

4. 21

薬物代謝は第1相、第2相に分けられる。それぞれについて説明せよ。

シトクロムP450の細胞内の局在場所は？

P450に必要な補酵素と分子は何？

P450の構造上の特徴と、それが薬物代謝に果たす役割を説明せよ。

P450が阻害される要因を述べよ。

第1相は、酸化・還元・加水分解による反応性の向上、第2相はグルタチオンなどの抱合による無毒化。

ミクロソーム分画(9000xg→105000xg)に主に局在。

NADPH(ペントースリン酸回路由来)と酸素分子。

ヘムタンパクであり、活性中心部に鉄がある。鉄は普段は3価であるが、NADPHにNADPH-P450還元酵素を介して還元され2価になり、さらにNADPH又はNADHからNADH-チトクロムb₅還元酵素とチトクロムb₅を介して伝達されたもうひとつの電子とともに酸素の活性化に用いられる。つまり電子の運び屋である。**この解答は自信ない。**

一酸化炭素や一酸化窒素

4, 28

CYPには多数の分子種が存在する。以下にあげる分子種の特徴(局在、代謝する薬物の数や多型、誘導など)を述べよ。1A2、2C9、2D6、3A4

魚臭症候群の原因となる代謝酵素名と物質名、またその代謝酵素の特徴を述べよ。

プロスタグランジンH合成酵素の生体内局在と薬物代謝機序と実例を1つ挙げよ。

日本人を含む東洋人は酒に弱い人が多い。その原因となる代謝酵素は何か？

1A2：ダイオキシン、PCBなどで誘導。ヒトでは肝臓に局在。ベンゾピレンなどの多環芳香族やマイコトキシンなどの発ガンに関与(エポキシ化)。

2C9：2群の中ではもっとも存在量が多い。肝臓に主に局在。多型で知られる。

2D6：発現量は小さいが、多くの薬物代謝に関わる重要な酵素。デブリスキン・コデインなどの代謝に関わる多型も知られる

3A4：もっともポピュラーな分子種。消化管・肝臓で発現。リファンピシリンにより誘導。シメチジン・グレープフルーツジュースで逆に阻害(消化管)

フラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO3)とトリメチルアミン。FMOは補欠分子族FADを含む、分子状酸素とNADPHを必要とする一原子酸素添加酵素。COなどで阻害されない。

ほぼすべての細胞の核膜と小胞体。アラキドン酸代謝との間の共役酸化反応により、芳香族アミンやフェノール化合物を代謝する。アセトアミノフェンの腎毒性発現(一電子酸化によるラジカルが原因)に関与。

アルデヒド酸化酵素ALDH2の多型

5. 12

合成麻薬 (A) の副生成物をMAOにより代謝され生成する物質が (B : 病名) を引き起こす。

パラコート肺毒性は (C : 酵素) によって生じる (D) が原因である。

青梅中に含まれるアミグダリンの毒性発現について、関与する酵素名も含めて説明せよ。腸管循環について説明せよ。

- (A) ペチジン (B) パーキンソン病 (C) NADPH-シトクロムP450還元酵素
(D) 活性酸素

腸管内の腸内細菌中の β -グルクロニダーゼや β -グルコシダーゼにより加水分解され、発生したシアン化水素が細胞内呼吸を阻害して毒性を発現する。

腸管内で抱合されたものが腸内細菌の加水分解により脱抱合され、再び腸管から吸収されること。

5. 19

抱合反応について以下の穴埋めをせよ。

グルクロン酸抱合：細胞内 (A) 分画に局在する酵素 (B) により修飾される。補酵素 (C) も必要である。主に水酸基、アミノ基などを抱合する。外因性薬物だけでなく、ビリルビンなどの (D) 分子に対しても起こる。

硫酸抱合：細胞内 (E) 分画に局在する酵素 (F) により修飾される。アミノ酸 (G)・(H) のイオウの代謝物として生じる硫酸イオンの一部と (I) が反応して生じる (J) を補酵素として用いる。主にフェノール性水酸基やアルコールを修飾する。生体分子(ステロイド)なども代謝する。

グルタチオン抱合：グルタミン酸-グリシン- (K) のトリペプチドを抱合する。グルタチオントランスフェラーゼが酵素として進む。抱合を受けたものはそのまま排泄されずに、腎で修飾され最終的に (L) となる。一般的には電子吸引基やエポキシドに起こる。

アセチル抱合：これは水溶性が (M) 方向に進む。芳香族アミンに進む。補酵素 (N) 用いる。アセチル化を受けると代謝経路に入りやすい。

アミノ酸抱合：特にグリシン抱合を指す。カルボキシル酸に。安息香酸のグリシン抱合体である (O) として排泄される。

メチル抱合：これは水溶性が (P) 方向に進む。カテコラミンやヒスタミンなどを基質とする。いずれも (Q) を補酵素とする。

(A) ミクロソーム (B) UDP-グルクロン酸転移酵素 (C) ウリジン二リン酸グルクロン酸 (D) 生体内 (E) ミクロソーム (F) 硫酸転移酵素 (G) システイン (H) メチオニン (I) ATP (J) 活性硫酸(PAPS) (K) システイン (L) メルカプツール酸 (M) 減る (N) アセチルCoA (O) 馬尿酸 (P) 減る (Q) S-アデノシルメチオニン

6. 2

長鎖のアルキル基はどこが酸化されるか？また、そのほかに酸化され易いアルキル位を答えよ。

降圧薬デブリソキンの特定の人物に対しての副作用発現について、関与するCYPも含めて説明せよ。

抗てんかん薬バルプロ酸の肝障害の発現機序について説明せよ。

アセトアミノフェンは(A)がO-脱アルキル化を受けた活性代謝物である。(A)は(B)の副作用を引き起こすため現在は用いられない。アセトアミノフェンの肝毒性は、P450による代謝物が(C)と結合するために起こる。

鎮痛薬コデインはプロドラッグである。何のプロドラッグで、何の代謝酵素(CYP)が関わっているか含めて説明せよ。

ニトロソアミンの毒性発現について説明せよ。

ω 位と $\omega-1$ 位。アリル位とベンジル位。

CYP2D6の多型により、ベンジル位のメチレンが酸化されず代謝不全が生じる。

P450により生じる代謝物(Δ^4 -VPA)が、 β 酸化経路の酵素チオラーゼをアルキル化して阻害してしまう。

(A) フェナセチン (B) メトヘモグロビン血症 (C) たんぱく質

モルヒネのメチル化体で、O-脱メチル化によりモルヒネになり活性をあらわす。2D6の多型により、薬効が出ない場合もある。

ニトロソアミンはP450により酸化され、N-脱アルキル化が起こり、ヌクレオチドと結合し毒性を示す。

6. 9

ベンゾジアゼピン系の鎮静催眠薬ニトラゼパムの代謝について説明せよ。

最初の化学療法剤である (A) は (B) 化合物である。腸内細菌などの還元酵素により生じる (C) が細胞膜生合成阻害作用を示す。穴埋めせよ

吸入麻酔薬であるハロタンの肝毒性発現機序について説明せよ。

ロキソプロフェンは立体選択的に還元された (D) 体が活性代謝物である。

局所麻酔薬であるプロカインやプロカインアミドはどのようにして薬効を失うか説明せよ。

NSAIDs の一つであるインドメタシンはある副作用がある。その副作用名と防ぐための方法を説明せよ。

アンピシリンフタリジルとトシル酸スルタミシリンについて簡単に説明せよ。

モルヒネは3位と6位がグルクロン酸抱合を受けるが、どちらかは活性を持つ。どちらか。

免疫抑制薬であるアザチオプリンは、グルタチオンS転移酵素とグルタチオンにより代謝され、代謝活性体である (E) になる。

ニトロ基が還元されアミノ基になり、さらにアセチル化されてアセチルアミノ体となる。

(A) プロントジル (B) アゾ (C) スルファニルアミド

還元的に脱ハロゲン化され、生じるラジカルが脂質ラジカルの生成あるいはカルボアニオン中間体がたんぱく質に結合するため。

(D) アミノ

エステラーゼによる加水分解

胃腸障害。ファルネシル化によるプロドラッグ化。

アンピシリンフタリジルは、腸管からの吸収性を改善したアンピシリンのエステル体。トシル酸スルタミシリンは、抗菌活性をもつ物質とβラクタマーゼ抑制薬のスルバクタムのエステル体。吸収改善と共に、薬理効果向上を狙ったもの。

6位。

(E) 6-メルカプトプリン

6. 16

抗がん剤イリノテカンは、その代謝活性物がグルクロン酸抱合を受け (A) 中に排泄されるが、腸管内で容易に活性代謝物が遊離し、(B) 中には抱合体がほとんど見られない。

アゾ色素のトリパンブルーは腸管内の (C) 酵素によりがん源物質・変異原物質である (D) を生成する。他にもコンゴレッドからはベンジジン、ダイレクトブルー 15 からは 3, 3'-ジメトキシベンジジンがそれぞれ生成する。

一般に経口投与後の肝臓内の非結合型の薬物濃度は、消化管吸収が起こっている過程では血漿の濃度よりも (E)。

ジアゼパムのN-脱メチル化による代謝は、高い基質濃度の際はメフェニトインによる阻害を受けない。理由を説明しなさい。

小腸壁には排泄を担うある器官がある。何か？

代謝による (F) は小さいが、肝臓などでの (G) が大きいと経口投与後、非線形の AUC が見られる。

一般に副作用の発現や薬効の低下が起き易いのは、単代謝経路か多代謝経路か？

(A) 胆汁 (B) 糞 (C) アゾ還元 (D) トルイジン (E) 高い

低濃度下ではCYP2C9や2C19による代謝を受けるが、高濃度下では3A4などの他のP450が関与してくるため。

P糖タンパク

(F) 初回通過効果 (G) トラップ

単代謝経路

6. 23

血流律速薬物と代謝依存性薬物についてそれぞれ説明せよ。

肝硬変時、(A)の代わりに繊維芽細胞が増え、また肝血流量も(B)。さらに合成される血中たんぱく質(C)の合成も減ることにより、血中非結合型薬物濃度が上昇する。又、肝内血管系に(D)が生成され、薬物代謝を回避されてしまう可能性も有る。

上記を踏まえて、高除去性薬物及び低除去性薬物の半減期はどうか？理由を含めて考えよ。又、P450により代謝されるジアゼパムとグルクロン酸抱合により代謝されるオキサゼパムの半減期はどうか？(どちらも低除去性)

肝がん時、薬物代謝能は一般に(E)く、P450含有量も(E)い。

ウイルス性の肝炎時、一般的に代謝能は低下する。しかし、高除去性薬物のクリアランスは大きく低下しない。なぜだろうか？

ウイルス性の肝炎時、一般的にP450の発現は低下する。これにはある特定の物質が関与するが何か？

血流律速薬物とは、代謝が速く血流により全体の反応が影響される薬物で、代謝依存性薬物とは逆に代謝が全体の律速になっている薬物のことである。

(A) 肝実質細胞 (B) 低下する (C) アルブミン (D) バイパス(肝内血管吻合)

高除去性薬物は、血流量が低下するため大きく半減期は上昇する。低除去性薬物は、代謝活性の低下により半減期が減少しうるが、ワルファリンなどの血中タンパクと結合するような薬物では、逆に非結合型の薬物濃度が上昇するため代謝が亢進し、差し引き大して変化がない場合もある。つまり薬物によりけりである。

肝硬変時、P450の活性は低下するが抱合酵素の活性は変化しないため、ジアゼパムの半減期は大きく上昇するがオキサゼパムの半減期は変わらない。

(E) 低

肝血流量は低下しないから。

インターフェロン

6. 30

心不全患者での、P450 とグルクロン酸抱合の変化を述べよ。

腎疾患になると血中タンパク質 (A) の濃度が減少するため、フェニトインの (B) 型濃度が上昇し、半減期は (C) する。

糖尿病患者では、一般に肝臓の代謝能力は低下しているが、逆に亢進している CYP もある。それは何か？又、どうして亢進しているのか説明せよ。

(D) を一週間食べ続けるとフェナセチンの血中濃度が下がる。これは特定の (E) が誘導されるためである。

降圧薬デブリソキン、子宮筋の収縮薬スパルテインに多く見られる薬効の個体差は CYP (F) の多型のためである。

抗てんかん薬メフェニトインの PM は CYP 2 C 1 9 の遺伝子多型が知られる。この多型は日本人と白人どちらが多いか？

コデインの遺伝子多型による薬効の変化について、関与する CYP も含めて説明せよ。

抗結核薬である (G) は遺伝子多型が知られ、副作用として (H) などを起こす。これに関わる代謝はアセチル化抱合を担う、NAT 2 の多型が知られる。副作用は slow acetylator に起こりやすい。

免疫抑制剤アザチオプリン、抗白血病薬 6-メルカプトプリン代謝酵素である (I) の遺伝子多型により、(J) などの副作用が起こる。

P450 低下、グルクロン酸抱合変化無し

(A) アルブミン (B) 非結合 (C) 低下

CYP 2 E 1 インスリンが 2 E 1 の mRNA を不安定化するが、インスリン量が低下しているため。

(D) 炭火焼ステーキ (E) 代謝酵素 (F) 2 D 6

日本人

CYP 2 D 6 が O-脱アルキル化されて、モルヒネとなり薬効が発現するため、遺伝子多型によりコデインの薬効は低下する。

(G) イソニアジド (H) 多発性神経炎 (I) チオプリメチル転移酵素 (J) 骨髄抑制

7. 7

テオフィリンの体重あたりの経口クリアランスは1-3歳児が最も高い。どうしてか、理由を述べなさい。

生後1-2週間の新生児への抗生物質(A)の投与は灰白症候群という呼吸器・循環器の不全を起こす可能性がある。これは、この頃の(B)抱合能力が生後1-2週間の新生児で極めて低いからである。

加齢に伴うクリアランスの低下はCYP(C)を除いて、50%を上回るものはない。くも膜下出血に用いられる、脂質過酸化阻害薬であるチリラザドは(D)性にのみ有効である。これにはCYP(E)が関与していて、(D)性はこの代謝酵素活性が弱いからである。

CYP2D6のPMは日本人と白人、どちらに多いか？

中国人のCYP2D6のEMの平均薬物代謝酵素活性が白人種より低いのは何故か？

動物種により薬物代謝経路が異なることがよくある。このことが薬物の生産に及ぼす影響及び解決法を説明せよ。

鉄の欠乏により薬物代謝はどうなるか。理由を含めて答えよ。

酵素活性は変わらないが、体重あたりの肝臓重量が成人よりも大きいから。

(A) クロラムフェニコール (B) グルクロン酸 (C) 2C19 (D) 男 (E) 3A4

白人

安定性の低い2D6の変異の頻度が中国人は高いから

ヒトに起こる薬物代謝経路が正しく予想できない。解決法として、ヒトに比較的近い代謝経路を持つサルを用いる、培養肝細胞などを用いて予想するなどが挙げられる。

鉄は活性酸素の生成に関与し、脂質過酸化を触媒しミクロソーム膜を変性し、ついでにP450まで変性させてしまう。しかし、鉄が無ければそのような障害が起きないため、逆に代謝は増加する。

7. 14

ベンジルペニシリンなどで見られるアナフィラキシーショック反応が生じるメカニズムについて説明しなさい。

有機リン酸系農薬は P450 により酸化的 (A) を受け、対応する (B) 体へと代謝され、これが (C) を阻害する。(C) が阻害されることにより、(D) が過剰蓄積し、縮瞳などが起こる。

アセトアミノフェンは (E) 存在下で、肝毒性が増強される。これは通常時に代謝を担う (F) 系が飽和してしまい、N-水酸化を施し代謝活性化をする代謝酵素 (G) を誘導するためである。この活性中間体は (H) 抱合により解毒化される。

内分泌かく乱物質であるビスフェノール A はエストロゲン様作用を示す。その作用機序について説明しなさい。

2,3,7,8-TCDD(ダイオキシン)は CYP1A1 の誘導を示すが、その作用機序を説明しなさい。

ダイオキシンや PCB はその酵素誘導が長時間持続する。その理由を説明せよ。

フェノバルビタールは肝臓に高発現している (I) を介して、CYP (J) を誘導する。

(K) は (L) 受容体を介して、CYP3A を誘導する。

内分泌かく乱物質の候補でもあるプラスチック可塑剤 DEHP は、(M) を介して CYP (N) の誘導を行う。

加熱食品中(こげ)から見つかった Trp-P-2 などの複素環式アミンは CYP (O) による (P) 化、(Q: 代謝酵素) などによる (R) 化により代謝活性化される。

酸性条件下で、肉や魚に含まれる (S) と野菜などに含まれる (T) との反応によって生じる (U) は CYP2E1 などで α 位炭素が (V) されて、その後非酵素的分解を経て陽イオンを生じ、核酸などをアルキル化する。

抗がん剤であるシクロホスファミドは肝臓で CYP2D6、2C9 などの P450 によって (W) 化されて、さらにオキサゾホスファリン環が (X) してアルキル化能を持つ (Y) になり、(Z) をアルキル化する。

ベンシルペニシリンが加水分解して生じたベンジルペニシロイン酸、ベンジルペニロン酸などのマイナー抗原決定基とよばれる抗体が関与する。生じたベンジルペニシロイン酸が二量体を形成したり、生体高分子と結合することにより抗原となりうる。

- (A) 脱硫 (B) オキソソニ体 (C) アセチルコリンエステラーゼ (D) アセチルコリン
(E) アルコール (F) 抱合 (G) P 4 5 0 (H) グルタチオン抱合

結合親和性は弱いものの、核内受容体のうちのエストロゲン受容体に結合して、転写を阻害することによりエストロゲン様作用を示す。

ダイオキシンなどは核内受容体であるAh受容体と結合し、Arntと呼ばれるパートナーたんぱく質と三者複合体を形成し、CYP1A1の遺伝子領域の上流にある部位に結合し下流の転写を活性化させる。

脂溶性が高くかつ代謝を受けづらいため。

- (I) CAR (J) 2 B

- (K) リファンピシリン (L) PXR

- (M) PPAR α (N) 4 A

- (O) 1 A 2 (P) N-水酸 (Q) NAT1/2 (R) アセチル化

- (S) 第二級アミン (T) 亜硝酸 (U) ニトロソアミン (V) 水酸化

- (W) 4-水酸 (X) 開裂 (Y) ホスホラミドマスタード (Z) DNA