生を衛る化学 薬物代謝学

吉村英敏

中村学園大学, 〒814-01 福岡市城南區別府 5-7-1

Our Drug Metabolism Studies during the Last Four Decades

Hidetoshi YOSHIMURA

*Nakamura Gakuen College, 5-7-1 Befu, Johnan-ku,
Fukuoka, 814-01, Japan*

The drug metabolism studies in which we have been engaging for about 40 years since 1952 are briefly reviewed in this paper. Our main efforts were initially made to elucidate the metabolic fates of various abused drugs including barbiturates, carbamates, opioids, amphetamines and cannabinoids in mammals from pharmacological and toxicological points of view. Among the interesting findings obtained from these studies, the most remarkable one was that morphine-6-glucuronide, a minor metabolite of morphine, has much stronger analgesic activity than morphine. Recently we have also been interested in clarifying the enzyme system involved in the metabolic pathways of the above drugs. Several cytochrome P-450 isozymes were thus purified from the liver microsomes of mammals and their role in oxygenation of amphetamines and cannabinoids were elucidated. The finding that MALDO (microsomal aldehyde oxygenase), a purified P-450 isozyme, could catalyze an oxidation of lipid-soluble aldehydes to the corresponding carboxylic acids was most noticeable. Metabolic and toxicologic studies on furylfuramide (AF-2) and polychlorinated biphenyl (PCB) have also been performed using rats and other animal species, and some interesting results were obtained.

Keywords—drug metabolism; barbiturate; carbamate; morphine; morphine-6-glucuronide; amphetamine; tetrahydrocannabinol; cytochrome P-450 isozyme; PCB; furylfuramide

1. はじめに

「生を衛る化学」とは如何にも大げさに聞こえるが、これはいうまでもなくわが「衛生化学」を単に読み替えたものにほかならない。昭和 25 年 (1950 年), 筆者の大学卒業と時を同じくして九州大学医学部に薬学科が新設され, その第 2 講座衛生裁判化学教室初代教授として, 東大薬学科より塚元久雄先生が着任された。福岡を故郷とする筆者は薬化学教室の出身ではあったが, 恩師落合英二先生のすすめもあって, 塚元先生のもとでお手伝いすることとなった。

塚元教授は東大助教授時代, 特に裁判化学にその主力を傾注されていた。九大薬学科新設当時は, 戦後の混乱がなお十分に治まるには至っておらず, 催眠薬, 特にシクロバルビタールによる自殺が多発していた。この催眠薬の場合, 尿中には未変化体がほとんどみられず, 主として代謝物として排泄されるので, その構造が解明されない限り中毒死の原因薬物が何であるかを特定することは困難であった。塚元教授は裁判化学におけるこのような尿中代謝物検索の意義に着目され, 当時わが国で未だほとんど手がつけられていなかった薬物代謝研究を, 教室の中心テーマとして推進することを決められた。そして駆け出しの筆者が, まずは前記シクロバルビタールの代謝研究に従事することとなった。

かくして当教室の薬物代謝研究が開始され, 幸いに 1954 年にはその第 1 報を *Pharm. Bull.* 誌に発表することができた。¹⁾ なお, この 1950 年代半ばは, 世界の薬物代謝研究にとっても特記すべき時期であった。すなわち, 動物の肝ミクロゾームに, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) を補酵素とし, O₂ 存在下薬物を酸化する独特の酵素系が存在するという画期的発見が, アメリカ N.I.H. の Brodie らによりなされ

本総説は, 平成 3 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

たのが 1955 年である。²⁾ この知見とは別に、同じ 1955 年には N.I.H. の早石やオレゴン大学の Mason によるオキシゲナーゼの発見も行われている。³⁾ しかし、肝ミクロゾームの薬物酸化が、チトクロム P-450 (P-450) というモノオキシゲナーゼにより触媒されるという知見が得られるには、なお 10 年の歳月が必要であった。^{4,5)}

とはいえ、肝ミクロゾーム薬物酸化酵素系の発見とともに、Brodie は当時すでにこのような体内代謝が、薬効や毒性を規制する重要な因子であることを明らかにしつつあった。この卓見は、わが国はもとより世界の医薬研究者に強い影響を与え、その後の薬物代謝研究が急速な発展を遂げた端緒となった。そのような時期に合致して、当教室の薬物代謝研究が開始されたわけで、その幸運にも助けられて研究は順調に進展していった。また一方では、この頃環境汚染物質に対する世界的関心も年々高まっており、それらの生体への影響を評価するに当たっても、薬物代謝研究の必要性が強く認識されてきた。

かくして、薬物代謝学は衛生化学がカバーすべき重要な研究分野の 1 つとして次第にわが薬学に定着し、文字通り「生を衛る化学」としての地位を固めつつ、力強い歩みを続けている。ちなみに、日本薬学会主催の最初の「薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム」が、千葉大学薬学部北川教授により開催されたのは 1969 年であり、その 5 年後の 1974 年に「環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム」の第 1 回が、大阪大学薬学部近藤教授により実施されている。両シンポジウムはその後毎年開催され、年毎に参加者を増やしつつ本年はそれぞれ第 22 回及び 17 回の開催となっている。

2. 薬物代謝学

いうまでもないが、薬物代謝とは、生体に取り込まれた脂溶性の生体異物が種々の代謝（酸化、還元、加水分解、抱合）をうけ、より水溶性となって速やかに体外へ排泄されることをいう。この場合、大部分の生体異物は極性化（水溶性化）により速やかな排泄が行われるとともに、結果的に作用部位（レセプターなど）との反応性も低下して薬理活性の減弱、あるいは消失をもたらす。そのため、この代謝プロセスは一般に解毒反応として理解されている。

しかし、酸化反応のように極性化がそれ程著しくない代謝では、生体異物の構造変化に伴い、代謝物と作用部位との反応性がかえって増大する例もしばしばである。⁶⁾ このような場合、薬効や毒性の高進（活性化）をもたらすことになる。さらに、従来解毒反応とのみ理解されていた極性化の著しい抱合反応でも、最近では代謝的活性化の例が少なからず見出されている (Fig. 1).^{6,7)}

生体異物の大部分は、このような代謝をうけて解毒、あるいは活性化されることになるが、その一部には polychlorinated biphenyl (PCB) のように極めて代謝されにくい化合物群も存在する。PCB はじめその類縁化合物は世界的環境汚染物質としても知られ、食物などを介して少量ずつ体内に取り込まれては次第に蓄積し、直接的に有害な作用を及ぼす可能性が危惧されている。一方、これらは P-450 の強力な誘導能を有しており、長期に亘る体内蓄積は、P-450 の誘導を介してステロイドホルモンやプロスタノイド、あるいは脂溶性ビタミンなど内因性脂質の代謝を乱す可能性もある。さらには、誘導された P-450 により、外部から摂取する生体異物の活性化が促進され、間接的にも何らかの障害を惹起する可能性が指摘される。

このような理解に立脚すれば、薬物代謝研究が、医薬品をはじめ各種生体異物を取り扱う薬学において、如何に重要であるか容易にうなずかれる。このような研究としては、まず生体異物の構造とその代謝様式に関する研究や、代謝に関与する酵素の生化学的、分子生物学的研究などの基礎的研究がある。また、これらの成果を利用する次のような応用的研究も含まれる。すなわち、代謝によってもたらされる薬効・毒性の変化を取り扱う薬理学や毒性学、代謝の知見を基盤に医薬品の正しい適用を研究する薬剤学、代謝物の同定やその毒性学的知見から

Fig. 1. Metabolic Changes of Pharmacological Effects of Xenobiotics

中毒原因薬物を特定し、また中毒機作を考える裁判化学（法中毒学）、さらには代謝の知見を基盤に、より優れた医薬品構造をデザインし、あるいは直接的に医薬品や診断薬の創製に導く医薬品化学などがそうである。

筆者が九大薬学科（部）に在籍した約 40 年間の研究は、初期の 1—2 年（芳香族 N-オキシドの化学）及びカナダ留学中（1958 年—1960 年）の 2 年間の研究（アルカロイド・セラギンの構造研究）を除けば、ほとんどの研究が上記のいずれかに属する薬物代謝研究である。これらの代表的なものについては、すでにそれぞれ総説としてまとめたものも多く、また研究自体が古臭くなってしまったものもあるが、初期のものは塚元教授によるわが国の薬物代謝研究のはしりということもあるので、それらを含め筆者が関わった代謝研究の流れについて、若干の概説を試みることをお許し願いたい。

3. 薬物代謝と裁判化学

1) 初期の研究 教室名が衛生裁判化学教室（後に衛生化学・裁判化学教室と改称）と呼ばれただけに、これまでに手がけた主な薬物は、いずれも社会的問題となっている乱用薬物であった。すなわち、前述のシクロバルビタールを皮ぎりに、ヘキソバルビタール、チアミラール、セコバルビタールなどのバルビツール酸系催眠薬や、メプロバメート（トランキライザー）を含むカルバメート類についての代謝研究が、当初約 10 年間の主なターゲットとなった。これらの研究目的の第一は、尿中に排泄されてくる代謝物の構造を明らかにし、中毒原因となった薬物を特定することにあつた。これとともに、薬物構造に対する代謝様式を一般化することも重要な目標であった。

当時バルビツールの代謝に関しては、すでに Maynert⁸⁾ や Raventós⁹⁾ による総説があり、これらによると代謝物構造が明らかにされているものは、5 位置換基が鎖状アルキル基よりなる数種に限られていた。シクロバルビタール代謝についても、Fretwurst らのヒトにおける研究¹⁰⁾ があるものの、代謝物構造については不十分なものであった。このような背景において、土岐、黒岩らの協力のもと、ウサギを用い、シクロヘキセニル基を有するシクロバルビタールやヘキソバルビタールが、主として二重結合に隣るメチレン基（allyl 位）の水酸化体（3-ヒドロキシ体）と、これがさらに脱水素化された 3-オキシ体となって、尿中に排泄されることを明らかにした（Fig. 2）。^{1,11-15)} なおヘキソバルビタールの 3-ヒドロキシ体にはジアステロオマー 2 種（ α , β と命名）が存在しともに排泄される。酸素原子 1 個が導入されただけなのに、これらの代謝物には催眠作用は全くみられず、素朴な驚きを味わった。

これら最初の研究成果に勢いを得て、次に井出らによるセコバルビタール及びそのチオ誘導体（チアミラール）の代謝研究が取り上げられた。¹⁶⁻¹⁸⁾ Fig. 3 に示すように、ウサギにおいて両者とも 1-メチルブチル基の (ω -1)-酸化及び ω -酸化が生じた。ただし主代謝物は既知バルビツール代謝物⁹⁾ と異なり、 ω -カルボン酸である。しかも尿中の ω -カルボン酸と (ω -1)-アルコール体との比は、セコバルビタールでは 2 : 1 であるのに対し、チアミラールでは 50 : 1 で圧倒的に ω -カルボン酸が多かった。この研究から、わずかの構造の差がその代謝様式を大きく変えることを知らされた¹⁶⁻¹⁸⁾ (Fig. 3)。

このようにして、炭素数 4—6 個のアルキル基は比較的容易に酸化されることが分かり、一方また例外はあるが、鎖のメチル基やエチル基はかなり安定であることも分かってきた。しかし中間鎖長のプロピル基についてはなお不明で、この点の解明のため、山本、辰巳らにより当時トランキライザーとして新たに登場したメプロバメートの代謝が研究された。¹⁹⁻²¹⁾ この薬物はメチル基とプロピル基をもつプロパンジオールジカルバメートである (Fig. 4)。

Fig. 2. Metabolism of Cyclobarbitals and Hexobarbitals in Rabbits

その結果、予想通りウサギ、イヌにおける主代謝物はプロピル基の (ω -1)-アルコール体で、その一部は *O*-グルクロニドとなって尿中に排泄されることが分かった (Fig. 4). さらに興味ある新発見として、カルバメート基の N 原子にグルクロン酸が結合した *N*-グルクロニドの存在が明らかにされた.¹⁹⁻²¹⁾ このタイプのグルクロニドは当時としては全く新規のもので、それまで知られていた不安定な芳香族一級アミンの *N*-グルクロニドとは異なり、化学的にも極めて安定で、かつ β -グルクロニダーゼの基質とはならないことが分かった。

その後このような *N*-グルクロニドは、催眠薬エチナメートのカルバメート基にも生成することが明らかにされ (Fig. 5), カルバメート基に共通する代謝様式であることが確認された.^{20,21)} ちなみに、武田らはこれらカルバメート *N*-グルクロニドが、原薬物の中樞作用を完全に喪失した解毒産物であり、また β -グルクロニダーゼの基質にならないところから、体内でも安定でそのまま尿中に排泄されることを明らかにしている.²²⁾

同じ頃、宇野ら²³⁾による化学療法剤スルファチアゾールの、あるいは赤木ら²⁴⁾による人工甘味料ズルチンの各 *N*-グルクロニドの発見が相次いでなされた (Fig. 5). これらはいずれも、カルバメート *N*-グルクロニドと同じアミド型の *N*-グルクロニドに分類しうるもので、新規の代謝様式として注目された。なおグルクロニドについては、その後 10 数年を経て興味ある新型が続けて発見されている。すなわち、アンモニウム型 *N*-グルクロニド²⁵⁾ や *C*-グルクロニド²⁶⁾ がそうである (Fig. 6).

前者は抗ヒスタミン剤トリペレナミンのヒトにおける尿中主代謝物 (投与量の 20%) としてはじめて見出され

Fig. 3. Structures of Secobarbital (X=O) and Thiamylal (X=S)

Arrows show the major sites of oxidation.

Fig. 4. Metabolism of Meprobamate in Rabbits and Dogs

Fig. 5. Structures of *N*-Glucuronides of Ethinamate, Dulcin and Sulfathiazole

GA, glucuronic acid moiety.

たものである。²⁵⁾ その後少なからず同タイプの *N*-グルクロニドの生成例が報告され注目されている。後者は抗炎症剤フェニルブタゾンの活性メチレンに、グルクロン酸が結合した極めて珍しいタイプのもので、フェニルブタゾンを経口投与したヒト尿中に見出されている (投与量の 24%)。²⁶⁾

2) モルヒネの代謝 代謝様式に関する研究はその後も引き続き行われ、アルカロイド・ブルシンの代謝研究にはじまった渡部、小栗らによる、芳香環上隣接する 2 つのメトキシ基の選択的脱 *O*-メチル化²⁷⁻²⁹⁾や、辻らによるアルキルアリルエーテルにおける、アルキル鎖の長さとお脱アルキル化率に関する規則性、³⁰⁻³²⁾さらには鎮咳作用をもつ阿片アルカロイド・ノスカピンにおける角田らの興味ある C-C 開裂反応³³⁾などが明らかにされた。アルキルアリルエーテルの代謝研究では、代謝様式に止らず脱アルキル化反応における重松らの酵素化学的研究もある。³⁴⁻³⁸⁾これは補酵素 reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) の、従来の薬物代謝にみられない高い有効性が発端となって開始されたものである。

これらの研究とともに、1960 年代後半に入りモルヒネの代謝研究が開始された。この研究は教室の主要テーマの 1 つとして、いまでも小栗らにより継続して進行中である。したがって、これまでいくつかの総説にまとめており、³⁷⁻³⁹⁾重複するところもあるが再度簡潔に述べることとする。当然のことながら、本研究も裁判化学的目的から開始されたものである。すなわち、本研究の当初の目標は、乱用者の尿を用い、如何にすれば高感度で確実、迅速に、モルヒネ摂取を証明しうるかの方法を確立することであった。モルヒネが主として 3-グルクロニドとして尿中に排泄されることは、当時すでにヒト⁴⁰⁾や動物⁴¹⁾で明らかにさせていた。高速液体クロマトグラフィーが世に出ていない当時としては、水溶性のグルクロニドを加水分解し、遊離するモルヒネを抽出し検出するのが最良と考えられた。

小栗らによるこの研究により、モルヒネのグルクロニド結合は意外に強固で、最高値のモルヒネ遊離をもたらすには、尿を最終塩酸濃度 15% として、30 分間沸騰水浴上加熱、加水分解する必要があること、尿中微量モルヒネの抽出には、クロロホルムによる連続抽出が泡立ちもなく簡便、確実であること、なおこの加水分解、抽出操作には、モルヒネの酸化防止のため、亜硫酸ナトリウムの添加が必要なことなどが明らかにされた。⁴²⁾検出法としても、薄層クロマトグラフィー (TLC) を行い、まずヨウ化白金酸カリによる呈色でモルヒネの存在を確認したのち、同じ薄層プレートをアンモニア蒸気にあて、モルヒネが酸化されて生じるプソイドモルヒネを、UV ランプ下蛍光検出することにより再確認するという新方法が確立された。⁴³⁾

モルヒネにはグルクロニドを生成しうる水酸基として、3 位フェノール基のほかに 6 位アルコール基もあり、上記の研究成果の確認には、どうしてもこれらグルクロニドの標品が必要である。また従来から知られている 3-グルクロニド (M-3-G) とともに、6-グルクロニド (M-6-G) の代謝物としての存在の有無も確認する必要がある (Fig. 7)。幸い、小栗らによる両グルクロニドの化学的合成が成功し、早速上記新検出法において設定した諸条件の合理性が検討され、最良の条件であることが確認された。⁴⁴⁻⁴⁶⁾

すでに述べたように、極性化がそれ程は強くない酸化成績体では、母化合物より薬理作用が増大する例もしばしば見出されている。しかし、極性化が特に著しいグルクロン酸抱合反応は、従来真の解毒反応と信じられていた。事実、モルヒネの主代謝物である M-3-G には鎮痛作用はないことが知られている。⁴¹⁾しかし、折角 M-6-G を合成したこともあり、植木らの協力により、念のためその鎮痛作用がマウ

Fig. 6. Structures of Tripelenamine N-Glucuronide and Phenylbutazone C-Glucuronide

Fig. 7. Structures of Morphine 3- and 6-Glucuronides

M-3-G: R_1 = glucuronic acid moiety, R_2 = H
M-6-G: R_1 = H, R_2 = glucuronic acid moiety

TABLE I. Analgesic Activity of Morphine and Morphine-6-glucuronide

	ED ₅₀ mg/kg		ED ₅₀ ng/kg
	Hot plate (s.c.)	Haffner (s.c.)	Haffner (i.c.v.)
Morphine hydrochloride	4.5 (3.2—6.3)	5.9 (3.9—8.9)	700 (440—1120)
Morphine-6-glucuronide	1.2 (0.7—2.0)	1.5 (0.8—2.7)	16 (9—27)

Drugs were injected to mice subcutaneously (s.c.) or intracerebroventriculally (i.c.v.).
Values in parentheses are 95% confidence limits.

スで検討された。その結果、驚くべきことに皮下注射でモルヒネの約 4 倍、脳室内に直接注入すれば実に 45 倍もの鎮痛作用が M-6-G により示された (Table I).⁴⁷⁾ この M-6-G の鎮痛作用が加水分解されて生成したモルヒネによるものでなく、M-6-G 自身によることは、飯田らによる ¹⁴C-標識の M-6-G の体内動態の検討から明らかにされ、⁴⁸⁾ また小栗らによるその後の受容体結合実験からも支持された。⁴⁹⁾

一方、合成標品の利用により、M-6-G が微量ながら M-3-G とともに、モルヒネ投与のウサギ尿中に排泄されていることが確認され、⁵⁰⁾ ヒトを含め他の多くの実験動物においても微量代謝物であることが示された。⁵¹⁾ 最近の肝ミクロゾームを用いた Kuo らによる *in vitro* 研究⁵²⁾ によると、M-3-G と M-6-G の生成比は動物によって大差があり、モルモットでは両者の比が約 4 : 1 と最高の M-6-G 生成活性を有することが明らかにされた。ウサギではこの比が 40 : 1、ラットでは 90 : 1、さらにマウスになると 300 : 1 である。ただし *in vivo* では、ラット、マウスにおける M-6-G 生成は実際上認め難い。

小栗らによると、モルヒネの両グルクロニドは生体内で意外に安定で、かなり長時間に亘り体内を循環している。³⁸⁾ M-6-G に強い鎮痛作用があるという当時の常識を破る発見は、国際的にかなりの関心がもたれる一方で、無視もされ、M-6-G の供与が法的に困難なこともあって、自ら合成してまで追試する研究者も最近まで現れずにいた。しかし、1980 年代に入り、スウェーデンの Svensson らが、モルヒネ及びその抱合体の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による優れた分析法を開発するとともに、はじめてヒトにおける鎮痛作用に対する M-6-G の寄与の可能性を示唆する結果を報告した。⁵³⁻⁵⁵⁾ すなわち、モルヒネを 4 時間毎に経口投与したガン患者の血液中、M-3-G と M-6-G の比が 10 : 1 であり、かつ M-6-G のレベルはモルヒネのそれより高いことを示したのである。次いで 1988 年、ロンドンの Osborne らは、⁵⁶⁾ M-6-G を 10 人のガン患者に 1 mg/kg の用量で静脈注射し、ヒトにおける明らかな鎮痛効果をはじめて明らかにし、モルヒネ投与時の鎮痛作用は、むしろ体内で生成した M-6-G に起因すると結論した。かくして彼らはモルヒネは M-6-G の prodrug であると考え極言している。最近ガン患者の耐えがたい痛みに対するモルヒネの経口投与方法が見直されてきた時期に合致し、前期の M-6-G の知見は極めて重要と考えられ、今後の研究の進展が期待される。

これらヒトに対する研究と並行して、小栗らはモルヒネのグルクロン酸抱合反応を触媒する、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼの動物肝臓よりの精製に力を注いできた。このトランスフェラーゼは小胞体膜結合の不安定な酵素で、多くのアイソザイムよりなる。これまで本酵素の精製には国際的にも多くの研究がなされ、モルヒネに高い特異性を示すアイソザイムも精製されている。⁵⁷⁾ 当教室においても新規なアフィニティーカラムの開発により、各種動物組織からの精製が行われているが、目下のところ M-6-G の生成のみを特異的に触媒するアイソザイムは見出されていない。

これら当教室におけるモルヒネの代謝研究及び M-6-G の鎮痛作用の発見に付随して、森らによるコディン⁵⁸⁻⁶⁰⁾ やナロルフィン、^{61,62)} 及び石田らによるオキシコドン^{63,64)} など類縁化合物の代謝も研究された。さらに一連のモルヒネ誘導体について、硫酸エステル合成と鎮痛作用に関する医薬品化学的研究^{44,65)} も行われた。医薬の原点としてのモルヒネに関する研究は、いまなお薬理学における重要なテーマの 1 つとして、国際的にも高い関心が寄せられている。当教室では、裁判化学的検出法の研究が発端となり、現在に及ぶ約 30 年間、モルヒネの代謝に関する薬理的、生化学的研究が行われてきたが、なお追求すべき問題は山積しており、当分は続行の勢いとなっている。

3) メタンフェタミン (MP) の代謝 アメリカにおけるコカインやヘロインなど麻薬類の恐るべき乱用に対し、わが国最大の乱用薬物は覚せい剤 MP である。覚せい剤のわが国における乱用は、第 1 回目が戦後の混乱と

Fig. 8. Chemical Structures of Amphetamine, Methamphetamine and the *in Vivo* Unconjugated Metabolites

退廃の世相を反映して始まり、昭和 29 年 (1954 年) にピークとなった。一旦これが麻薬ヘロインにとって替られた後、昭和 40 年代半ば頃より再び覚せい剤乱用が始まり今日に至っている。暴力団が資金源として介入し出したこともあり、覚せい剤事犯の検挙者は昭和 55 年より昭和 63 年まで年間 2 万人を超えている。平成元年度の検挙者は幾分下向きになり 2 万人を割っているものの、押収量はなお高水準という。⁶⁶⁾ 覚せい剤の乱用は本人の心身をむしばむのみならず、遂にはその家族を含む生活周辺に悲惨な社会的問題を惹起する。その防止策の一環として、乱用者発見のための尿中 MP の微量検出法の確立は必須といえる。

この検出法についてはすでに多くの方法が開発されており、尿のみでなく唾液、汗、さらには毛髪からの検出さえ可能となっている。^{67,68)} MP の体内変化についてもかなりの研究があり、Fig. 8 に示すような代謝物の生成が知られている。⁶⁸⁾ しかし、どうしたことが、これらの代謝反応に関与する酵素系については、未だほとんど検討されていない。アンフェタミン (AP) の生成における N-脱メチル化やフェニルアセトン生成における脱アミノ化反応、さらには安息香酸生成に含まれる C-C 開裂反応など、主要な代謝反応に関してさえも、これまでの知見は酵素化学的にきわめて不十分である。

1970 年代半ばには肝小胞体より P-450 分子種の精製が可能となったこともあり、^{69,70)} 当教室でも 1980 年代に入って、馬場ら、山田らにより MP 代謝に係わる諸酵素の精製と、酵素的基盤に立った代謝経路の解明を目指した研究が開始された。このうち N-脱メチル化は、ヒトを含め各種動物でみられる主代謝反応である。本反応は当然 P-450 により不安定なカルビノールアミン中間体を生成し、これが分解してホルムアルデヒドを離脱する機構で進行すると考えられる。しかし精査の結果、N-脱メチル化にはこの P-450 とともに、Ziegler の発見にかかる FAD-モノオキシゲナーゼの関与もあることが分かった。^{71,72)} 最近モルモット肝より、MP を基質とするこのモノオキシゲナーゼの 2 つのアイソザイムが単離、精製された。⁷³⁾ ラットの場合、P-450 と FAD-モノオキシゲナーゼの両酵素系がほぼ同程度に関与するのに対して、モルモットでは後者によってのみ N-脱メチル化が進行するという⁷⁴⁾ (Fig. 9)。

Fig. 9 に示すように、FAD-モノオキシゲナーゼ関与の N-脱メチル化には数段階の反応が含まれている。すなわち、N-水酸化とそれに続く脱水素反応によるニトロンの生成、次いで非酵素的な加水分解によりヒドロキシアミン体が生成し、これが還元されて AP となる。一方、P-450 による N-脱メチル化は、カルビノールアミンの

麻には類縁の多くの成分が含まれ、これらはカンナビノイドと総称されている。THC はその化学構造中N原子を含まず、他の催幻覚物質と異なる特異な構造を有している (Fig. 10)。

当教室ではまず荒牧らにより主要カンナビノイドの検出法を確立し,⁸¹⁾ 次いで渡辺らによる代謝研究を開始したが、暫時の後、本研究は新設の北陸大学薬学部へ引継がれ、現在、山本、渡辺らによる精力的な研究が行われている。⁸²⁾ THC は肝ミクロゾームにより多彩な酸化をうけ、現在多数の代謝物の構造が明らかにされている (Fig. 10)。

なお Δ^9 -THC は酸により容易に二重結合が隣りに転移し Δ^8 -THC となるので、多くの場合山本らは Δ^9 -THC をあらかじめ Δ^8 -THC に変えて代謝研究を行っている。一部は Δ^9 -THC についても検討しており、同様の反応が進行することを認めている。それらの概要についてはすでに総説もあるので、^{83,84)} ここでは省略する。ただ、この主代謝経路となっている 11 位メチル基からカルボキシル基に至る酸化経路のすべてに、P-450 の関与があることを最近明らかにしているの、⁸⁵⁾ これについてのみ概説する (Fig. 11)。

Fig. 10. Major Sites of Oxidation of Δ^9 -THC
Arrows show sites of oxidation.

Fig. 11. Metabolic Pathway of Δ^8 -THC at the 11-Position

他の二重結合上のメチル基と同様に、 Δ^8 -THC の 11 位メチル基は P-450 により容易に 11-ヒドロキシ体となるが、次のアルデヒド体への酸化も、また最終的なカルボン酸体への酸化すらも、肝ミクロゾームの P-450 により触媒されるとは驚くべきことである。周知のように、アルデヒドよりカルボン酸への酸化は、主としてミトコンドリア、あるいは上清分画に存在するアルデヒド脱水素酵素により触媒される。このような反応が P-450 で進行することは、これまで全く知られていなかった。然るに今回、マウス肝ミクロゾームを用い、 $^{18}\text{O}_2$ 気相下、NADPH 生成系とともに 11-OXO-THC をインキュベートすると、1 原子の ^{18}O を含むカルボン酸体が生成することが示されたのである。⁸⁵⁾ 本酵素は各種脂溶性アルデヒド類も基質とし、microsomal aldehyde oxygenase (MALDO) と名付けられた。⁸⁶⁾ その後、雄マウス肝より分子量約 5 万のその本体が精製され、MUT-2 と命名されている。^{87,88)}

なお前記の 11-ヒドロキシ体、11-オキシ体はともに強い薬理活性を有する活性代謝物であり、^{83,84)} 薬理学的見地からも、本代謝経路は重要な意味を含んでいる。

5) ストリキニーネ (St) の代謝 ストリキニーネ (St) は乱用薬物ではないが、極めて強いけいれん毒で、年間数件とはいえ誤用による事故や自殺事件があり、また時には他殺の事例すらみられるところから、裁判化学的に重要な薬物といえる。しかし、その強い急性毒性、また比較的複雑な構造のためか、近年まで代謝物についての知見は皆無であった。当教室では 1960 年代初め、小栗、渡部らにより 1 度ウサギ肝スライスをを用いての *in vitro* 代謝が検討された。その結果、主代謝物の 1 つとして 2-ヒドロキシ体を同定することができたが、当時の技術では他の代謝物の同定は困難をきわめ、あきらめざるを得なかった。⁸⁹⁾

最近に至り再度この研究に取り組むこととなった。すなわち、三嶋、谷本らによるラットについての *in vivo* 代謝、さらにはラット、マウス、ウサギ、モルモット、及びイヌの肝標品を用いての *in vitro* 代謝研究が再開され、幸いにも機器分析の駆使により Fig. 12 に示す各代謝物の同定に成功した。⁹⁰⁻⁹⁵⁾

各種動物でのこれら代謝物の生成比率にはかなりの種差がみられ、ラット、マウス肝では 16-ヒドロキシ体 (16-

Fig. 12. The Major Metabolic Pathways of Strychnine

OH St), モルモット, ウサギ肝では 2-ヒドロキシ体 (2-OH St), イヌでは *N*-オキシド (St *N*-oxide) がそれぞれ主代謝物であった。⁹²⁾ これらはいずれも解毒産物であることが知られている。^{96,97)} 興味あることに, St の毒性に抵抗性のモルモットでは代謝物の生成量が他の動物より多く, 代謝活性と急性毒性がほぼ逆比例している。⁹²⁾ また, フェノバルビタール (PB) 前処理ラットでは代謝量が増え, 特に 2-OH St と St *N*-oxide の生成量が著増し, それぞれ対照の約 7.9 倍, 及び約 4.8 倍にもなることが見出された。⁹⁴⁾ このことは, ラットを PB 処理すると St の毒性が軽減するという結果⁹⁸⁾によく一致する。また, PB 誘導性の 2 つの P-450 種である P-450_b (P-450 IIB1) と P-450_c (P-450 IIB2) を, PB 処理ラット肝より精製し再構成系にて活性を調べると, 選択的に 2-OH St と St *N*-oxide の生成に高い活性が認められた。⁹⁴⁾ これらの結果は, St が P-450 IIB subfamily に属する分子種の特異的基質であることを示唆するとともに, P-450 分子種により酸化部位選択性があることを示している。

PB による前処理で, ラットと同様に他の動物肝ミクロゾームでも 2-OH St の生成活性は著しく増加し, マウスで 10.5 倍, ウサギで 5.5 倍, イヌでは 6.5 倍となった。一方, モルモットのみは未処理動物ですでに高い 2-水酸化活性を有し, PB 処理を行ってもわずかに最小の 2.5 倍の増加を示したに過ぎなかった。このことは, モルモットでは P-450 IIB subfamily に属する P-450 分子種が, 常在型として発現していることを示唆している。そこで未処理モルモット肝ミクロゾームより, 抗 P-450_b 抗体に対する反応性を指標として, P-450 分子種の精製を行った。かくして得られた P-450_{GP-1} は, その N 末端アミノ酸鎖 33 番目までの比較において, 当然のことながら, 他の動物より単離された P-450 IIB subfamily の P-450 種のそれに対してのみ, 高い相同性を示した。また再構成において, St 2-水酸化を効率よく触媒した。⁹⁵⁾

4. 薬物代謝と毒性学

1) アンチピリン及びアミノピリンの代謝 この両解熱鎮痛薬は比較的最近までの長い間, 市販風邪薬の主成分として広く常用されてきた薬物である。これらはしかし, アナフィラキシーショック, 丘疹性発疹, 固定薬疹, 無顆粒球症などのアレルギー症状を起こすことも知られている。これら小分子の薬物がアレルギー反応を惹起するには, まず生体高分子と共有結合して抗原となることが必要である。しかし, アンチピリン自身は蛋白結合性がなく,⁹⁹⁾ またアミノピリンにおいてもこれが弱い¹⁰⁰⁾ ことから, 恐らく両薬物は生体内代謝によってハブテン化するものと推定された。かくして, 当教室では 1960 年代後半からアレルギー発症機序の解明を目的として, 占野らによりまずアンチピリンについて, 次いでアミノピリンについての代謝研究が開始された。

当時アンチピリンは, ヒトや動物で主として 4-ヒドロキシ体とその抱合体に代謝されることが知られていた。¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ 酸化的代謝物としてはこの 4-ヒドロキシ体が唯一のものであった。アミノピリンにおいても, 4 位ジメチルアミノ基における酸化的脱メチル化が主代謝反応とされていた。^{100,102,104)} すなわち, 4-モノメチルアミノアンチピリン, 4-アミノアンチピリン及び 4-アセチルアミノアンチピリンが主代謝物である。これらの知見をもとに再検討した結果, アンチピリンはヒト及び各種実験動物で, 従来知られていた 4-ヒドロキシ体に加え, 3 位メチル基の酸化体 (3-ヒドロキシメチル体) にも代謝されることが見出された。¹⁰⁵⁾ その一部はさらにカルボン酸体となることも分かった (Fig. 13)。¹⁰⁶⁾

アンチピリンの 3 位メチル基は二重結合上にあり, その酸化はいわゆる allyl 位酸化として生じし易いのは当

然でもある。そこで、この新知見が構造類似のアミノピリンの代謝にも適用しうるか否かが直ちに検討された。その結果、量的にはアンチピリンの場合ほど多くはないが、3-ヒドロキシメチル体の生成が予想通り確認され、さらにその一部はカルボン酸体に至るまで酸化されることが判明した (Fig. 13).¹⁰⁷⁾

なおラットで3-ヒドロキシメチル体の生成を触媒する P-450 分子種は、PB や 3-メチルコラントレンでは誘導されず、多分常在性の P-450 種と考えられる。ただし、現在のところまだどの分子種であるかは特定されていない。¹⁰⁸⁾ この3位ヒドロキシメチル体からカルボン酸体に至る経路には、当然中間体としてアルデヒド体が生成する筈であり、この中間体がハプテンとなる可能性が推定された。

この点を明らかにするため、別途合成したアミノピリンの3-アルデヒド体につき、早速血清蛋白質との結合性が検討された。¹⁰⁹⁾ その結果、アルブミンよりむしろ γ -グロブリンと強く結合することが分かった。そこで、3-アルデヒド体とウシ血清 γ -グロブリン (BGG) との結合体を作り、これと Freund's complete adjuvant とでウサギに感作し、血清を赤血球凝集反応で調べると、アミノピリンの抗体が生成していることが明らかとなった。¹⁰⁹⁾

この結果は、3-アルデヒド体が BGG と結合して抗原化することを示している。最近さらに重松らは、3-アルデヒド体を除毛したモルモット腹部皮内に注射して感作し、3週間後に各代謝物による紅斑の誘発試験を行っている。その結果、3-アルデヒド体で明らかな誘発が観察されたという。¹¹⁰⁾ これらアレルギー発症機構については現在重松らによりさらに検討が続けられている。

2) フリルフラマイド (AF-2) の代謝 2 置換-5-ニトロフラン誘導体には強い抗菌作用をもつものが多く、フリルフラマイド (AF-2) も食品添加物 (殺菌料) として 1965 年に許可されている (Fig. 14)。しかし、ニトロフラン誘導体の安全性をめぐる議論が次第に高まり、AF-2 にも強い変異原性が見出され、かつマウス前胃に腫瘍を発生させることが確認されるに至って、1974 年遂にその使用が禁止された。

当教室においてもその社会性を考え、安全性確認の一環として AF-2 を含む若干のニトロフラン誘導体の代謝研究を開始した。その予備的研究から、かなり速やかで複雑な代謝が進行することが分かり、当初は研究にかなりの困難が予想された。しかし、1970 年代に入って、¹⁴C-標識の AF-2 の利用による本格的取組みが可能となり、辰己らによる研究がようやく軌道にのった。かくして、¹⁴C-AF-2 をラットに経口投与した場合、消化管からの放射能の吸収はあまりよくなく (約 59%)、また代謝も速やかで未変化体としては尿中に極めてわずかし排泄されないことが分かった。¹¹¹⁾ この難吸収性の理由として、AF-2 は小腸粘膜でかなり速やかに分解され、その分解物のより多くが難吸収性であることが挙げられている。¹¹²⁾ また小腸粘膜における分解の初期には、キサンチン酸化酵素によるニトロ基の還元反応が関与することが示唆された。¹¹³⁾ このように、食品添加物としての AF-2 が小腸粘膜で分解されて不活性化されるとすれば、むしろ好ましいことと考えられた。

前記のように、AF-2 は小腸粘膜中のキサンチン酸化酵素により還元されるが、その過程で一部は蛋白質などの高分子と結合することが示唆された。¹¹⁸⁾ この点さらに、キサンチン酸化酵素-ヒポキサンチン系による AF-2 の *in vitro* 還元で、核酸 (DNA, RNA) や蛋白質 (BSA) への結合が起こることが確かめられた。¹¹⁴⁾ また実際に、¹⁴C-AF-2 をラットに経口投与して調べると、放射能の肝、腎の蛋白質や肝の核酸への結合が確認された。¹¹⁴⁾

なお、AF-2 のミルク及びラット肝キサンチン酸化酵素、あるいはラット肝ミクロゾームによる AF-2 の還元生成体として、5-オキソピロリン体が得られ、これは Fig. 15 に示す経路で生成すると考えられている。¹¹⁵⁾ この還元に先立ち *cis-trans* 異性化が起こるが、この興味ある異性化反応の機序は Fig. 16 のように考えられる。^{116,117)} また別に、AF-2 を経口投与したウサギ尿より、特殊な構造の 5-メチルチオ誘導体と考えられる *in vivo* 代謝物が微量ながら単離されている (Fig. 17).¹¹⁸⁾

前記の蛋白質、核酸のような高分子と結合しうる

Fig. 13. Major Sites of Oxidation of Antipyrine and Aminopyrine

Arrows show sites of oxidation.

Fig. 14. Structure of Furfurylformamide

Fig. 15. Postulated Pathway of Reduction of AF-2 by Nitroreductase

Fig. 16. Postulated Mechanism for the *cis-trans* Isomerization of AF-2 by Xanthine Oxidase

活性代謝物の生成は、AF-2 の抗菌性、あるいは変異原性などの生物活性の発現機作とも密接に関連すると考えられ、毒性学的に極めて重要である。したがって、このニトロ基の還元については、他のニトロフラン誘導体も含めてさらに詳細な研究が行われているが、ここでは AF-2 の代謝研究に限って概説した。なおこれらニトロ基の還元にはじまった辰己らの研究は、その後各種の薬物還元酵素の研究に発展し続けている。¹¹⁹⁾

3) Polychlorinated Biphenyl (PCB) の代謝

a) 油症——1968 年夏、痤瘡様皮疹を伴う特異な皮膚症状を訴える患者がはじめて九大病院を訪れ、その後相次いで数家族が同様症状を主訴として来院した。その年の 10 月 10 日には「現代の奇病」として新聞に報道されることともなったが、これに対処して結成された九大研究班により、日ならずして本症がカネミ倉庫 (株) 製のライスオイル (米糠油) による食中毒であることが解明され、油症 (Yusho) と呼ばれるようになった。¹²⁰⁾ 問題のライスオイル中には、製造過程で熱媒体として使用されていた、カネクロール 400 という 4 塩素化ビフェニルを主成分とする、PCB 製品の大量が混入していたのである。¹²¹⁾ 油症の症状は痤瘡様皮疹 (塩素ニキビ)、爪の変形・着色、マイボーム腺の腫脹・分泌過多、眼瞼・歯肉の色素沈着、月経不順や性欲減退などの内分泌障害、細気管支炎症状など多岐に亘り、関節痛、腹痛、しびれ感、脱力感

Fig. 17. Metabolite Isolated from Urine of Rabbit Administered Orally with AF-2

Fig. 18. Structures of PCB, PCDF, PCQ and PCDD

などを訴える患者も多かった。¹²²⁾

保健所へ届け出た患者数は約 14 000 名という多数にのぼり、このうち油症と認定された患者も約 2000 名に達した。当初原因ライスオイル中に大量の PCB が検出され、油症は PCB による亜急性中毒症と結論された。しかし、その後分析技術の進歩とも相俟って、このライスオイル中には PCB のほか、微量の polychlorinated dibenzofuran (PCDF) が検出され、¹²³⁾ さらに PCB の二量体 polychlorinated quaterphenyl (PCQ) が、PCB とほぼ同量混在することも明らかになった。¹²⁴⁾ 最近では、PCDF の 1/10 程度の微量ながら猛毒といわれるダイオキシン類 (PCDD) の含有すら報告されている (Fig. 18).¹²⁵⁾ そのライスオイル中の含量と毒性の強さから考え、油症の原因物質としては PCDF、特に 2, 3, 4, 7, 8-ペンタクロロジベンゾフラン (PenCDF) が主役で、後述のオルト位に塩素置換基がない coplanar PCB がこれに次いで重要と考えられている。

PCB はその優れた物性により、これまで産業界で広範かつ多量に使用されてきた。一方、PCDF や PCDD そのものには何らの用途もないけれども、PCB や除草剤 (2,4-D, 2,4,5-T) などの製造時に副産物として製品に混入し、これまた広範に使用されてきた。そのため、これらハロゲン化芳香族炭化水素類にまつわる事件が、アメリカをはじめ世界のあちこちで多発し、油症における悲惨な症状の発現から、ヒトへの影響が強く危惧されている。また同時に、これらによる世界的環境汚染も極めて深刻で、国際的関心事ともなっている。これら PCB や油症の諸問題については、これまで吉原、古賀両スタッフをはじめ、多くの教室員により現在に至る 20 年余の研究が支えられてきた。これらについてはその都度の総説¹²⁶⁻¹³⁰⁾ もあるので、ここでは毒性学的に重要な酵素誘導の問題と、最近明らかになった PCB の酸化的代謝と毒性の問題に限って概説する。

b) PCB の酵素誘導—PCB には塩素置換の数と位置により多数の異性体や同族体が存在する。これらのうち塩素置換基の多いものは、一般に代謝されにくく肝に貯留し易いため、P-450 の強力な誘導能を有している。この誘導能には種々のタイプがあるが、ラットを用いた多くの単一 PCB 分子による誘導パターンが、アメリカの Goldstein¹³¹⁾ ら及び教室の小沢ら¹³²⁾により独立して検討された結果、PB 型と 3-メチルコラントレン (MC) 型、及び両者の混合型の 3 グループに大別しうることが分かった。Fig. 19 に若干の 4—6 塩素化体を例示するが、このうち、ビフェニル結合のオルト位 (2 又は 6 位) に塩素置換基のない 3,4,3',4'-テトラクロロビフェニル (TCB), 3,4,5,3',4'-ペンタクロロビフェニル (PenCB) 及び 3,4,5,3',4',5'-ヘキサクロロビフェニル (HexCB) は、いずれも 2 つのベンゼン環が同一平面をとりうるので coplanar PCB と呼ばれ、これらは MC 型の誘導能を示した (Fig. 19).¹³¹⁻¹³³⁾

これに対し、coplanar PCB のオルト位に 1 個の塩素置換基を有する PCB、すなわち 2,3,4,3',4'-PenCB, 2,4,5,3',4'-PenCB, 及び 2,3,4,5,3',4'-HexCB では MC, PB の混合型を示す。¹³²⁾ また、coplanar PCB に 2 個のオルト塩基置換基をもつ 2,4,5,2',4',5'-HexCB や non-coplanar の 4 塩素化体 (2,5,2',5'-TCB 及び 2,4,3',4'-TCB) では PB 型誘導能を現す。¹³²⁾ すなわち、ラットに MC 型 PCB を投与すると、その肝ミクロゾームに P-450_c (P450 IA1) と P-450_a (P450 IA2) が特異的に誘導され、これらが関与する代謝が高進することになる。これに対し、PB 型 PCB の投与は P-450_b (P450 IIB1) と P-450_e (P450 IIB2) の誘導をもたらす。混合型 PCB では両方の分子種が誘導される。¹³⁴⁾

一方、これらの誘導のタイプと毒性発現に関し、極めて興味ある事実が見出された。¹³³⁾ PCB などハロゲン化芳香族炭化水素類が現す毒性は動物によりかなり異なるが、その強さも各化合物によって大きく変動する。この強さを測る指標として、筆者らはラットにおける体重増加の抑制、肝脂肪の増加、及び胸腺や脾臓の萎縮の 3 種を用いている。いずれも重量を測定するだけの簡単なものであるので、毒性指標として最適と思われる。これら

Fig. 19. Structures of Several Tetra, Penta and Hexachlorobiphenyls

の指標を用いて単一 PCB 分子の毒性の強さを調べたところ、驚くべきことに、MC 型誘導を示す coplanar PCB のみ強い毒性を現し、PB 型誘導性の PCB では前記の指標とした毒性をほとんど示さなかった。しかも、coplanar PCB が現す毒性の強さは、その MC 型誘導能の大小と極めてよく並行し、3,4,5,3',4'-PenCB は PCB 中最高の MC 型誘導能を示すとともに、最高の毒性を発現した。混合型誘導を示す PCB でも、その MC 型誘導能の強さに比例して毒性も高く出ることが明らかとなった。¹³³⁾

MC 型誘導能と毒性の強弱が何故このように一致するかの説明として、Poland らの Ah レセプター説がある。^{135,136)} すなわち、細胞内に取り込まれた MC 型の誘導剤は、細胞質内の Ah レセプターと名付けられた蛋白質と結合して核内に移行し、DNA 上の一定の部位に結合して特定の遺伝子の転写を促進すると考えられている。その結果、P-450 の新規合成が促進される。この誘導機構と全く同様に、毒性発現もまた MC 型誘導剤の Ah レセプターとの結合を介して行われるという考えである。現在最も妥当と考えられているこの説も、モルモットにおいてはハロゲン化芳香族炭化水素に極めて高い毒性が現れるのに対し、酵素誘導の方はあまり顕著でないという矛盾する事実もあり、必ずしも十分な説明とはなっていない。

前述のように、油症の原因物質としては PCDF や coplanar PCB が重要と考えられている。これらは動物体内で極めて安定で、たとえば、PCB 中最高毒性を示す 3,4,5,3',4'-PenCB は、0.05 mg/kg をラットに 2 回経口投与するだけで、8 カ月後においてもなおベンゾ[a]ピレン 3-水酸化活性の有意な誘導が認められている。¹³⁷⁾ P-450 は種々の内因性脂質の代謝にも関与しており、このように長期に亘る特異的な P-450 分子種の誘導現象は、重要な生体成分の恒常性を長期間乱す可能性もある。またこの間に、外部より摂取する生体異物、たとえば発ガン物質などが、その活性体への変化を一層促進されることも考えられる。PCB による毒性の一部は、このような P-450 の特異的誘導から説明されるかもしれない。

c) PCB の酸化的代謝と毒性——一般的に PCB は難代謝性ではあるが、多少とも肝小胞体で酸化的代謝を行う。その際活性代謝物を生成する例もある。すなわち、筆者らはかなり前に、PB 型誘導性で低毒性の 2,4,3',4'-TCB の急性毒性に比べ、その主代謝物 5-ヒドロキシ体の急性毒性は約 5 倍も高くなっていることを見出した。¹³⁸⁾ その後数年して、Allen らも同じ PB 型誘導性、低毒性の 2,5,2',5'-TCB と、その中間代謝物 3,4-エポキシド、及び副代謝物の 4-ヒドロキシ体について、培養細胞の生育阻止を指標に毒性を調べている。¹³⁹⁾ その結果、毒性は代謝物の方が高く、3,4-エポキシド > 4-ヒドロキシ体 > 2,5,2',5'-TCB の順となった。

しかし、PCB ではより代謝されにくい coplanar の 3,4,3',4'-TCB や 3,4,5,3',4'-PenCB の方が遙かに高毒

Fig. 20. Proposed Metabolic Pathways of 2,5,2',5'- and 3,4,3',4'-TCB

性である。この事実からすると、PCBの毒性発現が単に代謝物のみに起因するとは考え難い。そこで前記2つの coplanar PCB について、代謝物の同定と毒性評価を行った。^{140,141)} その結果、3,4,3',4'-TCBのラットにおける主代謝物は5-ヒドロキシ-3,4,3',4'-TCB及び4-ヒドロキシ-3,5,3',4'-TCBであり、両代謝物とも解毒産物であった。¹⁴⁰⁾ さらに3,4,5,3',4'-PenCBもきわめて代謝されにくいPCBながら、ラットで4',5'-エポキシド中間体のN.I.H. シフトを経て生成すると思われる4'-ヒドロキシ-3,4,5,3',5'-PenCBが主代謝物で、同じく解毒産物であることが分かった。¹⁴¹⁾

このことから、一般に低毒性のPB型PCBでは活性化が起こり、高毒性のMC型PCBでは解毒されるのではないかと考えられた。しかし、最近2,5,2',5'-TCBのラットにおける主代謝物3-ヒドロキシ体について検討したところ、前述Allenらの4-ヒドロキシ体と異なり解毒産物であった。¹³⁴⁾ すなわち、PB型PCBでも必ずしも活性化が起こるのではないことが明らかになった。なお、最近の研究により、2,5,2',5'-TCB及び3,4,3',4'-TCBのラット肝における主代謝反応は、それぞれ主としてP-450_b及びP-450_cにより触媒されることが判明した。¹⁴²⁾ またその生成機構も前者では直接的水酸化、後者ではエポキシド経由での水酸化が主であることが分かった (Fig. 20).¹⁴²⁾

4. おわりに

代謝物の構造を明らかにして中毒原因薬物の鑑定に資するのが、教室創設期における代謝研究のそもそもの始まりであった。当然のことながら、この当初の目的は時代とともに変わり、次第に代謝様式の予測を可能とするための研究へ拡大されて行った。そのため、必要なモデル化合物の合成を含めて、類似化合物の代謝研究が行われ、構造に対する代謝様式の整理がなされた。これらの有機化学的色彩の強い研究に対し、10年を経過した1960年代後半頃よりは、代謝における薬理学的、毒性学的研究の意義が強調されるようになった。そして最近の10年間は、個々の代謝反応に関与する酵素系の精製を通じて、その代謝機構をよりよく理解し、より正確に代謝経路を確立することに強い関心が向けられてきた。

筆者が塚元先生より教室を受け継いだ1968年、奇しくも西日本一帯に悲惨なカネミ油症が発生したが、この

問題こそ、それまでに培った教室の代謝研究の真価が問われる応用問題とも考えられた。爾来 20 数年、油症の原因物質の解明、その毒性学、さらには治療法の開発などに取り組んできたが、なお解決すべき多くの問題が残されている。一方、乱用薬物の代謝研究は、塚元先生による教室創設時よりの主要テーマであった。これらの研究において若干の興味ある知見が得られ、それらを核としてさらに膨らんでいく研究の中に、長年身を置かせて貰ったことは、何にもまさる喜びである。

筆を擱くに当り、すでに世を去られた恩師落合英二、塚元久雄の両先生に深甚の感謝を捧げます。また、これまでの諸研究に真摯に協力された多数の教室員の方々に、心から御礼を申し上げます。

引 用 文 献

- 1) H. Tsukamoto, E. Takabatake, H. Yoshimura, *Pharm. Bull.*, **2**, 201 (1954).
- 2) B. B. Brodie, J. Axelrod, J. R. Cooper, L. Gardette, B. N. LaDu, C. Mitoma, S. Udenfriend, *Science*, **121**, 603 (1955).
- 3) O. Hayaishi, "Oxygenases," Academic Press, New York, 1962.
- 4) T. Omura, R. Sato, *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370; *idem, ibid.*, **239**, 2379 (1964).
- 5) D. Y. Cooper, S. Levin, S. Narasimhulu, O. Rosenthal, R. W. Estabrook, *Science*, **147**, 400 (1965).
- 6) 吉村英敏, 化学の領域, **26**, 369 (1972).
- 7) 奥田晴宏, 渡部 烈, 衛生化学, **34**, 75 (1988).
- 8) E. W. Maynert, H. B. van Dyke, *Pharmacol. Rev.*, **1**, 217 (1949).
- 9) J. Raventós, *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 217 (1954).
- 10) F. Fretwurst, J. Halberkann, F. Reiche, *Munch. med. Wochschr.*, **79**, 1429 (1932).
- 11) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, S. Toki, *Pharm. Bull.*, **3**, 239 (1955).
- 12) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, *Pharm. Bull.*, **3**, 397 (1955); H. Tsukamoto, H. Yoshimura, S. Toki, *ibid.*, **4**, 368 (1956).
- 13) H. Yoshimura, *Pharm. Bull.*, **5**, 561 (1957).
- 14) H. Tsukamoto, Y. Kuroiwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 731 (1959).
- 15) H. Tsukamoto, S. Toki, K. Kaneda, *Pharm. Bull.*, **5**, 625 (1957).
- 16) H. Tsukamoto, H. Ide, E. Takabatake, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 236 (1960).
- 17) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, H. Ide, S. Mitsui, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 427 (1963).
- 18) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, H. Ide, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 9 (1963).
- 19) A. Yamamoto, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 522 (1962); *idem, ibid.*, **10**, 540 (1962).
- 20) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, K. Tatsumi, *Life Sci.*, **1963**, 382.
- 21) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, K. Tatsumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1134 (1963).
- 22) 武田明治, 吉村英敏, 塚元久雄, 薬誌, **80**, 1191 (1966); *idem, ibid.*, **80**, 1220 (1966).
- 23) T. Uno, M. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 709 (1963).
- 24) M. Akagi, T. Uematsu, I. Aoki, M. Haga, M. Sakata, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1214 (1963).
- 25) N. K. Chaudhuri, O. A. Servando, M. J. Mannicello, R. C. Luders, D. K. Chao, M. F. Bartlett, *Drug Metab. Dispos.*, **4**, 372 (1976).
- 26) W. J. Richter, K. O. Alt, W. Dieterle, J. W. Faigle, H.-P. Kriemle, H. Mory, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 2512 (1975).
- 27) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, T. Watabe, K. Oguri, *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1577 (1964).
- 28) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, T. Watabe, *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1499 (1964).
- 29) T. Watabe, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1151 (1964).
- 30) H. Tsukamoto, H. Yoshimura, H. Tsuji, T. Watabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 987 (1964).
- 31) H. Yoshimura, H. Tsuji, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 939 (1966).
- 32) H. Yoshimura, S. Iida, H. Tsuji, M. Mori, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 1953 (1967).
- 33) N. Tsunoda, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **9**, 181 (1979); *idem, ibid.*, **11**, 23 (1981).
- 34) H. Shigematsu, S. Yamano, H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **173**, 178 (1976).

- 35) H. Shigematsu, S. Yamano, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 825 (1977).
- 36) H. Shigematsu, Y. Kuroiwa, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2959 (1977).
- 37) 吉村英敏, 薬局, **25**, 1377 (1974).
- 38) 小栗一太, 薬誌, **100**, 117 (1980).
- 39) 小栗一太, 吉村英敏, 衛生化学, **32**, 413 (1986).
- 40) J. M. Fujimoto, E. L. Way, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **121**, 340 (1957).
- 41) L. A. Woods, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **112**, 158 (1954).
- 42) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 62 (1966).
- 43) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1286 (1966).
- 44) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 483.
- 45) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 2114 (1968).
- 46) K. Oguri, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 209 (1970).
- 47) K. Shimomura, O. Kamata, S. Ueki, S. Ōda, K. Oguri, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Tohoku J. Exp. Med.*, **105**, 45 (1971).
- 48) H. Yoshimura, S. Ōda, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 1423 (1973).
- 49) K. Oguri, I. Yamada-Mori, J. Shigezane, T. Hirano, H. Yoshimura, *Life Sci.*, **41**, 1457 (1987).
- 50) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 279 (1969).
- 51) K. Oguri, S. Ōda, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2414 (1970).
- 52) C. K. Kuo, N. Hanioka, Y. Hoshikawa, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **14**, 187 (1991).
- 53) J. Svensson, A. Rane, J. Säwe, F. Sjöqvist, *J. Chromatogr.*, **230**, 427 (1982).
- 54) J. Säwe, J. Svensson, A. Rane, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 85 (1983).
- 55) J. Säwe, L. Kager, J. Svensson, A. Rane, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 495 (1985).
- 56) R. Osborne, S. Joel, D. Trew, M. Selvin, *Lancet*, **1988**, Apr. 9, 828.
- 57) E. del Villar, A. P. Autor, T. R. Tephly, *Mol. Pharmacol.*, **11**, 236 (1975).
- 58) H. Yoshimura, M. Mori, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 2353 (1970).
- 59) K. Oguri, N. Hanioka, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **20**, 683 (1990).
- 60) N. Hanioka, Y. Hoshikawa, T. Mitsui, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 713 (1990).
- 61) H. Yoshimura, M. Mori, K. Oguri, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2548 (1970).
- 62) K. Oguri, I. Yamada-Mori, J. Shigezane, T. Hirano, H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, **102**, 229 (1984).
- 63) T. Ishida, K. Oguri, H. Yoshimura, *Drug Metab. Dispos.*, **7**, 162 (1979).
- 64) T. Ishida, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **5**, 134 (1982); *idem, ibid.*, **5**, 521 (1982).
- 65) T. Hirano, K. Oguri, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2000 (1991).
- 66) 厚生省薬務局, “平成元年度における麻薬・覚せい剤行政の概況.”
- 67) T. A. Brettel, R. Saferstein, *Anal. Chem.*, **61**, 95R (1959).
- 68) 山田英之, 吉村英敏, 衛生化学, **35**, 383 (1987).
- 69) Y. Imai, R. Sato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 8 (1974).
- 70) T. A. van der Hoeven, D. A. Haugen, M. J. Coon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 569 (1974).
- 71) R. A. Prough, D. M. Ziegler, *Arch. Biochem. Biophys.*, **180**, 363 (1977).
- 72) T. Baba, H. Yamada, K. Oguri, H. Yoshimura, *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 4171 (1987).
- 73) H. Yamada, K. Yuno, K. Oguri, H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **280**, 305 (1990).
- 74) H. Yamada, T. Baba, Y. Hirata, K. Oguri, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **14**, 861 (1984).
- 75) T. Baba, H. Yamada, K. Oguri, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **18**, 475 (1988).
- 76) A. Bondon, T. L. Macdonald, T. H. Harris, F. P. Guengerich, *J. Biol. Chem.*, **264**, 1988 (1989).
- 77) L. G. Dring, A. L. Smith, R. T. Williams, *Biochem. J.*, **116**, 425 (1970).
- 78) J. Caldwell, L. G. Dring, R. T. Williams, *Biochem. J.*, **129**, 11 (1972).
- 79) J. Axelrod, *J. Biol. Chem.*, **214**, 753 (1955).

- 80) H. Yamada, S. Honda, K. Oguri, H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **273**, 26 (1989).
- 81) H. Aramaki, N. Tomiyasu, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 822 (1968).
- 82) 山本郁男, 第 22 回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム要旨集, 福岡, 1991 年 9 月, p. 37.
- 83) 山本郁男, 吉村英敏, 衛生化学, **28**, 233 (1982).
- 84) 山本郁男, 薬誌, **106**, 537 (1986).
- 85) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu, H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **153**, 779 (1988).
- 86) K. Watanabe, S. Narimatsu, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **166**, 1308 (1990).
- 87) K. Watanabe, N. Hirahashi, S. Narimatsu, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *Drug Metab. Dispos.*, **19**, 218 (1991).
- 88) K. Watanabe, S. Narimatsu, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *J. Biol. Chem.*, **266**, 2709 (1991).
- 89) H. Tsukamoto, K. Oguri, T. Watabe, H. Yoshimura, *J. Biochem.*, **55**, 394 (1964).
- 90) M. Mishima, Y. Tanimoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *Drug Metab. Dispos.*, **13**, 716 (1985).
- 91) K. Oguri, Y. Tanimoto, M. Mishima, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **19**, 171 (1989).
- 92) Y. Tanimoto, T. Ohkuma, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 136 (1990).
- 93) Y. Tanimoto, T. Ohkuma, K. Oguri, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **21**, 395 (1991).
- 94) Y. Tanimoto, H. Kaneko, T. Ohkuma, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **14**, 161 (1991).
- 95) K. Oguri, H. Kaneko, Y. Tanimoto, H. Yamada, H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **287**, 105 (1991).
- 96) F. Sandberg, K. Kristianson, *Acta Pharm. Suec.*, **7**, 329 (1970).
- 97) L. Bohlin, Y. Ali, G. M. Iskander, *Acta Pharm. Suec.*, **12**, 461 (1975).
- 98) R. Kato, E. Chiesara, P. Vassanelli, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 913 (1962).
- 99) R. Soberman, B. B. Brodie, B. B. Levy, J. Axelrod, V. Hollander, J. M. Steele, *J. Biol. Chem.*, **155**, 519 (1944).
- 100) B. B. Brodie, J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **99**, 171 (1950).
- 101) B. B. Brodie, J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **98**, 97 (1950).
- 102) J. Halberkann, F. Fretwurst, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **285**, 97 (1950).
- 103) I. Tanaka, *Jpn. Saf. Forces Med. J.*, **3**, 788 (1956).
- 104) R. Schueppel, K. L. Soehring, *Pharm. Acta Helv.*, **40**, 105 (1965).
- 105) H. Yoshimura, H. Shimeno, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1511 (1968).
- 106) H. Yoshimura, H. Shimeno, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 41 (1971).
- 107) 吉村英敏, 占野広司, 塚元久雄, 薬誌, **90**, 1406 (1970).
- 108) P. Buppodom, N. Koga, H. Yamada, H. Yoshimura, *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 1404 (1985).
- 109) H. Shimeno, H. Yoshimura, *Xenobiotica*, **2**, 461 (1972).
- 110) 重松秀成, 久成由紀子, 吉田和夫, 占野広司, 皮膚, **30**, 95 (1988).
- 111) K. Tatsumi, T. Ou, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 330 (1971).
- 112) K. Tatsumi, T. Ou, T. Yamaguchi, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 191 (1973).
- 113) K. Tatsumi, T. Yamaguchi, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 622 (1973).
- 114) K. Tatsumi, S. Kitamura, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2948 (1977).
- 115) K. Tatsumi, S. Kitamura, H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **175**, 131 (1976).
- 116) K. Tatsumi, S. Kitamura, N. Koga, H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **73**, 947 (1976).
- 117) K. Tatsumi, N. Koga, S. Kitamura, H. Yoshimura, P. Wardman, Y. Kato, *Biochim. Biophys. Acta*, **567**, 75 (1979).
- 118) T. Ou, K. Tatsumi, H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **75**, 401 (1977).
- 119) 辰巳 淳, 第 22 回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム要旨集, 福岡, 1991 年 9 月, p. 41.
- 120) 勝木司馬之介, 福岡医誌, **60**, 400 (1969).
- 121) 塚元久雄ほか, 福岡医誌, **60**, 496 (1969).

- 122) 五島応安, 樋口謙太郎, 福岡医誌, **60**, 409 (1969).
- 123) J. Nagayama, M. Kuratsune, Y. Masuda, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 9 (1976).
- 124) 宮田秀明, 樫本 隆, 國田信治, 食衛誌, **19**, 364 (1978).
- 125) 樫本 隆, 宮田秀明, 高山幸司, 尾垣淳治, 福岡医誌, **78**, 325 (1987).
- 126) 吉村英敏, 生物と化学, **14**, 70 (1976).
- 127) 吉原新一, 吉村英敏, 化学の領域増刊“環境汚染物質と毒性, 有機物質篇”南江堂, 東京, 1980, p. 57.
- 128) 吉村英敏, 吉原新一, 衛生化学, **27**, 144 (1981).
- 129) 吉村英敏, 小栗一太, ファルマシアレビュー“毒と中毒のサイエンス,” 日本薬学会編, 1985, p. 37.
- 130) 吉村英敏, *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **24**, 655 (1988).
- 131) J. A. Goldstein, P. Hickman, H. Bergman, J. D. McKinney, M. P. Walker, *Chem.-Biol. Interact.*, **17**, 69 (1977).
- 132) H. Yoshimura, N. Ozawa, S. Saeki, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1215 (1978).
- 133) H. Yoshimura, S. Yoshihara, N. Ozawa, M. Miki, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **320**, 179 (1979).
- 134) C. Ishida, M. Goto, N. Hanioka, N. Koga, H. Yoshimura, *Eisei Kagaku*, **37**, P-8 (1991).
- 135) A. Poland, E. Glover, A. S. Kende, *J. Biol. Chem.*, **251**, 4936 (1976).
- 136) A. Poland, E. Glover, *Mol. Pharmacol.*, **17**, 86 (1980).
- 137) 古賀信幸, 黒木 淳, 外間由美子, 吉村英敏, 福岡医誌, **78**, 213 (1987).
- 138) H. Yamamoto, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2237 (1973).
- 139) S. S. Stadnicki, J. R. Allen, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 788 (1979).
- 140) H. Yoshimura, Y. Yonemoto, H. Yamada, N. Koga, K. Oguri, S. Saeki, *Xenobiotica*, **17**, 897 (1987).
- 141) N. Koga, M. Beppu, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 497 (1990).
- 142) C. Ishida, N. Koga, N. Hanioka, H. K. Saeki, H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **14**, 276 (1991).