

薬物代謝と農薬の効能: 特に硫酸化について

誌名	Journal of pesticide science
ISSN	1348589X
著者	橋口, 拓勇 榊原, 陽一 水光, 正仁
巻/号	36巻2号
掲載ページ	p. 297-299
発行年月	2011年5月

薬物代謝と農薬の効能: 特に硫酸化について

橋口拓勇, 榊原陽一, 水光正仁*

宮崎大学農学部応用生物科学科

(平成 23 年 2 月 10 日受理)

Keywords: cytosolic sulfotransferase (SULT), sulfation.

はじめに

生体は、農薬や医薬品等の生体外異物を代謝し、生体外へ排泄するための多種多様な薬物代謝酵素を備えている。薬物代謝酵素による解毒代謝機構は大きく3つに大別され、酸化、還元、加水分解反応を触媒する第Ⅰ相反応、抱合反応を触媒する第Ⅱ相反応、そして異物を細胞外へ排出する第Ⅲ相反応から成る (Fig. 1)。第Ⅰ相反応は主としてチトクロム P450 (CYP) 酵素群により異物に対して、水酸基あるいはカルボキシ基、アミノ基等の極性官能基が生成、導入される。それに続く第Ⅱ相反応では、硫酸転移酵素 (SULT)、グルクロン酸転移酵素 (UGT) などの酵素群により、第Ⅰ相反応で導入された官能基に対して極性の高い置換基 (硫酸、グルクロン酸) を導入し、異物はさらに高度な水溶性を獲得し、体外へ排泄されやすくなる。最終的に、第Ⅲ相反応として、ABC トランスポーターなどの薬物トランスポーターが、能動輸送により代謝物を尿、胆汁中へ排泄し、生体内のホメオスタシスが維持される。本論では初めに、我々が見出した硫酸化に関する新たな研究成果を概説し、最後に硫酸転移酵素研究の農学分野への展開について考察する。

1. 硫酸化および SULT1, SULT2 ファミリーについて

硫酸化は細胞質に存在する可溶性の硫酸転移酵素 (Cytosolic Sulfotransferase: SULT) によって触媒される。SULT は生体内で唯一の硫酸供与体である活性硫酸 3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) を供与体基質として受容体基質の水酸基、またはアミノ基に硫酸基を転移する。これまで、基質として医薬品や内分泌攪乱物質、食品成分、

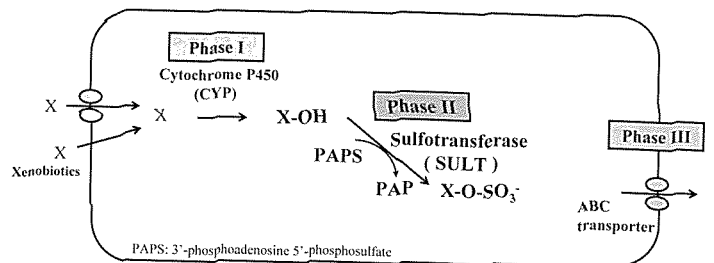


Fig. 1. Drugs and xenobiotics metabolism. Toxic compounds such as drugs and xenobiotics are detoxified into biologically inactive compounds by a variety of drug-metabolizing enzymes.

内因性生理活性物質 (ステロイドホルモン、甲状腺ホルモン) 等が硫酸化の標的となり、代謝・排泄および生理活性の調節がなされていることが研究されてきた。SULT は他の薬物代謝酵素群と同様に遺伝子スーパーファミリーを形成し、現在までに、ヒト SULT (hSULT) では 13 種類、マウス SULT (mSULT) では 17 種類の遺伝子および酸素が研究されている (Fig. 2)。

SULT1 ファミリーはフェノール類硫酸転移酵素と呼ばれ、フェノール硫酸転移酵素 (SULT1A)、甲状腺ホルモン硫酸転移酵素 (SULT1B)¹⁾、ヒドロキシアリアルアミン硫酸転移酵素 (SULT1C)²⁾、カテコールアミン硫酸転移酵素 (SULT1D)³⁾、およびエストロゲン硫酸転移酵素 (SULT1E) の 5 つのサブファミリーから成る。SULT2 ファミリーはヒドロキシステロイド硫酸転移酵素と呼ばれ、SULT2A と SULT2B³⁾ の 2 つのサブファミリーが存在する。マウス SULT に関して、我々は 17 種類の分子種の内その半数以上を発見し、スプライズバリエーションを含めて全てのマウス SULT のリコンビナント酵素発現系をもつことで、世界で最も整備されたマウス SULT の研究基盤を有している。マウスにおける硫酸抱合代謝機構や酵素の種類、基質特異性等の諸性質を知ることは、農薬や医薬品などの開発やその安全性評価を行う上で極めて重要となる。そこでマウス硫酸転移酵素を用いた研究を中心に紹介する。

農薬バイオフィロンティアシンポジウム (平成 22 年 8 月 27 日、於:九州大学) をとりまとめた解説。

* 〒 889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1 丁目 1 番地
E-mail: msuiko@cc.miyazaki-u.ac.jp
©Pesticide Science Society of Japan

2. SULT3 ファミリーの諸性質検討

SULT3 ファミリーは、近年我々によってクローニングされた新規の硫酸転移酵素であり、種々の化合物を用いて基質特異性の検討を行った結果、芳香族アミン類の硫酸化を触媒することが判明した⁴⁾ (Table 1). これまで、芳香族アミン類を硫酸化することで知られていた SULT1D1 は、ドーパミンなどのカテコールアミンを主として硫酸化するが、SULT3 ファミリーは 1-ナフチルアミンなどのアミノ基を有する生体外異物に対して硫酸化活性を示した。RT-PCR による発現解析の結果、遺伝子 *SULT3* ファミリーは肝臓特異的に発現していたことから、肝臓へ運ばれた芳香族アミン類の硫酸化を触媒する SULT であることが示唆された。

3. SULT4 ファミリーの諸性質検討

SULT4A1 は脳特異的に存在する SULT として我々の研究グループが発見し、ヒト-マウス種間でアミノ酸配列の相同性が 98% と高く保存されていることなどから重要な生理機能に関与すると推測している⁵⁾。しかしながら生理的な基質が見出されていないことから、オーファン SULT と位置づけられ、その生理機能は未解明のままである。

4. SULT5 ファミリーの諸性質検討

SULT5A1 の基質特異性の検討の結果、主にヒドロキシス

Table 1. Specific activities of the mouse SULT3A1 and SULT3A2 with endogenous and xenobiotic compounds as substrates

Substrate	Specific Activity (pmol/min/mg)	
	Mouse SULT3A1	Mouse SULT3A2
1-Naphthylamine	388.1±6.7	319.2±7.9
1-Naphtol	571.5±8.4	107.5±4.0
Aniline	14.3±1.8	3.5±0.2
4-Chloroaniline	N.D.	7.9±0.2
Dopamine	15.3±0.7	N.D.

Specific activity refers to picomole of sulfated product formed per minute per milligram. The data shown represents means ±SD from three determinations. N.D refers to not detected.

テロイド類に対して硫酸化活性を示すことが明らかとなった (Table 2). また、発現解析の結果、脳、膵臓、腎臓、肺、精巣など広範囲の組織で発現がみられたことから、SULT2 ファミリーと同様に生体内で広くステロイドホルモンの代謝に関与することが示唆された。

5. SULT6 ファミリーの諸性質検討

SULT6 ファミリーの諸性質の検討を行った結果、硫酸化活性は低いながらも、甲状腺ホルモンであるチロキシンの

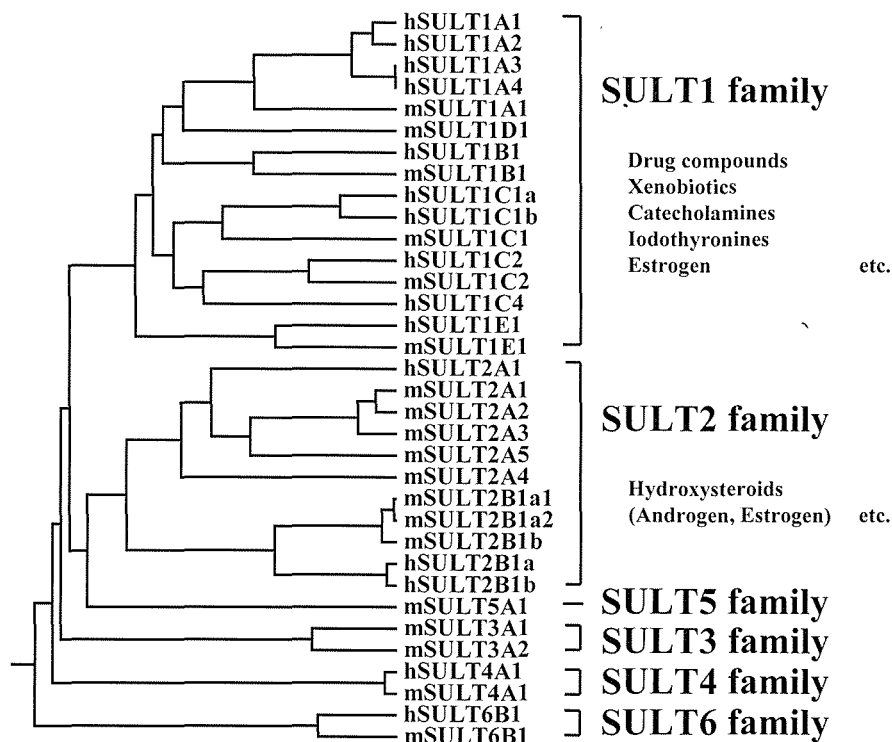


Fig. 2. Phylogenetic tree of human and mouse sulfotransferases (hSULTs and mSULTs). Protein sequences were obtained from NCBI GenBank. The respective proteins were grouped according to their amino acid sequence similarities.

Table 2. Specific activities of the mouse SULT5A1 with endogenous and xenobiotic compounds as substrates

Substrate	Specific Activity (pmol/min/mg)
Pregnenolone	91.7±16.9
Dehydroepiandrosterone	8.5±1.6
Ergosterol	29.4±5.8
17β-Estradiol	N.D.
4-Nitrophenol	N.D.
1-Naphthylamine	7.4±2.5

硫酸化を触媒することが明らかとなった⁶⁾。また発現解析の結果、肝臓、腎臓、脳、心臓、肺など生体内で幅広く存在していることが明らかとなった。ヒトにおいても SULT6B1 の存在は確認されているが⁷⁾、その諸性質は未解明のままであり、今後ヒトも含め、より詳細に生理機能について調べていく必要がある。

6. 硫酸転移酵素研究の農学への応用

硫酸転移酵素の研究は今後農学分野においてますます注目されると考えている。その理由として、まず初めに農薬の開発に薬物代謝を考慮することを提案したい。環境に配慮した農業を行っていくためには、害虫のみが代謝できず、一方で植物や、ヒトには代謝され容易に無毒化しやすい構造を有する農薬を設計する必要がある。そこで哺乳類だけでなく、カイコやゼブラフィッシュなどの昆虫や魚類の硫酸転移酵素の遺伝子ファミリーおよびそれらの基質特異性を明らかにし、生物種間での性質の差異を利用して農薬設計を行う。つまり、害虫のみが代謝できない構造をベースに、農薬の設計を行うことで、ヒトと環境に優しい農薬を開発することが可能となる。

二つ目に、最近植物においても硫酸転移酵素が存在することが判明し、植物ホルモンや二次代謝産物を基質として硫酸化を触媒していることがわかってきた⁸⁾。なかでもサリチル酸硫酸体は植物の耐病性獲得に関与する⁹⁾との報告もあることから、今後硫酸体を農薬として利用する、あるいは植物の硫酸転移酵素を誘導、活性化させるような因子を加えることで、害虫や病原菌に強い作物を栽培することが可能となるかもしれない。

おわりに

硫酸転移酵素研究に求められる課題はまだまだある。医学・薬学分野においてはオーダーメイド医療への利用に向け、硫酸転移酵素の基質特異性と酵素活性等の諸性質の検討、そして、SULT の一塩基多型 (SNP) が薬物代謝能に及ぼす影響についても注目され検討が進められている。今後、

昆虫や水生生物、植物の解毒代謝を考慮した農薬の開発(代謝機構を利用した選択的農薬の設計)など、より実用化を見据えた応用研究へ展開していくことを期待する。

引用文献

- 1) Y. Saeki, Y. Sakakibara, Y. Araki, K. Yanagisawa, M. Suiko, H. Nakajima and M. C. Liu: *J. Biochem.* **124**, 55-64 (1998).
- 2) Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, J. Katafuchi, D. P. Ringer, Y. Takami, T. Nakayama, M. Suiko and M. C. Liu: *J. Biol. Chem.* **273**, 33929-33935 (1998).
- 3) Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, Y. Takami, T. Nakayama, M. Suiko and M. C. Liu: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **247**, 681-686 (1998).
- 4) S. Takahashi, Y. Sakakibara, E. Mishihiro, H. Kouriki, R. Nobe, K. Kurogi, S. Yasuda, M. C. Liu and M. Suiko: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **375**, 531-535 (2008).
- 5) Y. Sakakibara, M. Suiko, T. G. Pai, T. Nakayama, Y. Takami, J. Katafuchi and M. C. Liu: *Gene* **285**, 39-47 (2002).
- 6) S. Takahashi, Y. Sakakibara, E. Mishihiro, H. Kouriki, R. Nobe, K. Kurogi, S. Yasuda, M. C. Liu and M. Suiko: *J. Biochem.* **146**, 399-405 (2009).
- 7) R. R. Freimuth, M. Wierper, C. G. Chute, E. D. Wieben and R. M. Weinshilbom: *Pharmacogenomics J.* **4**, 54-65 (2004).
- 8) M. Klein and J. Papenbrock: *J. Exp. Bot.* **55**, 1809-1820 (2004).
- 9) D. Baek, P. Pathange, J. S. Chung, J. Jiang, L. Gao, A. Oikawa, M. Y. Hirai, K. Saito, P.W. Pare and H. Shi: *Plant Cell Environ.* **33**, 1383-1392 (2010).

略歴

橋口 拓勇 (はしぐち たくゆう)

生年月日：1986年10月13日

最終学歴：2011年3月 宮崎大学大学院農学研究科応用生物科学専攻修士課程修了

研究テーマ：脳特異的硫酸転移酵素 SULT4A1 の生理機能解明

趣味：バスケットボール

榊原 陽一 (さかきばら よういち)

生年月日：1966年6月4日

最終学歴：1995年3月 鹿児島大学大学院連合農学研究科生物資源利用科学専攻修了

研究テーマ：細胞質硫酸転移酵素 (SULT) の生理機能解明

趣味：若い頃好きだった登山をもう一度したい

水光 正仁 (すいこう まさひと)

生年月日：1950年10月15日

最終学歴：1979年3月 九州大学大学院農学研究科博士課程農芸化学専攻修了

研究テーマ：翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化の機能解明と硫酸転移酵素に関する研究

趣味：専らスポーツをすること、昔は器械体操、今はテニスとソフトボール