

薬物代謝酵素の遺伝的多型の変異原活性化における意義

○鎌滝 哲也、藤田 健一、串田 浩孝、梅津 有理、宮本 昌美、
有吉 範高（北大・薬・代謝）

はじめに

環境中の変異原・がん原物質の多くは生体内の薬物代謝酵素によって代謝的に活性化される。生成した化学的に反応性の高い代謝物は遺伝子の損傷を誘発する。チトクローム P450 (CYP)は、化学物質の代謝的活性化に関与する主要な薬物代謝酵素である。CYP には、多くの分子種が存在する。したがって、それぞれの CYP 分子種の性質や発現量の差異は、発がんに大きく影響すると考えられている。多くの CYP 分子種には遺伝的多型が存在する。化学物質の活性化に関与する CYP 分子種の酵素活性や発現量を変化させる遺伝的多型は、ヒトにおけるこれら化合物の発がんリスクを変化させると考えられる。演者らは、これまでにヒト CYP2A6 を欠損する個体が存在することを明らかにした。CYP2A6 により主として代謝的に活性化される化学物質は、これらの個体においてはまったく活性化されず、発がんリスクが低下すると考えられる。本シンポジウムでは、CYP2A6 を欠損する遺伝子多型の化学物質の変異原活性化、発がんリスクにおける意義について述べる。

1. ニトロソアミン類の変異原活性化における CYP2A6 の役割

化学物質の変異原活性化における CYP2A6 の役割を検討するために演者らは、ヒト CYP および NADPH-CYP 還元酵素(OR)を同時に発現するサルモネラ菌 YG7108 株を樹立した。OR は CYP が触媒活性を発揮するために必要な電子を供給する役割を担う酵素である。11 種類の CYP 分子種のそれぞれ(CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 および CYP3A5) と OR をサルモネラ菌 YG7108 株に同時に発現した。

樹立したサルモネラ菌株を用い、ニトロソアミン類の活性化におけるヒト CYP の役割を検討した。たばこの煙やかぎたばこに含まれるニトロソアミン類である 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), *N*-nitrosonornicotine (NNN), *N*-ニトロソピロリジン(NPYR), *N*-ニトロソピペリジンおよび *N*-ニトロソモルホリンなどを添加して変異原性試験を行った。また、大きさの異なるアルキル基が付加した 8 種類の *N*-アルキルニトロソアミン類についても活性化に関与する CYP 分子種を検討した。NNK, NNN および NPYP などのたばこに含まれるニトロソアミン類は、いずれも CYP2A6 により活性化された。小さなアルキル側鎖を有する *N*-ニトロソジメチルアミン(NDMA)は、主として CYP2E1 により代謝的に活性化された。アルキル側鎖が大きくなるにつれて CYP2E1 の寄与は小さくなり、CYP2A6 の関与が増加した。*N*-ニトロソジエチルアミン(NDEA)、*N*-ニトロソプロピルアミン(NDPA)などは、主として CYP2A6 により活性化された。これらの結果は CYP2A6 が喫煙者における発がんのリスクに関係することを示唆する。

2. CYP2A6 遺伝子欠損と肺がんリスクの関係

別の研究で演者らは日本人の約 3 % が CYP2A6 遺伝子を欠損していることを見出し、またその遺伝子診断法を開発した。そこで肺がんの患者に於いて CYP2A6 遺伝子の欠損者が少ないか否かを検証した。喫煙歴を有する肺がん患者では CYP2A6 遺伝子を欠損したヒトの頻度が対照と比較して有意に少ないことを見いだした。一方、喫煙歴のない肺がん患者において CYP2A6 遺伝子を欠損したヒトの頻度に関しては対照に対する有意差は認められなかった。

以上の事実は、たばこの煙中に含まれる物質を CYP2A6 がヒト体内において活性化することを示唆する。つまり、活性化酵素の遺伝的な多型が発がんリスクを左右する要因の一つとなることを示している。