魚 類 の 薬 物 代 謝

農業をはじめとして、種々の化学物質による河川、海水の汚染は近年甚しいが、そこにすむ水生動物、特に魚類は、これらの物質に対してどのように対処しているのだろうか。またそれは、哺乳動物などにおける薬物の代謝とどのような点で異なり、どのような点で類似しているのだろうか。

小 林 邦 男 Kunio KOBAYASHI
九州大学農学部

近年、わが国の農業は非常に安定した高水準の生産を維持しているが、この生産を支えるために農薬が果たしている役割はきわめて大きく、わが国の農業にとって農薬の使用はもはや不可欠である。農耕地や山林に散布された農薬は、その一部は太陽光線や微生物などによる分解を受けながら、降雨、灌漑水などにより湖沼、河川へ、さらに海域へと流出する。さらに、農薬のみならず、各種の化学物質が工場排水に含まれて流出するとともに、製品として市販された後、様々な経路を通して水系に流出している。

このような種々の化学物質による環境水の汚染は、第二次大戦後、未曾有の食糧危機の解決と、工業の再建による急速な経済の復興を目指したわが国において特に顕著に現われ、農薬による夥しい魚介類の斃死や、DDT、BHC、PCB、水銀、カドミウムによる魚介類の汚染にみられるように、いわゆる“公害”と呼ばれる多くの社会問題をひき起こしたのであるが、このことは単にわが国に留まらず、今や地球全体の大きな問題となってきた。1966年に南極大陸のロス海域に生息するペンギンやオットセイからも DDT が検出されたとの報告⁽¹⁾は、世界中の人々を驚愕させ、地球全域への汚染の進行に対し強い懸念を抱かせた。

このように、各種の化学物質によって汚染された環境に生息する水生動物は、これらの物質に対してどのように対処しているのだろうか。ここでは、魚類における薬物代謝研究の歴史と現状、および魚類の pentachloro-

phenol 代謝に関する筆者らの研究を紹介するとともに、この分野における問題点を探ってみることとする。

魚類における薬物代謝研究の歩み

“薬物代謝”という言葉については、すでに佐藤⁽²⁾も定義しているように、一般に治療薬、農薬、化学薬品など、本来生体には無縁であり、かつ比較的低分子量のもので、生体にとり込まれる可能性のある有機化合物の代謝を意味する。これらの化学物質は、生体に無縁な化学物質の意から“Foreign compounds”（異物）と呼ばれたり、また、従来治療薬を中心として研究が進められてきたという歴史的背景から“Drugs”（薬物）と呼ばれてきたが、近年生体に無縁な化合物の意味を一層明確に表現する術語として“Xenobiotics”が提唱され、広く使用されるようになった。しかし、場合によっては医薬、農薬以外の関連化学物質を表わす術語として狭義的に使用されることもある。

哺乳動物における治療薬や農薬などの薬物の代謝に関する研究は、多数の研究者の努力により 1960 年代において目覚ましい進展をみたが、一方、水生動物における薬物代謝についてはあまり関心が払われなかった。水生動物の薬物代謝に関する研究としては、1961 年に開催された第 1 回国際薬理学会における Brodie らの発表⁽³⁾が初期の代表的なものである。

彼らの研究は、前述のような環境汚染の問題から出発したのではなく、昆虫、甲殻類、魚類、両生類、爬虫類、

鳥類および哺乳類にわたる生物進化の過程を比較生化学的観点から論じようとの意図のもとに行なわれたのであった。この研究の概要は1965年に赤木により、わが国における薬物代謝に関する最初の成書“薬物代謝の生化学”⁽⁴⁾に紹介されている。

Brodie らによれば、多くの魚類は *in vivo* で薬物を酸化することができず、それらの肝ミクロゾームは *in vitro* で N- または O-dealkylation, hydroxylation, deamination あるいは sulfoxidation などの酸化反応を達成しえない。魚類の肝ミクロゾームの NADPH-oxidase 活性が哺乳類や鳥類の 1/5~1/10 に過ぎないのはそれを裏づけている。また、グルクロン酸抱合と硫酸抱合は、哺乳類はじめ多くの動物におけるフェノール類の主要解毒機構であるが、魚類はこの両解毒機能をもたない。すなわち、魚類は脂溶性薬物を極性の大きい排泄され易い誘導体に転換することができず、鰓のリポイド性膜から拡散的に速やかに外囲水中に排出することによって、体内に侵入した薬物を処理している、と結論している⁽³⁾。

水生動物の鰓は陸生動物の肺に相当する器官であり、その主たる機能が呼吸にあることは言うまでもないが、前述のように薬物を排出するだけでなく、腎臓とともにアンモニア、尿素などの代謝産物や無機イオンの排出器官として、また浸透圧調節器官としても重要な働きをしている。さらに、排出作用だけでなく、水中に溶存している無機イオンから脂溶性物質に至るまで広範囲の物質を直接吸収する作用も有しており、水生動物による水中溶存薬物の吸収は、多くの場合主として鰓によって行なわれるものと考えられる。

さて、Brodie らの説は発表後の数年間は広く信じられ、前記の赤木によるもの⁽⁴⁾の外に、多くの成書、総説などに引用されている。しかし、種々の化学物質による環境汚染の進行が深刻な社会問題となり始めるとともに、1960年代の後半には魚類の薬物代謝に対する関心が急速に高まり、この分野の研究の進展に伴って、魚類も薬物を代謝する機能を有することが明らかとなり、Brodie らの説⁽³⁾は否定されるに至った。

1967年に、Adamson が“Drug metabolism in marine vertebrates”と題する総説⁽⁵⁾で述べているように、現時点における水生動物の薬物代謝研究の目的は、前述の Brodie らのそれとはかなり異なっている。すな

わち、各種の産業廃棄物、化学薬品、農薬などによる水生生物の環境の汚染を認識し、水生動物におけるそれら汚染化学物質の蓄積、代謝および排泄の機構、ならびにそれらの代謝産物も含めての生体に及ぼす影響を解明するとともに、水生動物の生理学および薬理学に関する基礎的知識を集積することにある、と考えられる。

動物蛋白源の約 50% を魚介類に依存しているわが国においては、水生動物の薬物代謝研究は水生生物の生態系を保護するだけでなく、人間の安全な食物の供給を保証するためにも、特に重要である。

しかしながら、わが国における薬物と水生動物との相互作用に対する関心は、1965年当時には未だきわめて薄く、同年4月に日本水産学会が主催したシンポジウム“農薬と水産業”⁽⁶⁾にみられるように、研究の大部分が毒物の急性毒性に終始しており、生理・生化学的影響に漸く注目し始めた段階であり、薬物代謝の研究に関心が高まってきたのは、残念ながらそれからさらに数年後のことである。

魚類における薬物代謝の概要

ここ数十年間に急速に活発となった水生動物の薬物代謝についての研究活動を反映して、それに関連する総説も相当数に上っているが、特に魚類の薬物代謝に関係の深いものを挙げると、前記 Adamson の総説⁽⁵⁾の外に、Williams⁽⁷⁾、Adamson と Davies⁽⁸⁾、Adamson と Sieber⁽⁹⁾、Hodgson⁽¹⁰⁾、Khan ら⁽¹¹⁾、James ら⁽¹²⁾、Khan ら⁽¹³⁾、Allen ら⁽¹⁴⁾などの総説がある。これらを総括し、魚類の薬物代謝について現在までに明らかにされた点を要約して以下に紹介することとする。詳細については、これらの総説およびそれらに引用された原文を参照されたい。

生体内にとり込まれた薬物は、一般的には酸化、還元、加水分解および抱合(合成)の4つの反応系のうちの1つの系か、あるいは幾つかの系が複合して代謝される。これらの反応系のうち、最初の3型式は薬物にまず作用する反応系であることから、しばしば第Ⅰ相(primary phase または phase I)の反応と呼ばれる。最後の抱合(合成)反応は通常、第Ⅰ相の反応生成物に作用する反応系であることから、前者と区別して第Ⅱ相(secondary phase または phase II)の反応と呼ばれる。しかしながら、フェノール類やカルボン酸のように、親化合物に水酸基や

カルボキシル基のような反応性に富んだ置換基が存在する場合には、第Ⅰ相の反応を経由することなく、いきなり第Ⅱ相の抱合（合成）反応が起こりうる。

種々の魚種で、様々な薬物の代謝が多数報告されているが、個々の事例は割愛し、ここでは標準的な薬物を基質とした場合の代表的な酵素活性を中心に紹介する。

1. 酸 化

多くの薬物は肝臓で hydroxylation, side chain oxidation, N-oxidation, sulfoxidation, N-, O-, S-dealkylation, deamination, desulfuration などの酸化的代謝を受ける。生体における酸化反応は、第Ⅰ相の反応系のうちで最も重要なものであり、なかでも hydroxylation は最もよく研究されている。この酸化反応は大部分がミクロゾーム酵素によって触媒され、特に分子状酸素と NADPH を要求する cytochrome P-450 酵素系が中心的な役割を果たしている。

魚類における薬物酸化に関する研究も、*in vivo* 的研究から、その機構解明のための当然の成り行きとして肝ミクロゾーム酵素系に関する *in vitro* の研究に移行し、これに関する多数の研究が報告されている。

表 1 は各種の魚類の肝ミクロゾームにおける aniline hydroxylase と aminopyrine N-demethylase の活性

をラットのそれと比較して示したものである⁽⁵⁾。この表から明らかのように、種々の魚類における aniline hydroxylase の活性はラットの 1/2~1/60 の値であり、また、aminopyrine N-demethylase 活性は 17 種の供試魚のうち 5 種にはまったく認められず、その他の魚種における活性もラットに比べて著しく低く、供試魚中最高の活性を示した American shad でもラットの 1/5 に過ぎなかった。

また、表 1 で注意すべきことは、酵素の活性が魚類では 25℃ で、ラットでは 37℃ で測定されている点である。供試魚肝ミクロゾームの酵素活性は 25℃ で最高であり、37℃ では無視できるほどに低い値であった、と報告されている。これは、供試魚がいずれも冷水性の魚種であったためであろう。これと同様のことが、筆者らの魚類肝上清画分によるフェノールの硫酸抱合活性についての実験でも認められている。すなわち、冷水性のニジマスでは 25~30℃ で最高の活性がみられ、それを超えて温度が上昇するとともに活性は急激に低下した。これに対して、温水性のコイ、ワキンでは 37℃ に至るまで活性は温度の上昇とともに増加した。これらのことは、冷水魚の諸酵素は温水魚のそれに比べて温度上昇による変性を受け易いので、それらの酵素活性を測定する場合には、最適温度に対して格別な注意を払わねばならない

表 1 各種淡水魚肝臓の aniline hydroxylase および aminopyrine N-demethylase 活性⁽⁵⁾

種	酵 素 活 性	
	Aniline hydroxylase (生成物 μmoles/g 肝臓/hr)	Aminopyrine N-demethylase
Pacific lamprey	0.005	0
White sturgeon	0.006	0.003
Northern pike	0.018	0
Smallmouth bass	0.018	0
Chinook salmon	0.019	0.006
Flathead catfish	0.022	0.004
Channel catfish	0.026	0.009
Bluegill	0.027	0.006
Rainbow trout	0.028	0.001
Steelhead trout	0.030	0.012
White crappie	0.033	0.003
Sockeye salmon	0.044	0
Silver salmon	0.045	0
American shad	0.069	0.082
Carp	0.084	0.029
Yellow perch	0.087	0.034
Coarsescale sucker	0.180	0.059
Rat	0.30	0.40

魚類では 25℃ で、ラットでは 37℃ で測定

表 2 各種魚類肝ミクロゾーム中の cytochrome P-450 含量⁽¹⁵⁾

種	Cytochrome P-450 (nmoles/mg microsomal protein)
Fish	
Carp	0.38
Rainbow trout	0.22
Gibel	0.15
Kissing gourami	1.03
Bluegill	0.81
Winter flounder	0.17
Little skate	0.22~0.32
Large skate	0.36, 0.41
Dogfish shark	0.23, 0.29
<i>Fundulus heteroclitus</i>	0.009
<i>Stenotomus versicolor</i>	0.35
Atlantic stingray	0.43
Bluntnose stingray	0.32
Sheepshead	0.29
Mangrove snapper	0.25
Black drum	0.14
Mammals	
Rat	0.72
Mouse	0.99
Rabbit	1.55

ことを示している。

表2は各種魚類の肝ミクロゾーム中の cytochrome P-450 含量を哺乳動物のそれと比較したものである⁽¹⁵⁾。一部の魚種では哺乳動物と同レベルの cytochrome P-450 含量を認めたが、大多数の魚種は哺乳動物に比べてかなり低い値を示している。この低 P-450 含量が、魚類の薬物酸化能が哺乳動物に比べて著しく低いことの主因をなしていると考えられる。

このことは、James ら⁽¹²⁾も述べているように、脂溶性薬物（たとえば PCB や DDT など）が魚体内に高濃度に蓄積され、ラットなどの哺乳動物に比べて長期間体内に残留する原因と考えられるが、他方、生体による酸化生成物はその親化合物よりも高い毒性を示すような場合には、第Ⅱ相の抱合——解毒能とも関連するけれども、魚類の低酸化能はその薬物が魚体内に、哺乳動物では当然生体に障害を及ぼすような高濃度に蓄積されても、その魚類の生命を直接脅かすに至らない場合がありうることを示唆している。

また、James らは、数種の魚類に対して 3-methylcholanthrene, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin および dibenzanthracene を腹腔内投与した場合、ミクロゾーム中の cytochrome P-450 含量はすべての供試魚でほとんど変化しなかったが、benzpyrene hydroxylase および 7-ethoxycoumarin O-deethylase の活性は、1 魚種を除きいずれも 1.5～15 倍増大することを確認しており⁽¹²⁾、一般的に魚類の薬物代謝酵素は容易に誘導を受けると推定される。

2. 還 元

薬物代謝における還元反応は、前記の酸化反応に比べると飽くまで二次的に重要なものと考えられている。この反応の型式は、アゾ化合物、ニトロ化合物、カルボニル化合物の還元、およびその他に分類される。これらのうちでアゾ化合物とニトロ化合物の還元反応がよく研究されており、これらの還元反応も酸化反応と同様に、肝ミクロゾーム中の酵素によって触媒される。アゾ化合物の還元反応の例としては、prontosil から sulfanilamide の生成反応が、またニトロ化合物では *p*-nitrobenzoic acid から *p*-aminobenzoic acid の生成反応がよく知られている。魚類肝臓の *p*-nitrobenzoic acid 還元酵素はミクロゾーム画分にはなく、可溶性画分に存在するとの

報告もある⁽¹⁶⁾。

魚類肝臓の prontosil に対する azo-reductase 活性には、供試 8 魚種の間でかなりの種差が認められたが、カエルおよびカメの約 1/2、マウス (sulfanilamide 生成量 6.8 μ moles/g 肝臓/hr) の 1/10 程度であった⁽⁵⁾。

また、*p*-nitrobenzoic acid に対する nitro-reductase 活性は、供試魚 23 種のうち、サメ類を除くすべての魚種に認められたが、供試魚のうちで最高値を示した yellowtail snapper の活性 (*p*-aminobenzoic acid 生成量 0.66 μ moles/g 肝臓/hr) もマウスの約 1/4 に過ぎなかった⁽⁵⁾。

3. 加水分解

生体内で加水分解を受ける薬物はエステル類とアミド類に限定されるが、薬物の不活性化や活性化にとって重要な反応である。魚類におけるこの反応についての系統だった研究はほとんどなされていないが、魚類が種々のエステル類やアミド類に対して加水分解能を有することはよく知られている^(13,14)。1 例として、魚類肝ホモジネイトの parathion と malathion に対する加水分解能を、マウスのそれと比較した実験例を挙げると、sunfish は 32% と 40%，bullhead は 32% と 24%，flounder は 11% と 20%，sculpin は 20% と 32% と、いずれもマウスに比べて低い値であった⁽¹³⁾。

4. 抱 合

第Ⅰ相の反応系のいずれかによって変化を受けた薬物は通常、極性の増大した代謝産物になるが、その代謝産物は必ずしも親化合物に比べて毒性が低下するとは限らず、むしろ毒性が高まる例がたくさんある。これに対して、抱合は第Ⅰ相の代謝産物、または直接親化合物を薬理的に不活性な、そして極性が著しく大きく排泄され易い物質に変える。すなわち、抱合は文字どおり優れた解毒機構である。

抱合反応のうちで重要なものは、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グリシン抱合、グルタチオン抱合、アセチル化反応、およびメチル化反応の 6 反応であるが、これらのすべての反応が多数の魚種で確認されている。

1) グルクロン酸抱合

この反応は薬物代謝における最も普遍的、かつ重要な解毒経路であり、広く哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類に

において認められている。ただし、ネコはグルクロン酸抱合体の生成能を欠く。魚類においても aminobenzoic acid⁽⁵⁾, 各種フェノール類^(9,17~20), 2-amino-4-phenylthiazole⁽²¹⁾などの薬物に対し、広く認められている。

2) 硫酸抱合

硫酸抱合は主としてフェノール類に対する解毒機構として知られており、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、昆虫類にわたるほとんどすべての動物において確認されている。しかし、ネコがフェノール類に対するグルクロン酸抱合能を欠き、専ら硫酸抱合によって解毒するのとまったく対照的に、ブタはフェノール類の硫酸抱合体を生成できず、グルクロン酸抱合により解毒、排泄している。

魚類の硫酸抱合能については、Maickel ら⁽²²⁾の報告以来、長年否定されていたが、筆者らは魚介類もフェノール類に対し硫酸抱合体生成能を有することを明らかにした^(23~25)。魚介類の肝切片を用いてフェノールに対する硫酸抱合能を測定したところ、ラット肝切片のそれに対し、ワキンでは30%、コイ、アサリ、イセエビでは約8%であったが、ニジマスではきわめて低く、魚種間におけるフェノール類に対する耐性差と硫酸抱合体生成能差との間に、よい相関関係を認めた⁽²⁶⁾。

3) グリシン抱合

グリシン抱合は主として芳香族の酸との反応であり、大部分の哺乳類から昆虫類にわたる広範囲の動物で確認されている。魚類ではツノザメ、アンコウおよびヒラメに筋肉注射された *o*-, *m*-, *p*-aminobenzoic acid の一部が、それらの尿中にグリシン抱合体として検出されている⁽⁵⁾。

4) グルタチオン抱合

解毒機構としてはそれほど重要なものとは思われないが、広範囲の動物で認められており、*in vitro*の実験で魚類もこの抱合を行なうとされている⁽⁷⁾。しかし、mercapturic acid の生成は魚類で認められないとの報告⁽⁹⁾もあり、魚類におけるグルタチオン抱合体生成能は非常に小さいか、あるいは、グルタチオン抱合体からさらにmercapturic acid を生成する機能を欠いているのかもしれない。

5) アセチル化

薬物代謝反応としてのアセチル化は、主として芳香族アミノ基との反応であり、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生

類、昆虫類など、種々の生物に一般的に認められている。しかし、イヌ、キツネはアセチル化能を欠いている。

魚類でも、ツノザメ、アンコウ、ヒラメによる aminobenzoic acid のアセチル化、ツノザメやカジキによる sulfanilamide のアセチル化が認められている⁽⁵⁾。また、魚類など変温動物用麻酔剤 *m*-aminobenzoic acid ethyl ester の methane sulfonate (MS-222) のツノザメやニジマスによるアセチル化、あるいは、同じ魚類用麻酔剤 2-amino-4-phenylthiazole のコイ、ニジマスによるアセチル化が微量ながら認められている⁽¹⁴⁾。

Sea lamprey の駆除剤として、五大湖で多用されている 3-trifluoromethyl-4-nitrophenol は、ニジマスにより、まずそのニトロ基が還元され、ついでアセチル化されることが明らかにされている⁽¹⁴⁾。

6) メチル化

この反応は、-NH₂、-OH および -SH をもつ化合物で起こり、広範囲の生物で認められているが、薬物代謝経路としてはあまり重要でなく、またこの反応生成物は前述の各抱合体とは異なり、親化合物より高い生物活性を示すことがあり⁽²⁷⁾、解毒機構としての役割は小さいと考えられる。

Brown shark の各組織中、腎臓に最も高い catechol-O-methyl transferase 活性が哺乳動物のそれに匹敵するレベルで見いだされており、さらに、その酵素が細胞のミクロゾーム画分に存在することが知られている⁽⁵⁾。また、*in vivo* の実験で、魚類が isobornyl thiocyanacetate の -SCN の CN 基を CH₃ 基と置換し、-SCH₃ を生成することが知られている⁽¹⁴⁾。

魚類におけるペンタクロロフェノールの代謝

Pentachlorophenol (PCP) は、殺虫、殺菌、除草などの多目的農薬としてかなり以前から使用されている。わが国では1960年頃から主に水田のヒエ、ウキ草などの除草剤として多量に施用されるようになり、1962年から1971年に水質汚濁性農薬に指定されるまで、年間14,500~18,800 ton (PCP・Na として) という、わが国において最も多量に生産された農薬である。

世界で PCP の使用が厳しく規制されているのは、わが国とスウェーデンであるが、わが国における規制の理由が、魚類に対する強い毒性であったのに対して、スウェーデンでは、哺乳動物に対し強い毒性を示す不純物が工業

的純度の PCP に含まれているためであった。すなわち、工業的純度の PCP はその合成過程で副成される 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-octachlorodibenzo-*p*-dioxin や 3, 4, 5, 6-tetrachloro-2-(2, 3, 4, 5, 6-pentachlorophenoxy) phenol など相当量含んでおり、それら不純物の総量は 13% に及ぶことがあり⁽²⁸⁾、なかでも dioxin はきわめて有毒な物質であることが明らかになったからである。この規制の理由一つをとってみても、両国間における物事の考え方に大きな格差を認めざるをえない。

しかしながら、日本とスウェーデンを除く各国では、依然として PCP が使用されており、特にアメリカにおける 1977 年の使用量は約 36,000 ton と推定されている。アメリカにおける PCP の用途は主に木材の防腐剤としてであり、水田除草剤として自然環境に直接散布し、魚介類に多大の被害を与えたわが国とは事情を異にしているが、建築材、家具などから揮散した PCP が人体に侵入し、広く一般人の尿から微量ながら検出されるようになり、木材の耐久年数の延長による森林資源の温存および経済面での利益と人の健康に及ぼす影響との兼ね合いから、慎重にその使用の在り方が検討されている。

このような背景から、1977 年にフロリダ州ペンサコーラ市で“Pentachlorophenol”と題する国際シンポジウムが開催され、PCP の化学、薬理学および環境毒物学について論議された。筆者はこのシンポジウムおよび第 176 回 (1978 年) アメリカ化学会農薬部会主催のシンポジウム“Pesticide and Xenobiotic Metabolism in Aquatic Organisms”において、筆者らの研究を中心とした“魚類における pentachlorophenol の代謝”を発表したが、ここではそれらの概要を述べ、魚類における薬物代謝の 1 研究例として参考にしていただければ幸いである。

1. PCP の吸収と排泄、ならびに毒性

ワキンは水中に溶存する PCP を速やかに吸収し、図 1 に示すように、体内 PCP 濃度は水中濃度 (0.1, 0.2, 0.4 ppm) に比例して時間とともにほぼ直線的に増加し、120 時間後の濃縮倍率は約 1,000 に達したが、体内濃度が約 100 $\mu\text{g/g}$ 体重のレベルに到達すると斃死し始めた⁽²⁹⁾。

Phenol および monochlorophenol から PCP に至る各 chlorophenol の魚類に対する毒性 (LC_{50} 値) は Cl 原子数の増加とともに急激に増大するが、斃死をひき起こす体内濃度は、いずれも 100~200 $\mu\text{g/g}$ 体重である。

図 1 ワキンによる水中 PCP の吸収⁽²⁹⁾

換言すれば、各 chlorophenol の体内濃度がこのレベルに達すると、Cl 原子数にはほとんど無関係に斃死し始める。すなわち、chlorophenol 類の Cl 原子数の増加に伴う毒性の増大は、主として蓄積性の増大に起因すると考えられる⁽³⁰⁾。しかし、PCP を吸収した供試魚を清浄な水に移すと、体内の PCP は速やかに排泄され、約 10 時間後には半減する⁽²⁹⁾。

2. グルクロン酸抱合体の胆汁排泄

PCP 試験水 (0.2 ppm) から魚体内にとり込まれた PCP は各組織に蓄積されるが、なかでも胆のうの PCP 蓄積量は 5 時間以後特異的に増大し、24 時間後には環境水中濃度の 2,700 倍に達し、PCP 水から清浄水に移し、魚体外からの PCP 供給を遮断した後も、少なくとも 24 時間は胆のうの PCP 濃度は増加し続けた (図 2)⁽³¹⁾。これは、各組織に蓄積されていた PCP が漸次肝臓に運ばれ、その一部が胆汁とともに胆のうに排泄されることを示す。

胆汁中に排泄された PCP を定量したところ、その 98% はグルクロン酸抱合体であり、遊離形は 2% に過ぎず、また硫酸抱合体は検出されなかった⁽¹⁹⁾。前述の胆のうちへの PCP の特異的な蓄積は、PCP グルクロン酸抱合体の胆汁排泄によるものであり、ワキンに吸収された PCP が肝臓に運ばれ、そこでグルクロン酸抱合を受けた後、胆汁とともに胆のうに移行するまでに約 5 時間をする事が明らかになった。

Glickman らは、ニジマスによる PCP グルクロン酸抱合体の胆汁排泄を確認するとともに、pentachloroaniline が demethylation を受けた後、PCP-glucuronide として胆汁中に排泄されることを明らかにしている⁽²⁰⁾。

図 2 PCP 水で飼育したワキンおよび 24 時間飼育後、清浄水に移したワキン各組織の PCP 濃度変化⁽³¹⁾

3. 硫酸抱合体の外囲水中への排泄

ワキンを PCP 試験水で飼育した後、清浄水に移すと、魚体内にとり込まれていた PCP は約 10 時間の生物学的半減期で外囲水中に排泄されるが、排泄された PCP を定量したところ、その大部分は硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体は検出されなかった⁽²⁴⁾。

4. 硫酸抱合体の尿排泄

供試魚が直接外囲水に PCP を排泄する主要な経路は、鰓と腎臓によるものと考えられる。腎臓より尿中への PCP 排泄を確認するために、PCP 試験水で 24 時間飼育したワキンを図 3 に示す装置に収容し、頭部に清浄水を

図 3 魚類の各経路から排泄される代謝産物採取装置⁽³⁴⁾

図 4 魚類における主要 PCP 解毒経路⁽³⁵⁾

灌流しながら 24 時間採尿し、PCP の分析に供した。尿中に排泄された PCP の 90% 以上が硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体は検出されなかった⁽³²⁾。

5. 主要 PCP 解毒経路の全貌

ワキンを ^{14}C -PCP 試験水で飼育し、各組織に蓄積された ^{14}C -PCP を酸性で水蒸気蒸留し、溜出液からキシレンで抽出した後、4-aminoantipyrine 法で比色定量するとともに、キシレン抽出物の放射能を測定し、比放射能を求めたところ、いずれも ^{14}C -PCP 試験水のそれとほぼ一致した⁽³¹⁾。したがって、PCP は魚体内で第 I 相の反応は受けないか、もし受けるとしてもきわめて微量であり、大部分は直接第 II 相の抱合反応を受けると考えられる。

前述のように、ワキンは PCP に対して硫酸抱合とグルクロン酸抱合の両解毒機能を有しており、硫酸抱合体は鰓と腎臓から外囲水中に排泄され、グルクロン酸抱合体は胆汁中に排泄される (図 4)⁽³³⁾。

次に、ワキンにおける主要 PCP 解毒経路の全貌を明らかにするために、PCP 試験水で 24 時間飼育したワキンを図 3 の装置に収容し、鰓から直接外囲水中への排泄、

尿および胆汁中への排泄、ならびに体表面から外囲水中への排泄について、それぞれの経路から 24 時間に排泄された遊離形および抱合形 PCP を定量した結果は、表 3 に示すようであった⁽³³⁾。

ワキンから排泄された PCP の総量は約 $5.6 \mu\text{moles}$ であり、総排泄量の 55% が鰓から排泄され、その 72% は抱合体であった。尿と胆汁には総排泄量の 23% と 21% が排泄さ

表 3 ワキンの各経路から排泄された遊離形および抱合形 PCP 量⁽³⁵⁾

排 泄 経 路	PCP	
	遊離形 (μ moles)	抱合形 (μ moles)
胆 汁	0.02	1.18(glucuronide)
尿	0.07	1.22(sulfate)
鰓 表 面	0.88	2.22(sulfate)
体 表 面	0.00	0.06

ワキン(体重 66 g)は 0.1 ppm PCP 試験水で 24 時間飼育後、図 3 の装置に収容し、各経路から 24 時間に排泄された PCP を定量した。

れ、その大部分は抱合体であった。体表面(頭部を除く)からの排泄量は、総排泄腔から漏洩したかもしれない尿も含め、総排泄量のわずか 1% に過ぎなかった。

硫酸抱合体は鰓から 2.22 μ moles、尿中に 1.22 μ moles、計 3.44 μ moles が排泄され、グルクロン酸抱合体は胆汁中に 1.18 μ moles 排泄されており、ワキンにおける硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体の排泄比は約 3 : 1 であった。

しかしながら、胆汁中のグルクロン酸抱合体はワキンの腸管粘液によって容易に加水分解される。したがって、グルクロン酸抱合体を含む胆汁が腸管内に分泌された場合、抱合体から PCP が遊離され、腸管で再吸収される、いわゆる“Enterohepatic circulation”の存在が推定された⁽³³⁾。要するに、グルクロン酸抱合→胆汁排泄は魚体内の遊離形 PCP 濃度の低下には重要な役割を果たしているけれども、体外への排泄にはそれほど貢献せず、専ら硫酸抱合に依存していると考えられる。

田代らは、家兎に経口投与された PCP の 21% が未変化のまま、13.2% がグルクロン酸抱合体として、また 0.2% がクロラニルに代謝されて尿中に排泄された、と報告している⁽³⁴⁾。前述のように、ワキンでは尿中に排泄された PCP の 95% が硫酸抱合体であり、遊離形は約 5% に過ぎず、グルクロン酸抱合体が検出されなかったことは、比較生化学的に興味深い。

ワキンはフェノールに対してもグルクロン酸抱合と硫酸抱合の機能を有しており^(18,25)、魚類における両抱合機構は、恐らくフェノール化合物全般の解毒に機能しているものと考えられる。

*

以上述べてきたように、魚類は薬物代謝に関わる第 I 相および第 II 相の 4 反応系をすべて有しており、魚類に

おける薬物代謝の経路は哺乳動物のそれと本質的には相違ないが、その代謝速度は哺乳動物に比べて全般的に緩慢であり、脂溶性化合物が魚体内に蓄積され易い傾向がある。

ところで、薬物代謝酵素の活性が魚種によって異なるのは当然のことであるが、同一魚種でも研究者によってかなり異なる測定値が報告されており、参照するに当たって戸惑うことがしばしばである。哺乳動物に比べて、魚類で特に研究者の測定値に差異が大きいとすれば、その原因としては次のようなことが挙げられる。

① すでに酸化反応に関連して述べているが、魚類は変温動物であり、その適水温によって酵素活性の最適温度がかなり異なること。

② 魚類をはじめ水生動物の生理状態は、哺乳動物に比べて季節の影響を受け易いこと。

③ 純系供試魚が得られない現状では、系統差は避けられないが、入手前に化学物質の洗礼を受け、代謝酵素が誘導されている恐れがあること、など。

これらに対しては、特に注意せねばならない。

新海洋法の時代を迎え、わが国の漁業は沿岸漁業を重視せざるをえない状況に追い込まれており、有用魚介類を人工的に採卵、種苗育成、放流することによって資源の増大を図る栽培漁業や、人間の管理下で飼育する養殖漁業が奨励されている。特に養殖漁業においては、養殖場の過密化、老朽化などによる、いわゆる自家汚染を招き、種々の魚病が発生し、治療薬の濫用という新たな問題が生じている。水生動物の薬物代謝の研究は、環境汚染の問題から急速に発展してきたのであるが、今後は魚介類に対して積極的に投与される薬剤も含め、系統的な研究を推進することが必要であろう。

文 献

- 1) W. J. L. Sladen, C. M. Menzie & W. L. Reichel: *Nature*, 210, 670 (1966).
- 2) 佐藤 了(編): “薬物代謝——肝小胞体を中心として”, 講談社サイエンティフィク, 1973, p. 1.
- 3) B. B. Brodie & R. P. Maickel: in “Mode of Action of Drugs”, Vol. 6, ed. by B. B. Brodie *et al.*, Pergamon Press, Oxford, 1962, p. 299.
- 4) 赤木満洲雄: “薬物代謝の生化学”, 南山堂, 1965, p. 265.
- 5) R. H. Adamson: *Federation Proc.*, 26, 1047 (1967).
- 6) 富山哲夫(編): “農業と水産業”, 日水誌, 31, 692 (1965).
- 7) R. T. Williams: “新しい薬物代謝学”(ラデュ・マンデル・ウエイ編; 麻生芳郎・大森義仁監訳), 広川書店, 1974, p. 139.

- 8) R. H. Adamson & D. S. Davies : in "Comparative Pharmacology", ed. by M. J. Michelson, Vol. II, Section 85, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Pergamon Press, Oxford, 1973, p. 851.
- 9) R. H. Adamson & S. M. Sieber : in "Survival in Toxic Environments", ed. by M. A. Q. Khan and J. P. Bederka, Academic Press, New York, 1974, p. 203.
- 10) E. Hodgson : in "Survival in Toxic Environments", ed. by M. A. Q. Khan and J. P. Bederka, Academic Press, New York, 1974, p. 213.
- 11) M. A. Q. Khan, M. L. Gassman & S. H. Ashrafi : in "Environmental Dynamics of Pesticides", ed. by R. Haque and V. H. Freed, Plenum Press, New York, 1975, p. 289.
- 12) M. O. James, J. R. Fouts & J. R. Bend : in "Pesticides in Aquatic Environments", ed. by M. A. Q. Khan, Plenum Press, New York, 1977, p. 171.
- 13) M. A. Q. Khan, F. Korte & J. F. Payne : in "Pesticides in Aquatic Environments", ed. by M. A. Q. Khan, Plenum Press, New York, 1977, p. 191.
- 14) J. L. Allen, V. K. Dawson & J. B. Hunn : in "Pesticide and Xenobiotic Metabolism in Aquatic Organisms", ed. by M. A. Q. Khan, J. J. Lech and J. J. Menn, ACS Symposium Series 99, American Chemical Society, Washington, D. C., 1979, p. 121.
- 15) J. T. Ahokas : in "Pesticide and Xenobiotic Metabolism in Aquatic Organisms", ed. by M. A. Q. Khan, J. J. Lech and J. J. Menn, ACS Symposium Series 99, American Chemical Society, Washington, D. C., 1979, p. 279.
- 16) D. R. Buhler & M. E. Rasmusson : *Arch. Biochem. Biophys.*, 103, 582 (1968).
- 17) J. J. Lech & C. N. Statham : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 24, 114 (1973).
- 18) K. Kobayashi, S. Kimura & E. Shimizu : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 42, 1365 (1976).
- 19) K. Kobayashi, S. Kimura & E. Shimizu : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 43, 601 (1977).
- 20) A. H. Glickman, C. N. Statham & J. J. Lech : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41, 649 (1977).
- 21) M. Shimura & Y. Sekizawa : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 41, 529 (1975).
- 22) R. P. Maickel, W. R. Jondorf & B. B. Brodie : *Federation Proc.*, 17, 390 (1958).
- 23) 小林邦男, 秋武 宏, 富山哲夫 : 日水誌, 36, 103 (1970).
- 24) H. Akitake & K. Kobayashi : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 41, 321 (1975).
- 25) K. Kobayashi, H. Akitake, C. Matsuda & S. Kimura : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 41, 1277 (1975).
- 26) K. Kobayashi, S. Kimura & H. Akitake : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 42, 171 (1976).
- 27) H. G. Mandel : "新しい薬物代謝学" (ラデュ・マンデル・ウエイ編 : 麻生芳郎・大森義仁監訳, 広川書店, 1974, P. 173).
- 28) C. Rappe & C. A. Nilsson : *J. Chromatogr.*, 67, 247 (1972).
- 29) K. Kobayashi & H. Akitake : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 41, 87 (1975).
- 30) K. Kobayashi, H. Akitake & K. Manabe : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 45, 173 (1979).
- 31) K. Kobayashi & H. Akitake : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 41, 93 (1975).
- 32) K. Kobayashi & N. Nakamura : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 45, 1001 (1979).
- 33) K. Kobayashi & N. Nakamura : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 45, 1185 (1979).
- 34) 田代重毅, 笹本忠夫, 相川高利, 徳永清吾, 谷口栄二, 江藤守経 : 日農化, 44, 124 (1970).

生物化学実験法

瓜谷都三・志村憲助・中村道德・船津 勝 編

還元糖の定量法

福井作蔵 1800円

核酸の一般的分離・定量法

水野重樹 1800円

高次構造の化学的研究法

柴田和雄 1200円

蛋白質の分子量・分子形

林 勝哉 1800円

蛋白質の電氣的性質

林 勝哉 1800円

蛋白質の旋光性 ORDとCD

浜口浩三・武貞啓子 2200円

蛋白質の定量法 <第2版>

菅原 潔・副島正美 1800円

SH基の化学修飾

石黒正恒 1800円

脂質分析法入門

藤野安彦 1800円

SH基の定量法

松本 博・国則登代 1800円

ゲル濾過法

志村憲助・江尻慎一郎

吉田充輝・石原弘章 1800円

<継続刊行>

学会出版センター