

化学物質の生体内運命に影響を及ぼす薬物代謝酵素の個人差

昭和薬科大学 薬物動態学 清水 万紀子

薬物代謝酵素フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3 (FM03) は、第一相代謝反応においてチトクローム P450 について重要な役割を果たしている。FM03 は食品由来の悪臭物質トリメチルアミン等の含窒素化合物あるいはスリンダク等の含硫黄医薬品の *N*- または *S*-酸化反応を触媒する。肝 FM03 酵素機能の低下はトリメチルアミン尿症(魚臭症候群)を引き起こすが、本疾患の原因として *FM03* 遺伝子の変異に伴う FM03 の酵素機能不全が欧米人を対象とした研究から報告されている。そこで、本発表ではトリメチルアミン尿症が疑われる日本人において見出した *FM03* 遺伝子変異、FM03 の個人間変動の要因、ならびに食品中トリメチルアミンの生体内運命についての研究成果を報告する。

日本人においてトリメチルアミン尿症が疑われる被験者の *FM03* 遺伝子の解析から、日本人に特有な新規遺伝子変異を 8 種見出した。組換え FM03 タンパクを用いた酵素機能解析結果を総合すると、日本人トリメチルアミン尿症の原因のひとつに上述の *FM03* 遺伝子のストップ変異および機能低下変異をヘテロまたはホモ接合体で有する場合があることが示唆された。興味深いことに、日本人特有の変異により新たにシステイン残基を生じる組換え FM03 タンパクのスリンダクスルフィド *S*-酸化酵素活性には基質または代謝物による活性抑制が認められた。ヒト FM03 の酵素誘導は現在のところ報告されていないが、酵素活性に関する個人差が存在した。これらの変動要因として、*FM03* 遺伝子のコーディング領域変異による質的变化のほか、*FM03* 遺伝子 5' -上流領域の変異およびホルモンなどによる周期的な量的変化の可能性が推察された。これら FM03 表現多型および遺伝多型の研究成果をふまえ、より適切な食品を選択することは、トリメチルアミン摂取量および排泄量のコントロールに寄与し、尿中トリメチルアミンがもたらす悪臭の改善が期待できる可能性が示唆された。

本研究の知見は、肝薬物代謝により生体内運命が影響を受ける各種医薬品を用いた薬物治療上での基盤情報として重要である。さらに、本成果は、トリメチルアミン尿症患者の対症療法の基盤情報としても活用され、本疾患に関する社会的認識がさらに広がることを強く期待している。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、ご指導いただきました山崎浩史教授、ご協力をいただきました共同研究者の先生方および研究室の皆様、ならびに研究ボランティアの皆様に深く御礼申し上げます。