

ヒトの代謝系について

山添康（東北大学 薬学部）

ヒトにおける代謝・動態の把握は、まず数種の実験動物を用いて代謝物を同定し、これらのデータをもとにその薬物の代謝経路を明らかにして、このデータとヒトの薬効・薬理試験の際に得られる尿や血液試料に含まれる代謝物の分析を考慮して安全性を評価してきた。代謝・動態に限らず、薬理・薬効試験においても実験動物が使われている。しかしながら外挿の精度には両者の間で大きな隔りがある。実際、実験動物種を用いて得られた薬理・薬効試験に関するデータは、ほとんどの場合ヒトに外挿が可能で、違いがあっても標的効果器への親和性の差による定量的差異に留まるものが多い。一方、1つの薬物の代謝・動態は動物種ごとに異なるのがむしろ普通で、ヒトに近い代謝・動態を示す動物種を見つけることが難しい。この問題は化学物質の変異原性評価においても当てはまる。薬物代謝酵素は多細胞生物になってステロイド、脂質およびホルモンの生合成および異化を行う先祖型酵素から分化してきたものとされ、生物が他の生物種より栄養源を取り込むようになった際、その不要物の処理を行う機構としてさらに発達したものと考えられる。例えばチトクローム P450 は一次構造の類似から遺伝子スーパーファミリー（CYP）を構成し、哺乳動物では 10 種以上の遺伝子ファミリーが知られている。このうち CYP1、CYP2、CYP3 および CYP4 ファミリーに含まれる酵素分子種が生体内に取り込まれた異物の代謝に関与している。例えば CYP2 の酵素群については時代が新しくなるほど分岐が激しくなっている。これは実験動物が動物種ごとに異なる酵素分子種を持っていることを意味している。

1980 年代に入り酵素タンパクの精製と cDNA クローニングによる個々の分子種の同定が可能となった。その結果、実験動物種とヒトのチトクローム P450 は 1 次構造の高い相同性を示すこと、しかし基質特異性にはかなりの違いがあることが明らかにされた。これらの研究は代謝データについて実験動物からヒトへの外挿性に疑問を投げ掛け、むしろ精度の良いヒトにおける代謝の予測法の必要性を認識させた。これらの要求に応えるためには酵素分子種の構造と薬物基質の構造の関係を知ることが必要とされ、これまでに多くの薬物を用いて個々のチトクローム P450 分子種の基質特異性が調べられてきた。しかしながら異物の代謝に関与する P450 遺伝子ファミリーは基質特異性の保持が厳密でなく、基質の立体および位置選択的酸化を予測することは難しい、また CYP2 遺伝子ファミリーのように種ごとに進化している P450 については、分子種間での基質特異性の違いが大きく、1 次構造の相同性の比較のみで基質特異性についての情報を得ることも難しいことが明らかにされた。このような研究の結果からヒトにおける安全性の評価に、ヒトの代謝酵素あるいはヒト由来の代謝酵素を使用することがどうしても必要となっている。