第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

メフェニトイン水酸化の立体選択性と薬理遺伝学：ヒトにおける水酸化の立体選択性の動物種との相異

安 盛 俊 雄* 陳 来 舜*
山 添 康* 加 藤 隆 一*

抗けいれん薬メフェニトインの水酸化酵素は遺伝的に多型を示すことが知られている。メフェニトインの主代謝経路である芳香環の水酸化には立体選択性があり、S体の水酸化に代謝能の高いextensive metabolizer (EM)と低いpoor metabolizer (PM)が存在する。白人ではPMの人口に占める比率は約3%と低いのにに対して日本人では20%以上に達するとされている^{1,2)}。本活性は数種のチトクロームP450(CYP)により触媒されるとされているが、その中で演者らは既にP-450 human-2(CYP2C9)がS体を水酸化する主代謝酵素であることを明かにしている^{3,7)}。ところでラットではメフェニトイン水酸化の立体選択性はヒトとは異なり尿中未変化体の排泄動態によりR体の代謝がS体の代謝より速いことが報告されている⁸⁾。また水酸化の主代謝酵素はヒトではCYP2Cであるのに対してラットではCYP3Aがメフェニトイン水酸化に関与しているとされているが詳細は明かにされていない⁹⁾。またラットを以外の動物種のメフェニトインの立体選択的水酸化についても不明である。そこで今回マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル肝ミクロソームを用いてメフェニトインの立体選択的水酸化活性を測定し、ラット、サルについては抗体を用いてCYP2CとCYP3Aの関与を調べ、そのヒトとの差

Fig. メフェニトイン水酸化の立体選択性の種差

異について比較検討した¹⁰⁾。

方法：ヒト肝ミクロソームは日本人のEM由来のものを用いた。ラットは無処置SD系10週令を用いた。その他動物種については無処置成熟動物の肝ミクロソームを用いた。メフェニトイン水酸化活性はフェノバルビタールナトリウムを内部標準としてHPLCにより定量した。

結果：肝ミクロソームによるメフェニトイン水酸化の立体選択性はラット、ウサギ、イヌでは雌雄ともにR体の水酸化がS体の水酸化より速かった。マウスは水酸化の立体選択性が弱く、サルはヒトと同じくS体の水酸化がR体の水酸化より速かった(Fig.)。ラット抗CYP3A血清はラット肝ミクロソームによるR体の水酸化活性を強く阻害したが、S体の水酸化活性はほとんど阻害しなかった。また抗CYP3A血清はサル、ヒトの

* 慶応義塾大学医学部薬理
〒160 東京都新宿区信濃町 35

R-およびS-体の水酸化活性をほとんど阻害しなかった。ラット抗CYP2C血清はラット、サルおよびヒト肝ミクロソームによるS-体の水酸化活性を強く阻害したが、R-体の水酸化活性はほとんど阻害しなかった。精製ラットCYP3A1/2は再構成系においてR-体の水酸化活性を示したが、S-体の水酸化活性は示さなかった。精製ラットCYP2C11は再構成系においてR-体より高いS-体の水酸化活性を示した。

考察：ヒトとラットではメフェニトインの立体選択的な排泄動態が異なることが報告されていたがその原因は不明であった。しかし今回メフェニトインの水酸化を担う酵素の立体選択的水酸化活性を調べてみた結果、CYP2C分子種はラット、サルにおいてもヒトと同様にS-体の水酸化活性を担っていることが明かになった。しかしラットではサル、ヒトとは異なりCYP3A分子種がR-体の水酸化に関与しており、このことがこれらヒトと動物種の立体選択的な排泄動態の差異の原因の一つであると考えられる。

結論：ヒトと動物種の間にはメフェニトイン水酸化の立体選択性に大きな差異が存在するが、この差異は動物種によってはメフェニトインの立体選択的水酸化活性の異なるCYP2CおよびCYP3Aのような複数のCYP分子種が本活性を触媒することに起因するものと考えられる。

文献

- 1) Nakamura, K., Goto, F., Ray, W. A. et al. : Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38** : 402-408 (1985).
- 2) Jurima, M., Inaba, T., Kadar, D. et al. : Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation: Difference between Orientals and Caucasians. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19** : 483-487 (1985).
- 3) Kawano, S., Kamataki, T., Yasumori, T. et al. : Purification of human liver cytochrome P-450 catalyzing testosterone 6 β -hydroxylation. *J. Biochem.*, **102** : 493-501 (1987).
- 4) Yasumori, T., Kawano, S., Nagata, K. et al. : Nucleotide sequence of a human liver cytochrome P-450 related to the rat male specific form. *J. Biochem.*, **102** : 1075-1082 (1987).
- 5) Yasumori, T., Murayama, N., Yamazoe, Y. et al. : Expression of a human P-450IIC gene in yeast cells using galactose-inducible expression system. *Mol. Pharmacol.*, **35** : 443-449 (1989).
- 6) Yasumori, T., Murayama, N., Yamazoe, Y. et al. : Polymorphism in hydroxylation of mephenytoin and hexobarbital stereoisomers in relation to hepatic P-450 human-2. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47** : 313-322 (1990).
- 7) Yasumori, T., Yamazoe, Y. and Kato, R. : Cytochrome P-450 human-2 (P-450IIC9) in mephenytoin hydroxylation polymorphism in human livers : Differences in substrate and stereoselectivities among microheterogeneous P-450 species expressed in yeasts. *J. Biochem.*, **109** : 711-717 (1991).
- 8) Akrawi, S. H. and Wedlund, P. J. : Mephenytoin stereoselective elimination in the rat : I. Enantiomeric disposition following intravenous administration. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, **14** : 195-200 (1989).
- 9) Shimada, T. and Guengerich, F. P. : Participation of a rat liver cytochrome P-450 induced by pregnenolone 16 α -carbonitrile and other compounds in the hydroxylation of mephenytoin. *Mol. Pharmacol.*, **28** : 215-219 (1985).
- 10) Yasumori, T., Chen, L., Nagata, K. et al. : Species differences in stereoselective metabolism of mephenytoin by cytochrome P450s (CYP2C and CYP3A). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press.