

UDP グルクロン酸転移酵素(UGT)について

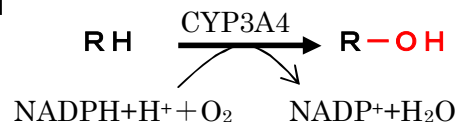
1) 薬物代謝の概要

薬物は一般に脂溶性の方が吸収されやすい一方で、体内に入ると脂溶性であるほど体外に出て行きにくくなります。そこで生体は薬物を体外へ排出させるために、薬物を水溶性の高い物質に変化させます。その反応は大きく 2 段階に分けられます。

①第 1 相反応

OH 基、COOH 基、SH 基、NH₂ 基等の官能基を薬物に結合させる酸化反応が主になります。これらの反応の際に利用される酵素がチトクローム P450(CYP)で、この酵素には何種類もの類似した構造の酵素があり、CYP3A4、CYP2C9 などと区別されています(今さらの解説ですが)。

【薬物 RH の一例】



薬物 RH が CYP の作用で水酸化され、より水溶性に傾く

第 1 相反応には、上記のように(1)薬物を少し水溶性にする機能と(2)薬物の生物活性を大きく変化させる機能があります。生物活性の変化は多くは不活性化に働く場合が多いのですが、中には活性化に働く場合もあり、そのような薬物は**プロドラッグ**という名前で呼ばれています。

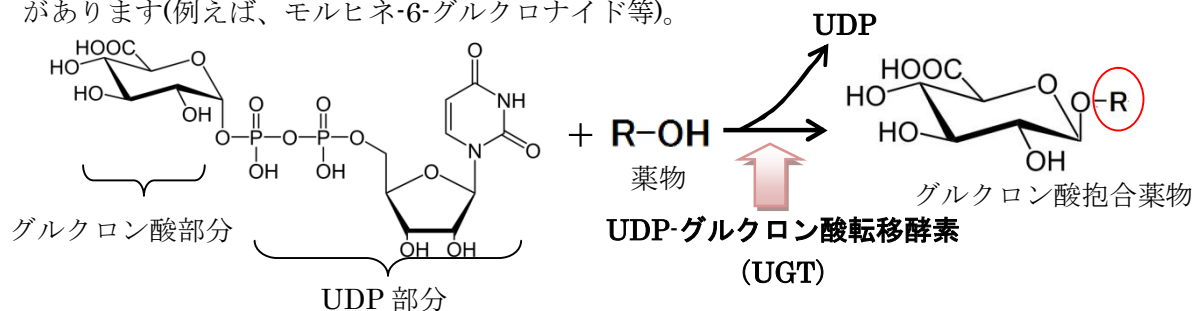
第 1 相反応には CYP による反応以外にも**フラビン含有モノオキシゲナーゼ**や**エポキシド加水分解酵素**による反応などもあります。

②第 2 相反応

第 1 相反応でも体外排泄は可能ですが、第 1 相反応で少し水溶化された薬物をさらに水に非常に良く溶ける形に変える反応が第 2 相反応で、第 1 相で結合した官能基に**硫酸、酢酸、グルタチオン、グルクロン酸**などを結合します。これらの結合反応を**抱合**と呼び、水溶性を増した薬物は胆汁排泄もしくは尿中排泄されやすくなります。次に今回のテーマの**グルクロン酸抱合**に話は移ります。

2) グルクロン酸抱合とは

グルクロン酸が抱合する場合は、実際には UDP(ウリジン 2 リン酸)と結合した**ウリジン 2 リン酸グルクロン酸(UDP-G)**の形になっています。第 1 相反応で水酸化された薬物と反応する際には下図のように **UDP グルクロン酸転移酵素(UGT)**の働きによって UDP 部分が外れて薬物が**グルクロン酸化(グルクロン酸抱合)**されます。ところで、グルクロン酸抱合された薬物も薬理活性を持つ場合があります(例えば、モルヒネ-6-グルクロン酸抱合等)。



3) UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の亜型について

UGT はアミノ酸配列の異なる**二つのグループ**に分けられます。それぞれは **UGT1、UGT2** と呼ばれ、更に **UGT1 は 9 種類、UGT2 は 10 種類**に細分類化されます。UGT1 は主に薬物や生体異物の代謝に、UGT2 はステロイド等の生体内物質の代謝に寄与するとされています。今回は UGT1

に話題を絞りますが、その細分類の名称は **UGT1A1**、**UGT1A3**～**UGT1A10** となるそうです¹⁾。

今回は更に UGT1A1 に話題を絞ります。

1)グッドマンギルマン薬理学 1 1 版

4) UGT1A1 の遺伝子多型について

UGT1A1 のアミノ酸配列は大多数の人が持っている型でいわゆる**野生型**と呼ばれています。しかし、中にはアミノ酸配列が野生型と一部異なる**変異型の UGT1A1 も存在**します。

UGT は蛋白質なので、そのアミノ酸配列は DNA(=遺伝子)上の塩基配列で決められています。それで UGT の変異型は**遺伝子多型**と呼ばれている訳です。今回、取り上げる UGT1A1 の遺伝子多型は **60種類以上**が報告されています。話を再び絞りますが、イリノテカンという薬物の代謝で特に注意すべき UGT1A1 の変異型としては **UGT1A1*6** と **UGT1A1*28** などが挙げられています。

●UGT1A1*6 の記号の意味：*(スー)は UGT1A1 の変異型を示し、6 は変異型の番号付け。

5) イリノテカンにおける UGT1A1 遺伝子多型の問題

イリノテカンは非小細胞肺癌、胃癌、結腸・直腸癌などに使用される I 型 DNA トポイソメラーゼ阻害作用を有する抗癌剤の注射薬です(トポテシン点滴®、カンプト点滴®、後発薬もあり)。

①イリノテカンの代謝・排泄について

イリノテカンは肝臓などの組織に存在する**カルボキシエステラーゼ**により活性代謝物 SN-38 に変換されます(**第 1 相反応**)。この SN-38 が実際の抗腫瘍作用を発揮することになります。

SN-38 は更に肝臓で UGT1A1 によってグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄されます。胆汁中に排泄された SN-38G の一部は**腸内細菌**のもつ **β グルクロニダーゼ**によって脱抱合され SN-38 となり腸管から吸収されて再び血液中に戻されるものも出てきます(**腸肝循環**)。

②UGT1A1 の変異型とイリノテカンの代謝

日本人の変異型を有する率(**アレル比**)は UGT1A1*6 が 13.0～17.7%、UGT1A1*28 で 8.6～13.0%とされています。これらの変異型は野生型の UGT1A1 より**グルクロン酸抱合能が弱い**ため、SN-38 の**グルクロン酸抱合体が減少**し、胆汁への移行が減少します。すると、逆に活性体 SN-38 の血中濃度が上昇して、好中球減少や白血球減少が起こりやすくなってしまいます。

③遺伝子の型別によるイリノテカン代謝の違いと好中球減少の副作用頻度

人の遺伝子は 22 対の常染色体と 1 対の性染色体から出来ています。同じタイプの染色体が父母から来ているので 1 対ずつとなります。ちなみに UGT1A1 の遺伝子は **2 番染色体**に存在しています。

遺伝子変異は父方でも母方でも起こりうるので野生型と二つの変異型の組合せを考えると 6 種類の遺伝子型ができます(右表)。

重度の好中球減少発生率で比較すると(インビュフォーム改変)

(1)野生型(多数) 14.3%

(2)ヘテロ接合体 24.1%

(3)ホモ&複合ヘテロ接合体 **80.0%** となっており遺伝子多型に注意すべき薬物の 1 つになります。

父 \ 母	—(野生型)	UGT1A1*6	UGT1A1*28
—(野生型)	—/—	—/*6(ヘテロ)	—/*28(ヘテロ)
UGT1A1*6	*6/—(ヘテロ)	*6/*6(ホモ)	*6/*28(複合ヘテロ)
UGT1A1*28	*28/—(ヘテロ)	*28/*6(複合ヘテロ)	*28/*28(ホモ)

6) イリノテカンによる下痢にまつわる話

イリノテカンの副作用として**下痢も有名**ですが、イリノテカン**本体**には**コリンエステラーゼ (AChE)阻害作用**があり、そのため増加したアセチルコリンが腸管運動を亢進させ**早発性下痢**につながり、また腸内で脱抱合された**活性体 SN-38**(AChE 阻害作用は**本体の 1/1000**)が腸管粘膜に障害を与えて**遅発性下痢**につながるとされています。従って遺伝子多型の場合は、好中球減少の頻度よりは**重度の下痢頻度が少なく**(グレード 3 下痢；**野生型 14.3%**、**ホモ・複合ヘテロ接合体 20.0%**)、好中球減少がより出やすい副作用パターンになります。また、イリノテカンによる下痢には漢方薬の**半夏瀉心湯**が利用されますが、機序としては半夏瀉心湯に含まれる**黄芩の成分バイカリン**が腸内細菌の **β グルクロニダーゼ**を阻害して SN-38G の**脱抱合化を抑制**するため**下痢に有効**とされています。さらに SN-38 の**非イオン型**が**下痢を誘発**するとされ、ビフィジス菌等の**乳酸菌製剤**は腸内を**酸性化**して**非イオン型を増やし**下痢症状を悪化させるという報告もあります。最後はギョギョウになりましたが**終わり**。