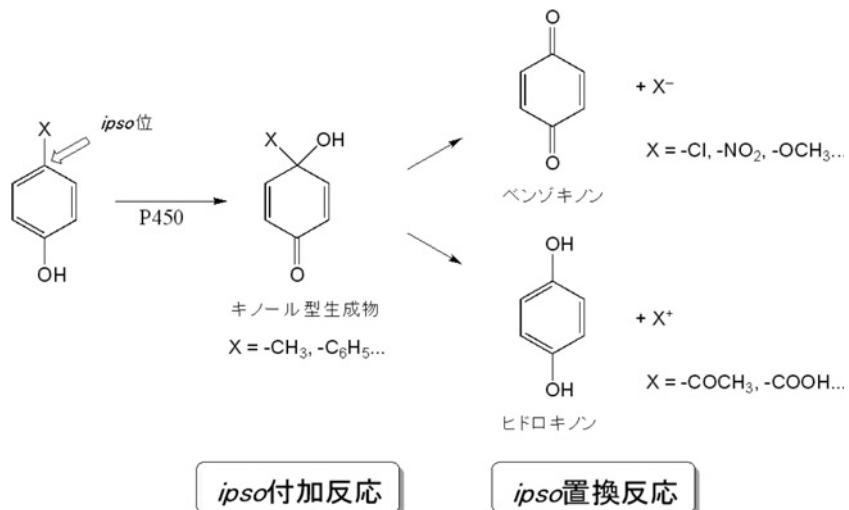
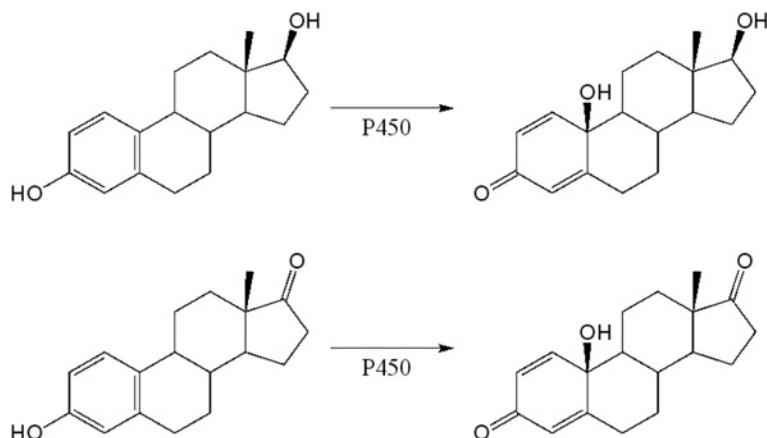
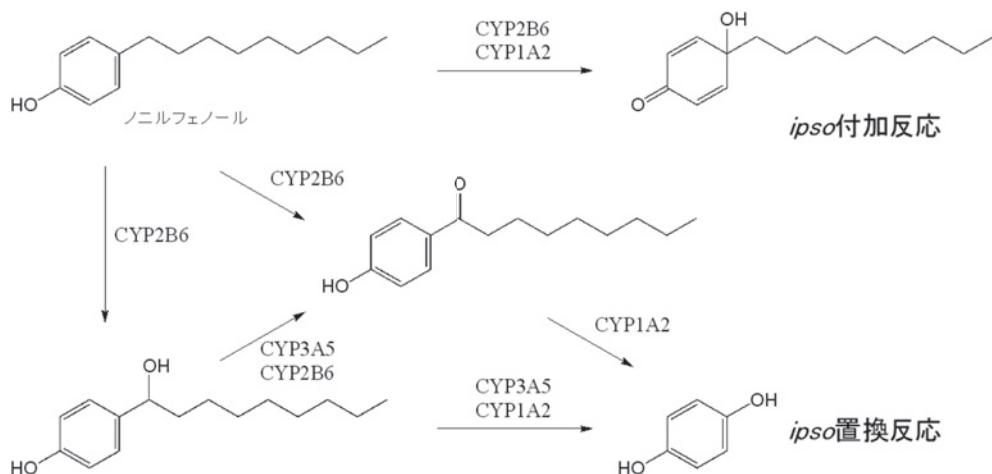
ルモンであるため、*ipso* 位代謝反応を受けることが予想された。シトクロム P450 によるエストラジオールやエストロンの *ipso* 位代謝反応を調べたところ、Fig. 6 に示すような *ipso* 付加体が新規代謝物として見つかった⁴。これらの新規代謝物のエストロゲン活性は大幅に減弱していることが明らかとなった。

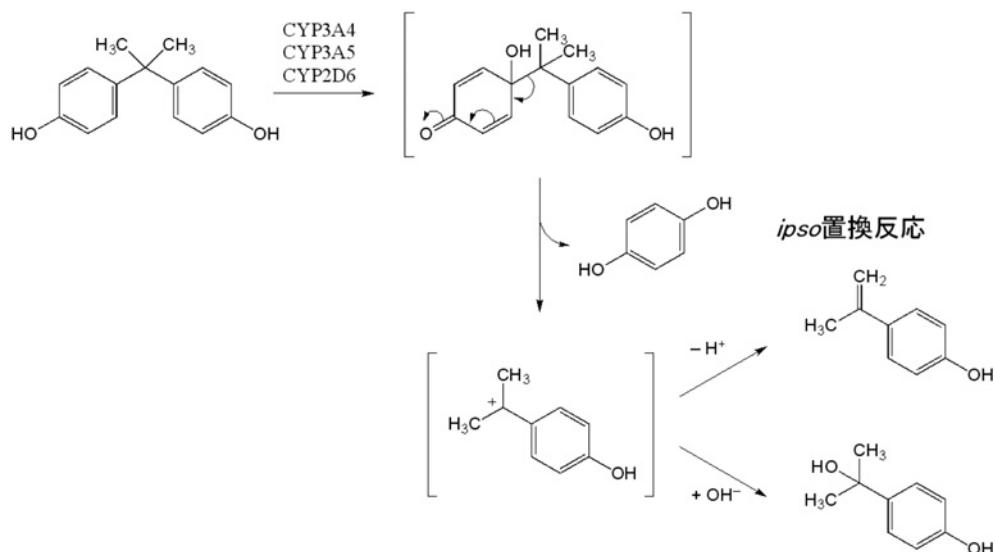
3.4. 内分泌搅乱物質の *ipso* 位代謝反応

通称「環境ホルモン」ともよばれる内分泌搅乱物質は、生殖系、神経系などに重大な障害を与えることが懸念されており、大きな社会問題のひとつとなっている。特にエストロゲン様作用を有する化学物質がよく知られているが、それらの多くはパラ位置換フェノール構造を有している。界面活性剤原料、プラスチック製品の安定剤、酸化防止剤など幅広く用いられている化学物質であるノニルフェノールもそのひとつである。ノニルフェノールは、雌ニジマスの雄化現象、雌ラットにおける子宮内膜の増殖、未成熟雄ラットの生殖器発育不全などの内分泌搅乱作用が疑われている。

ノニルフェノールの *ipso* 位代謝反応を検討したところ、予想通り *ipso* 付加反応が進行することが明らかとなった⁵。また、従来のシトクロム P450 代謝反応であるベンジル位の酸化を経て、*ipso* 置換反応が進行することも明らかとなった。これらの反応にかかわる P450 分子種についても検討されている (Fig. 7)。新たに見つかったこれらの代謝物のエストロゲン活性は、ノニルフェノールと同等か大幅に低下していた。したがって、ノニルフェノールの *ipso* 位代謝反応は、生体内では解毒機構として働いていると言える。

ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料である、ビスフェノール A もエストロゲン様作用が疑われている化学物質である。2008 年に厚生労働省は、成人への影響は現時点では確認できないものの、ビスフェノール A の摂取をできるだけ減らすことが適当であ

Fig. 5 シトクロム P450 によるフェノール類の *ipso* 位代謝反応Fig. 6 シトクロム P450 によるエストロゲン類の *ipso* 付加反応Fig. 7 ノニルフェノールの *ipso* 位代謝反応とそれぞれの反応に主にかかわる P450 分子種

Fig. 8 ビスフェノール A の *ipso* 位代謝反応と主にかかわる P450 分子種

ると報道発表している⁶。ビスフェノール A もパラ置換フェノール構造を有するため、*ipso* 位代謝反応を受けることが予想される。しかし、予想した *ipso* 付加反応は見られず、予想外の *ipso* 置換反応のみが進行した⁷。これは、*ipso* 付加体が立体的に混み合っているため、もしくは周囲の置換基からの電子の押し出しによるために、*ipso* 付加反応で停止せず、*ipso* 置換反応にまで進んだものと考えられる (Fig. 8)。この反応にも P450 分子種特異性が見られた。また、新たに見つかった代謝物のエストロゲン活性を調べたところ、ビスフェノール A を上回る活性を示すものが見つかった。ビスフェノール A の *ipso* 位代謝反応が生体内でどの程度寄与しているかにもよるが、*ipso* 位代謝反応がビスフェノール A のエストロゲン様作用発現に影響を与えている可能性がある。

4. まとめ

本稿では、薬物代謝反応の概要とその意義について概説した。シトクロム P450 は薬物代謝の中心的な役割を果たしている酵素である。シトクロム P450 の触媒する反応はまさに化学反応であり、薬物の化学構造を見ればどのような代謝反応が進行するか予想することができる。そのような観点から、フェノール構造を有する内分泌搅乱物質の新しい代謝反応が明らかとされた。代謝を受けることにより生物活性が変化すること

とはしばしばあるため、新規代謝反応および新規代謝物を見出すことは、医薬品の開発のみならず、毒性学的な見地からしても重要であると言える。

文 献

- Omura T, Sato R: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes: I. Evidence for its hemoprotein nature. J Biol Chem 1964; 239: 2370–2378.
- 田辺三菱製薬株式会社『インタビューフォーム コントミニ[®]糖衣錠』2012年3月改訂(第11版).
- Ohe T, Mashino T, Hirobe M: Novel metabolic pathway of arylethers by cytochrome P450: cleavage of the oxygen-aromatic ring bond accompanying *ipso*-substitution by the oxygen atom of the active species in cytochrome P450 models and cytochrome P450. Arch Biochem Biophys 1994; 310: 402–409.
- Ohe T, Hirobe M, Mashino T: Novel metabolic pathway of estrone and 17 β -estradiol catalyzed by cytochrome P-450. Drug Metab Dispos 2000; 28: 110–112.
- Tezuka Y, Takahashi K, Suzuki T, et al: Novel Metabolic Pathways of *p*-n-Nonylphenol Catalyzed by Cytochrome P450 and Estrogen Receptor Binding Activity of New Metabolites. J Health Sci 2007; 53: 552–561.
- <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/07/h0708-2.html>.
- Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, et al: *Ipso* substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. Toxicol Lett 2011; 203: 53–62.

(受付：2012年10月31日)

(受理：2012年12月13日)