

Jpn. J. Hosp. Pharm.
 特 別 寄 稿
 15 (2) 77~87 (1989)

霊長類のシトクロム P-450 をめぐる話題

金久保好男^{*1}, 北田光一^{*2}, 大森 栄^{*3}

千葉大学医学部附属病院薬剤部^{*1}

北海道大学薬学部分析化学教室^{*2}

千葉大学薬学部病院薬学研究室^{*3}

Topics of Cytochrome P-450 in Primates

YOSHIO KANAKUBO^{*1}, MITSUKAZU KITADA^{*2}, SHIGERU OHMORI^{*3}

Hospital Pharmacy, School of Medicine, Chiba University^{*1}

Division of Analytical Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical
 Sciences, Hokkaido University^{*2}

Laboratory of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical
 Sciences, Chiba University^{*3}

(Received January 27, 1989)

We have mainly performed enzymological comparative study for cytochrome P-450 (P-450) in primate liver microsomes. In this review, we describe recent interesting topics for primate P-450. Comparative study for non-human primate P-450 of liver microsomes started by our report of purification of carb-eating monkey liver P-450. The purified P-450 had relatively lower catalytic activities for exogenous compounds. The cytochrome could hydroxylate testosterone, endogenous substrate, at 6 β position. Studies for human liver P-450 were performed from the early years by numerous numbers of investigators. First study of purification of human liver P-450 was reported at 1979. At present, nearly 10 species of P-450 were purified and their functions and structures were revealed. We have purified fetal P-450 (P-450HFLa) and provided its physiological function. P-450HFLa is the 16 α -hydroxylase of dehydroepiandrosterone 3-sulfate. Recently, it was reported that one of the reason of individual differences in human liver drug metabolism was due to lack of specific form of P-450 isozymes (genetic polymorphism). In the future, we would like to further clarify the functions of human and non-human primates P-450 isozymes and to establish the correspondence between many rodents and primates P-450s and analyze P-450 isozyme pattern of human liver and utilize for selection of drug and determination of dosage in clinical pharmacology.

Keywords—cytochrome P-450; human; primates; drug metabolism; genetic polymorphism

はじめに

医薬品の適正服用をはかり有効性・安全性を高めるこ

^{*1} 千葉市亥鼻1-8-1; 1-8-1, Inohana, Chiba-shi, 280 Japan

^{*2} 札幌市北区北12条西6丁目; Kita 12-jyo, Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo-shi, 060 Japan

^{*3} 千葉市弥生町 1-33; 1-33, Yayoi-cho, Chiba-shi, 260 Japan

とは病院薬学における研究課題の一つと考えられる。

薬物の代謝は、動物種間で同じではなく代謝の速度及び経路が異なることが知られており、これは動物における結果が必ずしもヒトにあてはまるものではないことを示していることになる。

著者らは、上記の有効性・安全性の追究を目的として薬物代謝の問題を取り上げ、特に代謝の第一相の酸化反応にあずかるシトクロム P-450 の酵素学的比較検討を行

ってきたが、今回、これまでに得られた結果並びに今後の展望について述べさせていただくことにする。

1. ヒト以外の霊長類のシトクロムP-450

霊長類を用いての薬物代謝に関する初期の研究は、1930年代に遡ることができる。Powerにより、チンパンジーにフェニル酢酸を投与したとき、尿中にグルタミン酸抱合体として代謝物が確認されたと報告されたのは1936年のことである¹⁾。この研究はまた、霊長類と非霊長類における薬物代謝の違いを示した貴重な報告であり、この違いは1972年にJamesら²⁾によって確かめられた。この初期における霊長類の薬物代謝に関する研究は、1960年代になり、霊長類を用いての薬理、毒性の研

究が活発になるまで、全くといってよいほど注目されることはなかった。シトクロムP-450の薬物代謝酵素としての重要性が明確になった1960年代半ばになって初めて、ヒトとほぼ同時期にヒト以外の霊長類のシトクロムP-450の研究が開始されたといっても過言ではない。

現在までに用いられている霊長類をFig.1に示した。霊長類は、約7,000万年前にその他の哺乳類から分化し、大きく原猿類、真猿類の2つに分かれる。その中でもヒトが属する真猿類が研究には多く用いられ、旧世界ザルといわれるオナガザル科のアカゲザル、カニクイザルが繁用されている。その系統的な比較研究はLitterstらのグループによってなされた³⁾。彼らは、3種類の雌雄のサルを用いその代謝能をゲシ類であるラットのそ

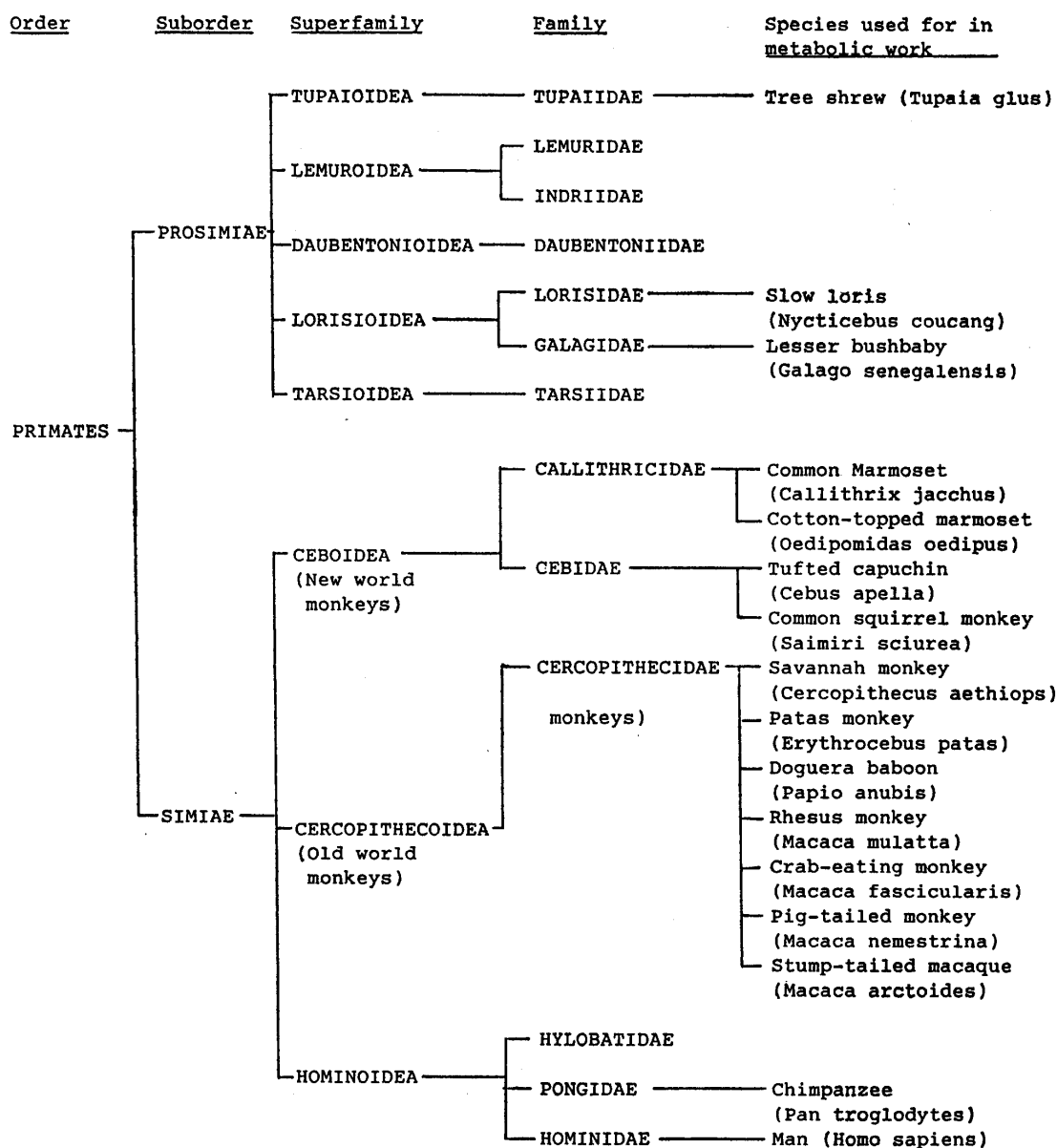


Fig. 1. The Primates Used in Drug Metabolism Research

Table 1. Typical Parameters of Microsomal NADPH-dependent Mixed-function Oxidation from Livers of Several Species³⁾

Species	Sex	Protein ^a	Cytochrome P-450 ^b	NADPH-cytochrome c Reductase ^c	N-Demethylase ^c		Hydroxylase ^c	
					Ethylmorphine	Aminopyrine	Aniline	Biphenyl
Rhesus monkey	M	18.1 ± 1.4	0.116 ± 0.006	192 ± 36	7.38 ± 1.32	9.22 ± 1.20	0.71 ± 0.27	0.65 ± 0.17
	F	19.6 ± 2.0	0.119 ± 0.013	182 ± 42	7.18 ± 1.61	9.93 ± 1.58	0.59 ± 0.21	0.61 ± 0.19
Squirrel monkey	M	17.6 ± 0.8	0.044 ± 0.004	81 ± 17	4.58 ± 1.08	3.88 ± 0.72	0.31 ± 0.09	0.31 ± 0.08
	F	19.0 ± 1.7	0.039 ± 0.005	76 ± 19	4.41 ± 1.58	3.30 ± 0.70	0.26 ± 0.07	0.31 ± 0.11
Tupaia	M	19.5 ± 2.6	0.053 ± 0.005	146 ± 32	6.73 ± 2.11	5.40 ± 1.06	0.19 ± 0.05	1.13 ± 0.25 ^d
	F	18.2 ± 3.0	0.060 ± 0.009	146 ± 37	6.68 ± 1.85	6.28 ± 0.67	0.24 ± 0.05	1.79 ± 0.25
Pig	M	15.8 ± 3.3	0.086 ± 0.006	217 ± 45	6.71 ± 2.40	6.50 ± 1.53	0.32 ± 0.10	1.01 ± 0.20
	F	16.7 ± 3.1	0.091 ± 0.016	240 ± 50	6.65 ± 1.21	6.86 ± 0.83	0.51 ± 0.23	1.13 ± 0.19
Rat	M	19.1 ± 1.6	0.097 ± 0.010	228 ± 44	8.58 ± 2.16 ^d	7.07 ± 1.77 ^d	0.43 ± 0.11	0.70 ± 0.22
	F	18.2 ± 3.1	0.084 ± 0.015	217 ± 29	2.62 ± 0.79	4.54 ± 1.29	0.35 ± 0.15	0.60 ± 0.17

^amg of microsomal protein per gm of liver^b $\Delta A_{450-490}$ per mg of protein^cnmol of product formed per mg of protein per min^dP ≤ 0.05 (female vs. male)Table 2. Summary of Species Variations in the Metabolism of Amphetamines⁴⁾

Species	Number of compounds	Relative extent of pathway			
		Aromatic hydroxylation	N-Dealkylation	Deamination	Excreted unchanged
Rat	11	++++	+++	+	++
Guinea pig	6	0	++	++++	++
Rabbit	8	+	++	++++	+
Marmoset	4	+	—	+	++++
Rhesus monkey	4	+++	—	+++	++
Man	13	++	+	+++	+++

+ to ++++ is an arbitrary quantitation (0 is absent, — is no data)

れと比較し、シトクロム P-450 の触媒する薬物代謝能が霊長類とゲシ類では異なっていること、霊長類間でも種差が認められることを報告した (Table 1)。

また、Table 2 に示したように、ヒトも加えてアンフェタミンの代謝を比較すると、ヒトでは芳香環の水酸化反応と脱アミノ反応が主代謝経路であるのに対して、ラット、モルモットでは脱アルキル反応が加わり、モルモットにおいては水酸化反応は認められず、大きく異なっている。それに比べ、アカゲザルではヒトのそれに近く、一般的にヒトにおける代謝能に類似している動物としてヒト以外の霊長類が示されてきた。

このように現象的にヒトとヒト以外の霊長類の薬物代謝能の類似性が認められてはいたものの、1974年にシトクロム P-450 の精製が可能になってからも、サル、シトクロム P-450 に関する酵素的な研究は極めて乏しいものであった。Ohmori らは、1984年に薬物未処理カンクイザルよりシトクロム P-450 の精製を報告した⁵⁾。精製シトクロム P-450 は、アミノピリン、ベンズフェタミン、7-エトキシクマリン等の代謝能は低いものであった (Table 3)。

シトクロム P-450 の分子多様性についてもまた、改良を加えた精製法により、4種のシトクロム P-450 (P-

Table 3. Catalytic Activities of Purified Monkey P-450⁶⁾

		Monkey P-450	PB P-450	MC P-448 ₁	MC P-448 ₂
Benzphetamine N-demethylation	a)	1.05	36.47	10.99	12.84
Ethylmorphine N-demethylation	a)	1.68	9.38	0.68	3.40
Aminopyrine N-demethylation	a)	2.10	6.18	24.39	17.93
Aniline p-hydroxylation	b)	0.54	1.13	11.08	1.32
7-Ethoxycoumarin o-deethylation	c)	0.81	8.34	3.46	133.10

a) n mole formaldehyde/n mole P-450/min

b) n mole p-aminophenol/n mole P-450/min

c) n mole 7-hydroxycoumarin/n mole P-450/min

450 I-a, P-450 I-b, P-450 I-c, P-450 I-d) を精製したことにより確定的なものとし、その酵素学的性質を示した⁶⁾。また、さきに報告したカニクイザルシトクロム P-450 は P-450 I-c に対応するものであった。これらのシトクロム P-450 のなかで P-450 I-c は、カニクイザル肝シトクロム P-450 中の主たる分子種であること、生理活性物質であるテストステロンの 6 β 位を水酸化する酵素であることが明らかとなっている⁷⁾。

著者らは、実験動物とヒトとの薬物代謝能の違いをシトクロム P-450 の分子レベルで明確にすることを目的として、まずカニクイザルシトクロム P-450 である P-450 I-c と実験動物のシトクロム P-450 との対応、ヒトのシトクロム P-450 との対応について今後研究を進展させていくことを考えている。これからのシトクロム P-450 に関する研究課題の一つとしては、現在まで行われてきた酵素学的な研究成果の蓄積を基にして、臨床的にみられるシトクロム P-450 分子種組成の違いによる薬効・副作用発現の個体差を、いかに解明していくかということにあると考える。

2. ヒト肝シトクロム P-450

シトクロム P-450 は、その異物・薬物の代謝に関与するという機能上の特性から、常にヒトの場合を研究の目的とされていた酵素の一つである。ヒトにおける薬物代謝に関する研究は *in vivo* の血中濃度レベルでの数多くの研究があり、その蓄積が現在のヒトのシトクロム P-450 の研究の根幹となっているものである。また医薬品の処方上、体内での薬物濃度の推移は一つの指標であり、薬物動態だけを取り上げてみても、重要な学問分野

と考えられる。ヒトシトクロム P-450 についてもその酵素学的検討は、シトクロム P-450 が発見されて数年後からマイクロゾームを用いて開始されている。しかしながら、ヒトにおいては試料の調製について問題点が多く、実験動物と比較して、シトクロム P-450 はもちろん、薬物を代謝する酵素に影響を与えると考えられる生理的状态、病態、栄養状態、薬物の摂取等の要素の個人個人による違いが甚しいのが明確な知見を与える障害となっていた。臨床的にはこのように様々な背景を持った患者に対して薬物を選択し服用させなければならないことから、個々の代謝能に応じた薬物投与設計を考えることは临床上極めて重要である。したがって、ヒトの薬物代謝能の個人差を適切に判断することは、困難ではあるが解明しなければならない点であろう。

そのためにもまず狭義の薬物代謝酵素といわれているシトクロム P-450 を明確に調べることが必要となってくるのであるが、ヒトのシトクロム P-450 の一種が明らかにされたのは 1979 年であった⁸⁾。1983 年には Wang ら⁹⁾ がヒト肝マイクロゾームから 6 種のシトクロム P-450 を精製した。特にその中の 3 種は同一試料からのものであり、加えてそれらの薬物代謝能 (Table 4)、免疫学的性質の違いを明確に示しヒトでのシトクロム P-450 の分子多様性を決定した。

これらの研究を発端にして、ヒトシトクロム P-450 の研究は飛躍的に発展したのである。ヒトは実験動物と比較し妊娠期間が長く、妊娠時における胎児の異物代謝は、胎盤通過性の薬物が多く存在することを考えた場合、胎児自身での薬物代謝能が重要になってくる。ヒト胎児の薬物代謝能は Yaffe ら¹⁰⁾ により、実験動物胎仔

Table 4. Metabolism of Various Compounds by Human Liver Microsomes and Purified P-450s⁹⁾

Substrate	Rate						Human liver microsomes [n mol of product min ⁻¹ (n mol of P-450) ⁻¹]			
	Purified P-450 ^a [n mol of product min ⁻¹ (n mol of P-450) ⁻¹]									
	P-450 ₂	P-450 ₃	P-450 ₄	P-450 ₅	P-450 ₇	P-450 ₈	21S	25	26	27
d-benzphetamine	0.3	11	33	3.2	33	9.1	10	11	12	12
benzo[<i>a</i>]pyrene	0.09	0.75	0.24	0.19	0.41	0.17	0.25	0.21	0.23	0.67
acetanilide	0.09	0.50	0.03	0.005	0.01	0.005	0.35	0.28	0.61	0.29
trichloroethylene	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	2.2	0.41	0.56	0.43
7-ethoxycoumarin	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.43	0.61	1.04	0.40
debrisoquine	<0.005	<0.005	<0.005	0.038	<0.005	<0.005	0.063	0.22	0.33	0.052
1-naphthylamine ^b										
N-hydroxy	<0.05	c	<0.05			<0.05	<0.04	<0.02	<0.04	<0.03
2-hydroxy	<0.05		0.16			0.13	0.51	0.65	0.67	0.28
4-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	0.14	0.39	0.28	0.05
2-naphthylamine ^c										
N-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	<0.04	0.05	0.12	0.14
1-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	<0.04	0.22	0.29	0.18
3-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	<0.04	0.05	0.05	0.07
6-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	0.14	0.10	0.09	0.04
2-aminofluorene										
N-hydroxy	<0.05		<0.05			<0.05	<0.04	0.28	0.56	0.11

^aFor reference, P-450₂ was purified from patient 21S, P-450₃ was purified from patient 27, P-450₈ was purified from patient 26, and P-450₄, P-450₅, and P-450₇ were purified from patient 25. ^bThe lower limits of detection vary in the microsomal assays because a fixed amount of protein was used in all assays.

^cA blank space indicates that a determination was not made.

Table 5. Rates of ω -Oxidation of Laurate and Hydroxylation of Testosterone in Fresh Human Liver Microsomes¹⁰⁾

Gestational age (weeks)	Laurate ω -hydroxylated n moles/min/mg protein	Testosterone hydroxylated n moles/min/mg protein
15	0.47	2.21
17	0.11	N.I.
17	0.22	1.37
17	0.79	1.23
22	0.18	N.I.

N.I. = not investigated

に比較してかなり高いことが明らかにされてから着目されるようになった (Table 5).

Kitada ら¹¹⁾ は、ヒト胎児におけるその発育過程のシトクロム P-450 の発現に着目して、ヒト胎児型シトクロム P-450 を精製し、その触媒能を調べ異物代謝能が比較的 low、生体内物質の酸化反応に関与している可能性を示した (Table 6)。また、ヒト胎児シトクロム P-450

(P-450HFLa) は胎児においてはその存在割合は高く、成人では数%に過ぎないことを示し胎児型シトクロム P-450 の存在を明らかにした (Table 7)。P-450HFLa の機能として、まず胎児肝においてテストステロン 6 β 水酸化を触媒することを示した (Fig. 2)。また妊娠時にはステロイドサルフェートが他のステロイドホルモンの重要な前駆体であり、デヒドロエピアンドロステロン 16 α 水酸化活性は胎児肝で高いことから、デヒドロエピアンドロステロンサルフェートの 16 α 水酸化に P-450HFLa が関与している可能性について検討し、ヒト胎児肝では P-450HFLa が本反応に関与していることを明らかにした (Table 8)。さらに P-450HFLa に対応する実験動物、ならびに成人肝シトクロム P-450 を検索し報告している。

現在では、ヒトのシトクロム P-450 に関しては他の動物のシトクロム P-450 とほぼ同じレベルに到達したといっても過言ではない。また報告されている 10 種近いシトクロム P-450 の遺伝子レベルまでも明らかになっており、Table 9 に示したように遺伝子構造ならびに染色体まで同定されてきている¹⁴⁾。

ここで見ると、ヒト肝のシトクロム P-450 遺伝子は多

Table 6. Drug-Metabolizing Activities of P-450HFLa Purified from Human Fetal Livers¹¹⁾

Substrate	Concentration (mM)	Activity (n mol product / n mol P-450 ⁻¹ min ⁻¹)
Benzphetamine	1	1.6
Aminopyrine	5	1.4
Ethylmorphine	5	4.5
N,N-Dimethylaniline	5	2.8
N-Methylaniline	5	10.1
N,N-Dimethylnitrosamine	1	2.8
	100	3.2
p-Nitroanisole	5	0.4
7-Ethoxycoumarin	1	0.1
Aniline	2	0.39
	20	0.63

Table 7. Quantitation of Fetal and Adult Liver Cytochrome P-450 Reacting with Antisera Raised to Purified P-450HFLa¹¹⁾

Samples	Specific content ^a		
	Total cyt. P-450	P-450HFLa	P-450HFLa
	+ P-420 ^b	P-450HFLa ^c	×100/total cyt. P-450 + P-420
Fetus			
1	0.16	0.08	50
2	0.11	0.04	36
3	0.09	0.04	44
Adult			
1	0.45	ND ^d	—
2	0.38	0.02	2
3	0.19	ND ^d	—
4	0.59	0.03	5
5	0.55	0.02	4
6	0.40	<0.01 ^e	<3
7	0.65	0.03	5
8	0.62	0.02	3
9	0.52	<0.01 ^e	<2
10	0.41	ND ^d	—

Note: Electrophoresis was carried out with 10-15 μ g of fetal liver homogenate protein, 30-40 μ g of adult liver microsomal protein, or 0.4-2.5 p mol purified P-450HFLa per well. Data are presented as means of two to three determinations.

^aNanomoles per milligram of protein

^bSpectral specific content

^cImmunologically determined specific content

^dAny bands stained were not detected

^eFaint stained bands were observed

Table 8. Inhibition of Anti-P-450HFLa IgG of DHEA-sulfate 16 α -hydroxylase in Human Fetal Livers¹³⁾

Sample	IgG	DHEA-sulfate 16 α -hydroxylation	Control
	μ g/mg	nmol/min/g liver	%
1	0	9.03	100
	50	3.16	35
	100	2.08	23
	250	0.06	7
2	0	14.40	100
	25	5.33	37
	50	2.45	17
	100	0.03	2
3	0	11.00	100
	50	9.46	86
	100	1.54	14
	250	1.43	13

くの実験動物のシトクロム P-450 から分類された遺伝子ファミリーのほとんどに含まれており、遺伝子レベルでの類似性が示されている。しかしながら、フェノバルビタールで誘導されるシトクロム P-450 が分類されている P-450 IIB サブファミリーに対応しているヒトシトクロム P-450 は、現在までのところ確認されていない。このように、ヒト肝シトクロム P-450 についても多くの酵素的性質が明確なものとなってきた現在、医薬品を扱う立場からもシトクロム P-450 の有する薬物代謝酵素としての機能の面からの研究がさらに望まれる。

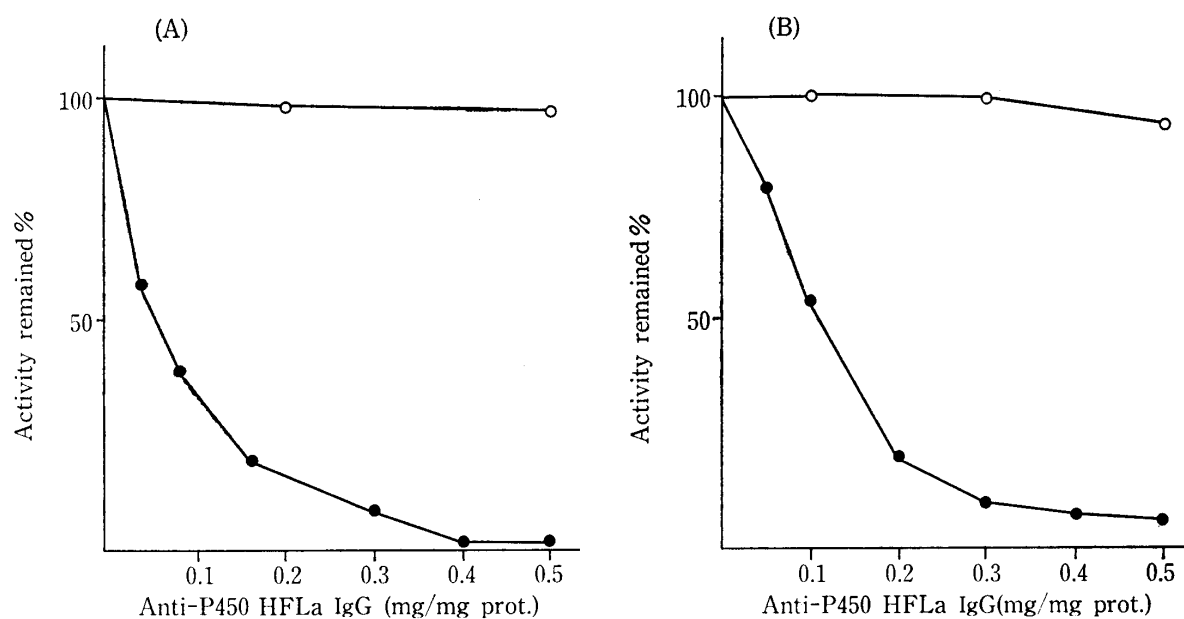


Fig. 2. Effects of Anti-P-450HFLa IgG on Testosterone 6 β -Hydroxylase Activities in Human Fetal and Adult Livers¹²⁾

Testosterone 6 β -hydroxylase activity was assayed after preincubation with preimmun-IgG (○) or anti-P-450HFLa IgG (●) for 10 min at 37°C. The specific contents of P-450HFLa in fetal and adult livers were 0.062 nmole/mg protein and 0.068 nmole/mg protein, respectively. (A) Testosterone 6 β -hydroxylase activity in the absence of antibodies was 0.14 nmole/min/mg protein in fetal liver, (B) Testosterone 6 β -hydroxylase activity in the absence of antibodies was 1.25 nmole/min/mg protein in adult liver.

3. シトクロム P-450の遺伝的多型性

ヒトにおける薬物酸化反応に個体差が存在することは古くから知られていた現象である。初期の遺伝的な背景を持った報告としては、Kuttらのジフェニルヒダントインのp-水酸化能の低い家系が存在することの報告がある¹⁵⁾。しかしながら、Kuttらの報告やその他の初期の報告では、Mendelの法則に従っているか否かといった点についての検討はなされずにいた。抗高血圧薬であるデブリソキンの代謝が、遺伝的な要因に依って異なっていることが示されるきっかけとなったのは臨床薬理学的研究によるものである。デブリソキン投与後、ひどい起立性低血圧症を示したヒトの尿中代謝物を調べたところ、通常、ヒトで認められる4位の水酸化体が認められず、未変化体が殆どであった。

この現象がきっかけとなり薬物代謝の遺伝的多型性 (genetic polymorphism) の研究がなされ、Mahgoubら¹⁶⁾がデブリソキンの代謝に遺伝的多型性が存在することを最初に報告したのである (Table 10)。この報告以降メフェニトイン、ニフェジピン、フェナセチン、スバルテイン等多くの薬物の代謝能に対して多型性が存在す

ることが判ってきている¹⁷⁾。

これら代謝能の遺伝的な要因による代謝能の違いは、ある種のシトクロム P-450の欠損によるものであり、そのシトクロム P-450を突き止めようと試みたのがGuengerichらのグループである。彼らは既に精製済みのシトクロム P-450の中からメフェニトイン4位水酸化に關与する分子種を見いだすと共に、デブリソキン4位水酸化ならびにフェナセチンO-脱エチル化の遺伝的多型性に關与するシトクロム P-450 (P-450_{DB}, P-450_{PA})を報告した¹⁸⁾。この特異的なシトクロム P-450の遺伝的な違いの出現頻度が人種間で同一ではないことも判ってきている (Table 11)。これらのシトクロム P-450はまた、特異的に対応する薬物のみを代謝しているのではなく、他のシトクロム P-450と同様種々の薬物の代謝にも關与している。これらシトクロム P-450の人種間での差異を考慮したとき、医薬品の開発時における臨床試験の結果を、人種間で同一視できない部分も出てくる可能性が考えられる。

おわりに

以上、霊長類の薬物代謝酵素であるシトクロム P-450

Table 9. P-450 Gene Superfamily¹⁴⁾

Family, subfamily, and gene designation	Some of the existing names in the literature	Mouse		Human	
		Locus	Chromosomal location	Locus	Chromosomal location
P450I (Polycyclic aromatic compound-inducible) Only one subfamily					
P450IA1	Rat c, mouse P ₁ , rabbit form 6, human P ₁	P450-1	Mid-9 (near Mpi-1)	P450C1	15q22-qter (near MP1)
P450IA2	Rat d, mouse P ₃ , rabbit form 4, human P ₃			P450C2A	19q13.1-13.3
P450II (Major)					
P450IIA Subfamily					
P450IIA1	Rat a				
P450IIA2	Human P450(1)				
P450IIB Subfamily (Phenobarbital-inducible)					
P450IIB1	Rat b, rabbit form 2	P450-2B	Proximal 7 (Coh)		
P450IIB2	Rat e				
P450IIC Subfamily					
P450IIC1	Rabbit PBcl	P450-2C	Chromosome 19	P450C2C	Chromosome 10p
P450IIC2	Rabbit PBc2, k				
P450IIC3	Rabbit PBc3, 3b				
P450IIC4	Rabbit PBc4, 1-8				
P450IIC5	Rabbit form 1				
P450IIC6	Rat PB1				
P450IIC7	Rat f				
P450IIC8	Human form 1				
P450IIC9	Human mp				
P450IIC10	Chicken PB15				
P450IID Subfamily					
P450IID1	Rat (and human) db1	P450-2D	Chromosome 15	P450C2D	22q11.2-qter
P450IID2	Rat db2				
P450IIE Subfamily (Ethanol-inducible)					
P450IIE1	Rat j, rabbit form 3a, human j				

P450III (Steroid-inducible) Only one subfamily P450IIIA1 P450IIIA2 P450IIIA3	Rat pcn1 Rat pcn2 Human HLP, nf	P450-3	Chromosome 6	P450C3	Chromosome 7
P450IV (Peroxisome proliferator-inducible) Only one subfamily P450IVA1	Rat LA ω				
P450XVII (Steroid 17 α -hydroxylase) Only one subfamily P450XVIIA1	Bovine (and human) 17 α			P450C17	Chromosome 10
P450XXI (Steroid 21-hydroxylase) Only one subfamily P450XXIA1 P450XXIA2	Bovine (and mouse, human) C21A Bovine (and mouse, human) C21B	P450-21	Chromosome 17 (within H-2)	P450C21	Chromosome 6 (within HLA)
P450XI ^b (Steroid 11 β -hydroxylase) Only one subfamily P450XIA1	Bovine (and human) 11 β				
P450XXII (Cholesterol side-chain cleavage) Only one subfamily P450XXIIA1	Bovine (and human) scc			P450C22	Chromosome 15
P450LI (Plant P450) P450LIA1	Yeast lan				
P450CI (Prokaryote P450) Only one subfamily P450CIA1	Pseudomonas putida cam				

^aReferences to all these genes can be found in Appendix and in Nebert and Gonzalez (1987); Ann. Rev. Biochem., 56

^bTentatively assigned to a distinct gene family, although the cDNA sequencing has not been completed.

Table 10. Metabolic Ratios (Duplicate Values)* in 6 Extensive Metabolisers and the 3 Non-Metabolisers¹⁶⁾

Subject no.	% Dose excreted in 8 h as		Metabolic ratio
	Debrisoquine	4-Hydroxydebrisoquine	
Extensive metabolisers:			
1	15.7	25.8	0.6
	41.3	55.8	0.7
2	16.6	30.5	0.5
	32.3	45.0	0.7
3	28.9	29.5	1.0
	20.0	23.8	0.8
4	45.1	45.4	1.0
	33.4	46.3	0.7
5	28.6	18.7	1.5
	10.4	8.1	1.3
6	24.8	48.2	0.5
	11.2	22.4	0.5
Non-metabolisers:			
7	42.7	2.0	21.4
	39.6	2.0	19.8
8	18.1	0.8	22.6
	59.7	3.1	19.3
9	36.7	1.6	22.9
	18.0	0.9	20.0
	56.4	2.7	20.9

*Triplicate values shown for subject 9.

Table 11. Ethnic Occurrence of Genetically Determined Debrisoquine Oxidation Defect¹⁹⁾

Ethnic group	Number		% incidence
	Studied	Defective	
Caucasian	106	5	5
Egyptian	72	1	1.5
Nigerian	34	5	15
Ghanaian	27	3	12

について述べてきた。薬剤師は常にヒトを対象に医薬品を考え、医薬品の開発、患者への服薬指導を行っているが、今までの研究の大部分は実験動物の結果からの外挿であった。

しかしながら今回示したように、実験動物と霊長類との間の差は大きく、その違いの大きさゆえに必要以上の多くの結果が要求されてきた。著者らはそのギャップをよりヒトに近い動物を用いることにより適切な情報をも

たらしすことを一つの目的として、サル肝シトクロム P-450、胎児肝シトクロム P-450 を手掛けてきた。また、今後も多くの医薬品が開発されてくることを考慮したとき、それらの代謝が遺伝的要因によって大きく異なってくる場合を無視できなくなってくるであろう。それらを検索するモデル動物として現在、デブリソキンの水酸化酵素が欠損しているラットが存在することが知られている²⁰⁾。このようなモデル動物を作製することはヒトでの個体差を予測可能なものとするであろう。また、ヒトのシトクロム P-450 の遺伝子を検索して個々の薬物代謝パターンを検索することが可能になったとき、それを基にした薬物投与計画が可能なものとなり、臨床における医薬品の適正服用がさらに明確なものとなっていくことであろう。著者らは、最終的にヒトの代謝パターンを個々の血液型と同様に分類して医薬品の開発、臨床の場に役立たせたいと考えている。

謝辞 カニクイザルのシトクロム P-450 精製に協力くださった本橋恵子学士、故北川晴雄教授、胎児のシトクロム P-450 精製に際しての共同研究者、力久忠昭助教授、

川崎製鉄病院, 板橋光司郎博士, 北海道大学薬学部, 鎌
滝哲也教授, 慶応大学医学部, 加藤隆一教授に深謝いた
します。

参 考 文 献

- 1) F.W. Power, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 33, 598-600 (1936).
- 2) M.O. James, R.L. Smith, R.T. Williams, and M. Reidenberg, *Proc. Roy. Soc. Lond., series B.*, 182, 25-35 (1972).
- 3) C.L. Litterst, T.E. Gram, P. Lieber, L.D. Emmerling, and R.I. Freudenthal, *Drug Metab. Disp.*, 4, 203-207 (1976).
- 4) J. Caldwell, *Drug Metab. Rev.*, 12, 221-237 (1981).
- 5) S. Ohmori, K. Motohashi, M. Kitada, Y. Kanakubo, T. Igarashi, K. Ueno, and H. Kitagawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 125, 1089-1095 (1984).
- 6) S. Ohmori, K. Motohashi, T. Nakamura, H. Abe, H. Yoshida, H. Kitagawa, and Y. Kanakubo, 投稿中
- 7) S. Ohmori, T. Igarashi, K. Ueno, and H. Kitagawa, *VIIth International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations*, pp. 43 (1987).
- 8) P. Wang, P.S. Mason, and F.P. Guengerich, *Arch. Biochem. Biophys.*, 199, 206-219 (1979).
- 9) P.P. Wang, P. Beaune, L.S. Kaminsky, G. A. Dannan, F.F. Kadlubar, D. Larrey, and F.P. Guengerich, *Biochemistry*, 22, 5375-5383 (1983).
- 10) S.J. Yaffe, A. Rane, F. Sjoqvist, L.-O. Boreus, and S. Orrenius, *Life Sci.*, 9, Part II 1189-1120 (1970).
- 11) M. Kitada, T. Kamataki, K. Itahashi, T. Rikihisa, R. Kato, and Y. Kanakubo, *Arch. Biochem. Biophys.*, 241, 275-280 (1985).
- 12) M. Kitada, T. Kamataki, K. Itahashi, T. Rikihisa, and Y. Kanakubo, *Biochem. Pharmacol.*, 36, 453-456 (1987).
- 13) M. Kitada, T. Kamataki, K. Itahashi, T. Rikihisa, and Y. Kanakubo, *J. Biol. Chem.*, 262, 13534-13537 (1987).
- 14) D.W. Nebert, M. Adesnik, M.J. Coon, R. W. Estabrook, F.J. Gonzalez, F.P. Guengerich, I. C. Gunsalus, E. F. Johnson, B. Kemper, W. Levin, I.R. Phillips, R. Sato, and M.R. Waterman, *DNA*, 6, 1-11 (1987).
- 15) H. Kutt, M. Wolk, R. Scherman, and F. McDowell, *Neurology*, 14, 542-548 (1964).
- 16) A. Mahgub, J.R. Idle, R. Lancaster, and R.L. Smith, *Lancet*, 2, 584-586 (1977).
- 17) M. Eichelbaum, *Clin. Pharmacokinetics*, 7, 1-22 (1982).
- 18) F.P. Guengerich, L.M. Distlerath, P.E.B. Reilly, T. Wolff, T. Shimada, D.R. Umbenhauer, and M.V. Martin, *Xenobiotica*, 16, 367-378 (1986).
- 19) J.R. Idle, and R.L. Smith, *Drug Metab. Rev.*, 9, 301-317 (1979).
- 20) D. Larrey, L.M. Distlerath, G.A. Dannan, G.R. Wilkinson, and F.P. Guengerich, *Biochemistry*, 23, 2787-2795 (1984).