

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測

研究分担者 埴岡 伸光 横浜薬科大学 教授  
研究協力者 礪部 隆史 横浜薬科大学 講師

研究要旨

全国規模の室内環境汚染物質の実態調査により、新たに 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB<sup>TM</sup>, TMPD-DIB と略す)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol<sup>TM</sup>, TMPD-MIB と略す)などの揮発性有機化合物による汚染実態が明らかになった。気道は揮発性有機化合物により刺激を受ける部位として知られており、TMPD-DIB、TMPD-MIB などの気道における代謝を明らかにすることは、これらの揮発性有機化合物による局所的な暴露濃度を推定する上で重要となる。本研究では、TMPD-DIB および TMPD-MIB の気道における代謝プロファイルの解明を目的として、ヒトの気道における薬物代謝酵素の発現パターンについて検討を行い、鼻腔上皮細胞での薬物代謝酵素の発現分子種を明らかにするとともに、薬物代謝酵素の中でも特にカルボキシエステラーゼ(CES)が TMPD-DIB および TMPD-MIB の代謝において重要な役割を果たすことを明らかにした。次に薬物代謝酵素が高発現しているヒト肝マイクロゾームを用いて TMPD-DIB および TMPD-MIB の *in vitro* 代謝試験を行った。その結果、TMPD-DIB は CES によって 1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate (1-HTMPIB と略す) および 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate (3-HTMPIB と略す) へ代謝され、3-HTMPIB はさらに 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol (TMPD と略す) へと代謝されることが明らかとなった。ヒト、サル、ラットおよびマウスの肝マイクロゾームによる TMPD-DIB から TMPD-MIB への加水分解反応を比較したところ、TMPD-DIB 加水分解反応の速度論的な様相は動物種間で大きく異なり、動物実験のデータをヒトへ外挿する際には、種差を考慮し慎重に行う必要があることが示唆された。本研究で得られた知見は、気道粘膜刺激症状への関与が予測される TMPD-DIB および TMPD-MIB の局所的な曝露濃度を推定するための重要な情報となる。

A. 研究目的

室内空気汚染物質および総揮発性有機化合物に対する室内濃度指針値や暫定目

標値が設けられているが、新たな問題として、代替溶剤等の使用による室内空気汚染や準揮発性有機化合物と呼ばれる比

較的沸点の高い化学物質による室内環境汚染が危惧されている。このような背景から、研究代表者らは全国規模の室内環境汚染物質の実態調査を行い、新たに 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB™, TMPD-DIB と略す)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol™, TMPD-MIB と略す) などの揮発性有機化合物による汚染実態を明らかにした。これらの揮発性有機化合物の室内空気中の濃度と気道における局所的な濃度を関連づけるためには、気道内での気流の状態、気道表面における空気と粘液との間の分配係数、粘膜での薬物代謝酵素による変換など、気道内での挙動を適切に見積もる必要がある。気道の中でも鼻腔から気管支は揮発性有機化合物により刺激を受ける部位として知られており、揮発性有機化合物の鼻粘膜などにおける代謝を明らかにすることは局所的な暴露濃度を推定する上で重要となる。本研究において我々は、ヒトの気道における薬物代謝酵素の発現パターンならびに TMPD-DIB および TMPD-MIB の加水分解反応の *in vitro* 解析を行った。また、動物実験のデータをヒトへ外挿する際には動物種差の情報が重要となるため、ヒト、サル、ラットおよびマウスにおける TMPD-DIB の加水分解反応を速度論的に解析した。

## B. 研究方法

### B-1. 気道における揮発性有機化合物の代謝に関与する薬物代謝酵素の推定

ヒトの鼻粘膜、気管および気管支粘膜

における薬物代謝酵素の発現に関係する主立った論文を調査し、TMPD-DIB および TMPD-MIB の気道における加水分解反応を速度論的に評価する上で重要となる薬物代謝酵素について検討した。

### B-2. TMPD-DIB 加水分解反応の薬物代謝学的評価

薬物代謝酵素が高発現しているヒト肝ミクロゾームを用いて気道粘膜刺激症状への関与が指摘されている TMPD-DIB および TMPD-MIB の *in vitro* 代謝試験を行った。ヒト肝ミクロゾームを含む 50 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) を 37°C で 1 分間プレインキュベーションした後、TMPD-DIB または TMPD-MIB を添加し、反応を開始させた。10 分間のインキュベーション後に、ヘキサンを添加することで反応を止め、内標準物質としてアントラセン-d10 を加えた。ボルテックスミキサーで 1 分間攪拌した後、1,500 ×g で 10 分間遠心分離し、得られたヘキサソル相をガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) にて分析した。GC/MS 装置は日本電子株式会社の JMS-Q1000GC K9 を用いた。カラムにはレステック社製の Rtx-5MS (長さ 30 m、内径 0.25 mm、膜厚 0.25 μm) を用いた。サンプルはスプリットレス法により注入した。イオン化はイオン化エネルギーを 70 eV に設定し、電子イオン化法により行った。カラムオーブンは 40°C で 1 分間保持した後、15°C/分のペースで 250°C まで上昇させ、その後 3 分間保持した。MS スペクトルは *m/z* 値が 41 から 350 の範囲をスキャンし、SIM 測定により代謝物の定量を行った。

## C. 結果と考察

### C-1. 気道における揮発性有機化合物の代謝に関与する薬物代謝酵素の推定

気道内での加水分解反応に関与する主なカルボキシエステラーゼ (CES) 分子種の組織分布は、複数のグループによって研究が行われている。Zhang らの免疫組織化学的および Sasagawa らの代謝学的な手法により、鼻粘膜に CES2 が高く発現していることが明らかにされている。また、Sanghani らは、気管に発現している CES 分子種は、主に CES1、CES2 及び CES3 遺伝子であることを報告している。

TMPD-DIB および TMPD-MIB など揮発性有機溶媒の粘膜刺激症状への影響を調査する上では、気管支全体としてよりも粘膜部分での薬物代謝酵素の発現が重要と考えられる。例えば、Leclerc らは、気管支粘膜で遺伝子が発現している主な分子種は CES1 であることを報告している。

シトクロム P450 (CYP) に関しては、Ding らが遺伝子レベルで組織分布性を報告している。そのなかで鼻粘膜における薬物代謝の重要性ならびに 6 種類の CYP 分子種 (CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C、CYP2J2、CYP3A) の遺伝子が発現していることを述べている。Zhang らは、これら CYP 分子種の他に CYP1B1、CYP2F1 及び CYP4B1 遺伝子も鼻粘膜に発現していることも明らかにしている。Saarikoski らは *in situ* ハイブリダイゼーション及び免疫組織化学的な検出方法で各組織における CYP2S1 の遺伝子ならびにタンパク質の発現状態を調べ、鼻粘膜における CYP2S1 の発現を明らかにした。これらの報告より、鼻粘膜で遺伝子の発

現を確認されている主な分子種は、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C、CYP2F1、CYP2J2、CYP2S1、CYP3A 及び CYP4B1 であることが明確となった。

気管での CYP 遺伝子の発現については、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6 及び CYP2S1 であることが Ding らにより報告されている。

気管支粘膜では、CYP1A1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18、CYP2E1、CYP3A5 及び CYP4B1 の CYP 遺伝子が発現していることを Mace ら及び Leclerc らが報告している。

鼻粘膜、気管及び気管支粘膜においては、CES1 か CES2 のいずれかが必ず発現し、これらの酵素が TMPD-DIB および TMPD-MIB の気道での加水分解反応に重要な役割を果たしていることが推測される (表 1)。

### C-2. TMPD-DIB 加水分解反応の薬物代謝学的評価

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝試験では、TMPD-DIB は 1 位のエステル結合が加水分解され 1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate (1-HTMPIB と略す) および 3 位のエステル結合が加水分解された 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate (3-HTMPIB と略す) へと代謝されることを確認した (図 1)。1-HTMPIB に比べ、3-HTMPIB へ代謝される割合は低く、この現象は 4 位のメチル基が立体障害となり、3 位のエステル結合の加水分解を妨げていることに起因しているものと推察

された。

TMPD-MIB は TMPD-DIB の加水分解物であり、1-HTMPIB およびその構造異性体の 3-HTMPIB からなる。ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝試験において、3-HTMPIB はさらに加水分解を受け、2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol (TMPD と略す) へと代謝されたが、1-HTMPIB はほとんど代謝されなかった。TMPD-DIB の代謝でみられた選択性と同様に、1-HTMPIB の代謝においても 4 位のメチル基が立体障害となり、3 位のエステル結合の加水分解を妨げているためにこのような選択性が表れると考えられた。

ヒト肝ミクロゾームによる TMPD-DIB 加水分解の速度論的挙動は、Michaelis-Menten のモデルに従った (図 2)。1-HTMPIB 生成活性と 3-HTMPIB 生成活性では、 $K_m$  値にそれほど大きな差は認められなかった。しかしながら、 $V_{max}$  値は 1-HTMPIB 生成活性が 3-HTMPIB 生成活性のおよそ 4 倍の値を示した。

ヒト、サル、ラット、マウスの肝ミクロゾームによる TMPD-DIB から TMPD-MIB への加水分解反応を比較したところ、いずれの動物種でも 1-HTMPIB と 3-HTMPIB への代謝がみられ、代謝における選択性は 1-HTMPIB > 3-HTMPIB であった。動物種間での肝ミクロゾームによる 1-HTMPIB 生成活性を比較したところ、サルとマウスにおいてヒトの約 2-3 倍の値を示したが、ラットではヒトの約 30%の活性しか認められなかった。また、3-HTMPIB 生成活性については、ヒト、サル及びマウス間で同等の値を示したのに対し、ラットにおいてはヒトの約

14%の活性であった (図 3)。次に、速度論的な解析を行ったところ、肝ミクロゾームによる 1-HTMPIB 生成活性の *in vitro* クリアランス値 (ヒト=1.0) は、サル (2.7)  $\approx$  マウス (2.7) > ヒト (1.0)  $\approx$  ラット (0.8) であった。一方、3-HTMPIB 生成活性の *in vitro* クリアランス値 (ヒト=1.0) は、ヒト (1.0) > サル (0.8)  $\approx$  マウス (0.8) > ラット (0.2) であった (図 4-6、表 2、3)。このように TMPD-DIB の加水分解反応は動物種間で大きく異なり、動物実験のデータをヒトへ外挿するには注意が必要であることが明らかとなった。

#### D. 結論

本研究では、気道における TMPD-DIB など揮発性有機化合物の代謝プロファイルを明らかにすることを目的として、ヒトの気道における薬物代謝酵素の発現パターンについて検討を行い、鼻腔上皮細胞での薬物代謝酵素の発現分子種を明らかにするとともに、薬物代謝酵素の中でも特に CES が TMPD-DIB および TMPD-MIB の代謝において重要な役割を果たすことを明らかにした。

薬物代謝酵素が高発現しているヒト肝ミクロゾームを用いて TMPD-DIB および TMPD-MIB の *in vitro* 代謝試験を行った。その結果、TMPD-DIB から 1-HTMPIB およびその構造異性体である 3-HTMPIB からなる TMPD-MIB への代謝に CES が関与しており、さらに 3-HTMPIB から TMPD への代謝にも関与していることが明らかとなった。さらに、ヒト、サル、ラット

およびマウスの肝ミクロゾームによる TMPD-DIB から TMPD-MIB への加水分解反応を比較したところ、いずれの動物種でも 1-HTMPIB と 3-HTMPIB への代謝がみられた。しかしながら、TMPD-DIB 加水分解反応の速度論的な解析結果は動物種間で大きく異なるため、動物実験のデータをヒトへ外挿する際には、種差を考慮し慎重に行う必要があることが明らかとなった。

本研究で得られたこれらの知見は、気道粘膜刺激症状への関与が予測される TMPD-DIB および TMPD-MIB の局所的な曝露濃度を推定するための重要な情報となる。

E. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 1) Miyata-Nozaka Y., Mohd Zain S., Taguchi M., Shigeyama M., Isobe T., Hanioka N.: Carbamazepine 10,11-epoxidation in human liver microsomes: influence of the CYP3A5\*3 polymorphism, *Pharmazie*, 2017, 72(12):747–750.
- 2) Isobe T., Ohkawara S., Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Hanioka N.: Hepatic glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans: inter-individual variability and responsible UDP-glucuronosyltransferase isoforms, *Arch Toxicol*, 2017, 91(11): 3543–3550.
- 3) Hanioka N., Isobe T., Ohkawara S., Tanaka-Kagawa T., Jinno H.:

Glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans, monkeys, rats, and mice: an in vitro analysis using liver and intestine microsomes, *Arch Toxicol*, 2017, 91(3):1227–1232.

- 4) Hanioka N., Kinashi Y., Tanaka-Kagawa T., Isobe T., Jinno H.: Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate in humans: roles of hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases. *Arch Toxicol*, 2017, 91(2):689–698.
- 5) Hanioka N., Isobe T., Kinashi Y., Tanaka-Kagawa T., Jinno H.: Hepatic and intestinal glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate, an active metabolite of di(2-ethylhexyl) phthalate, in humans, dogs, rats and mice: an in vitro analysis using microsomal fractions. *Arch Toxicol*, 2016, 90(7):1651–1657.
- 6) Isobe T., Kofuji K., Okada K., Fujimori J., Murata M., Shigeyama M., Hanioka N., Murata Y.: Adsorption of histones on natural polysaccharides: The potential as agent for multiple organ failure in sepsis. *Int J Biol Macromol*, 2016, 84:54–57.
- 7) Kishi N., Takasuka A., Kokawa Y., Isobe T., Taguchi M., Shigeyama M., Murata M., Suno M., Hanioka N.: Raloxifene glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans and monkeys: contribution of UGT1A1, UGT1A8, and UGT1A9. *Xenobiotica*, 2016, 46(4):289–295.
- 8) Miyake Y., Hirose R., Isobe T., Hanioka

N.: Molecular cloning and functional analysis of minipig UDP-glucuronosyltransferase 1A6. *Xenobiotica*, 2016, 46(3):193–199.

9) Mukai M., Isobe T., Okada K., Murata M., Shigeyama M., Hanioka N.: Species and sex differences in propofol glucuronidation in liver microsomes of humans, monkeys, rats and mice. *Pharmazie*, 2015, 70(7):466–470.

## 2. 学会発表

- 1) 礒部 隆史, 小島 健太郎, 大河原 晋, 越智 定幸, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡 伸光: 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチラートの肝ミクロゾームによる加水分解反応の種差, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2017 年 3 月 25–28 日
- 2) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 百井 夢子, 礒部 隆史, 青木 明, 植田 康次, 岡田 誉士典, 埴岡 伸光, 神野 透人: TRPA1 活性化における新規室内濃度指針値策定候補物質と(-)-Menthol の相乗作用, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2017 年 3 月 25–28 日
- 3) 中村 恵理子, 今田 翔子, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 大河原 晋, 香川(田中) 聡子: BEAS-2B および THP-1 における炎症性メディエーター産生に対するイソチアゾリノン系抗菌剤の影響, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2017 年 3 月 25–28 日

4) 礒部 隆史, 大河原 晋, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡 伸光: ヒトにおける 4-tert-オクチルフェノールのグルクロン酸抱合反応に関する UGT 分子種とその役割, フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 9 月 1–2 日

5) 大河原 晋, 中村 恵理子, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川(田中) 聡子: BEAS-2B 細胞におけるイソチアゾリノン系抗菌剤による炎症性メディエーター産生, フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 9 月 1–2 日

6) 前川 梨沙, 青木 明, 岡田 誉士典, 植田 康次, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野 透人: BEAS-2B 細胞におけるイソチアゾリノン系抗菌剤による炎症性メディエーター産生, フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 9 月 1–2 日

7) 礒部 隆史, 黒田 勝也, 大河原 晋, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡伸光: 4-tert-オクチルフェノールの肝および小腸ミクロゾームによるグルクロン酸抱合反応の種差, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24–27 日

8) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人: 消毒副生成物・ハロアセトアミドによるヒト侵害受容器 TRPA1 の活性化, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24–27 日

9) 大河原 晋, 岩田 哲, 礒部 隆史, 埴岡伸光, 神野 透人, 香川(田中) 聡子: ヒト由来培養細胞株における 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-one に対する

感受性の差違, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24-27 日

10) 神野 透人, 浅井 理香, 野中 志保, 戸邊 隆夫, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田 康次, 大河原 晋, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子: タバコ煙による侵害刺激受容体活性化の種差に関する研究, 平成 28 年 室内環境学会学術大会, つくば, 2016 年 12 月 15-16 日

11) 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人: 香料アレルギーによる気道刺激に関する研究, 平成 28 年 室内環境学会学術大会, つくば, 2016 年 12 月 15-16 日

12) 大河原 晋, 河野 みどり, 中村 心一, 和田 光弘, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: イソチアゾリン系抗菌剤の BEAS-2B 細胞における細胞毒性およびサイトカイン産生能に対する影響, フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー, 品川, 2016 年 9 月 10-11 日

13) 埴岡伸光, 礒部隆史, 香川(田中)聡子,

神野透人: フタル酸モノ-2-エチルヘキシルの肝及び小腸マイクロゾームによるグルクロン酸抱合反応の種差, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日

14) 埴岡伸光, 岸直樹, 高須賀茜, 古川由貴, 礒部隆史, 須野学: ヒト及びカニクイザルにおけるラロキシフェンのグルクロン酸抱合反応: UGT1A1、UGT1A8 及び UGT1A10 の役割, 日本薬物動態学会第 30 会年会, 東京, 2015 年 11 月 12-14 日

#### F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1 ヒトの気道で発現がみられる薬物代謝酵素

Tissue	Metabolic enzyme	Reference
Nasal mucosa	<u>CES2</u> , CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C, CYP2F1, CYP2J2, CYP2S1, CYP3A, CYP4B1	[1], [2], [3], [4], [5]
Trachea	<u>CES1</u> , <u>CES2</u> , <u>CES3</u> , CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2S1	[3], [6]
Bronchial mucosa	<u>CES1</u> , CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C18, CYP2E1, CYP3A5, CYP4B1	[7], [8]

Reference

- [1] Zhang W., Xu G., McLeod H. L.: Comprehensive Evaluation of Carboxylesterase-2 Expression in Normal Human Tissues Using Tissue Array Analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2002, 10(4):374-380.
- [2] Sasagawa T., Yamada T., Nakagawa T., Tsujioka T., Takahashi Y., Kawakita N., Nonaka K., Nakamura A.: *In vitro* metabolism of dexamethasone cipeccilate, a novel synthetic corticosteroid, in human liver and nasal mucosa. *Xenobiotica*, 2011, 41(10):874-884.
- [3] Ding X., Kaminsky L. S.: Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43:149-173.
- [4] Zhang X., Zhang Q.Y., Liu D., Su T., Weng Y., Ling G., Chen Y., Gu J., Schilling B., Ding X.: Expression of cytochrome P450 and other biotransformation genes in fetal and adult human nasal mucosa. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(10):1423-1428.
- [5] Saarikoski S. T., Wikman H. A. L., Smith G., Wolff C. H. J., Husgafvel-Pursiainen K.: Localization of cytochrome P450 CYP2S1 expression in human tissues by in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(5):549-556.
- [6] Sanghani S. P., Sanghani P. C., Schiel M. A., Bosron W. F.: Human carboxylesterases: an update on CES1, CES2 and CES3. *Protein Pept Lett*, 2009, 16(10):1207-1214.
- [7] Leclerca J., Ngangua E. C. N., Cauffiezza C., Allorgea D., Pottiera N., Lafitteb, J. J., Debaertc M., Jaillardd S., Brolya F., Guidicea J. M. L.: Xenobiotic metabolism and disposition in human lung: Transcript profiling in non-tumoral and tumoral tissues. *Biochimie*, 2011, 93(6):1012–1027.
- [8] Macé K., Bowman E. D., Vautraviers P., Shields P. G., Harris C.C., Pfeifer A. M. A.: Characterisation of xenobiotic-metabolising enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues. *Eur J Cancer*, 1998, 34(6):914–920.



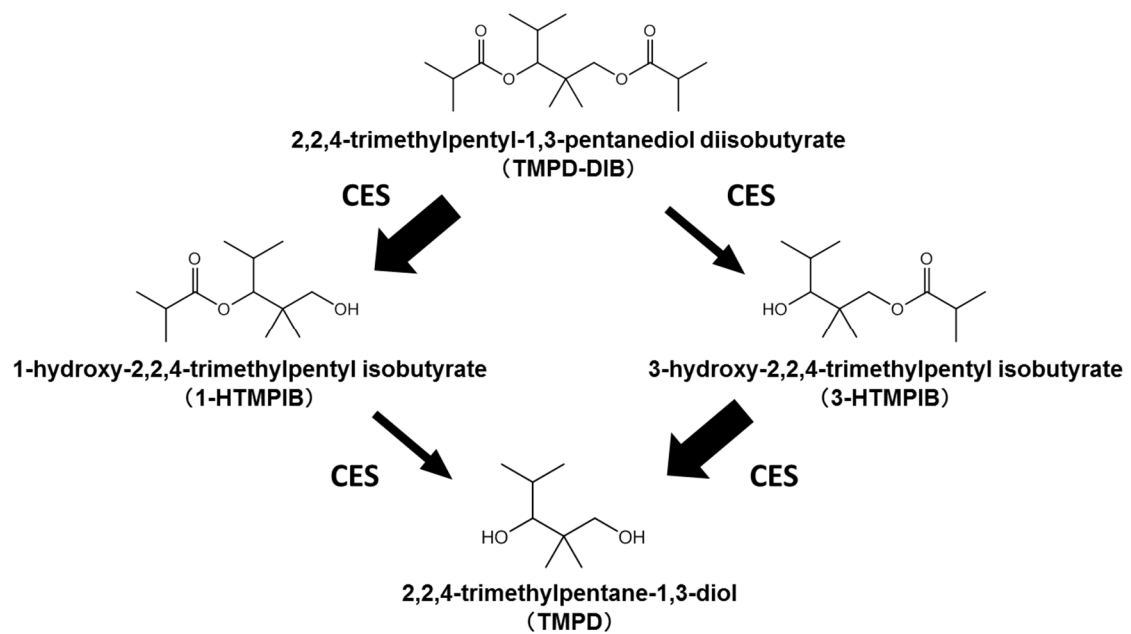


図 1 Carboxyl esterase (CES) による TMPD-DIB の加水分解

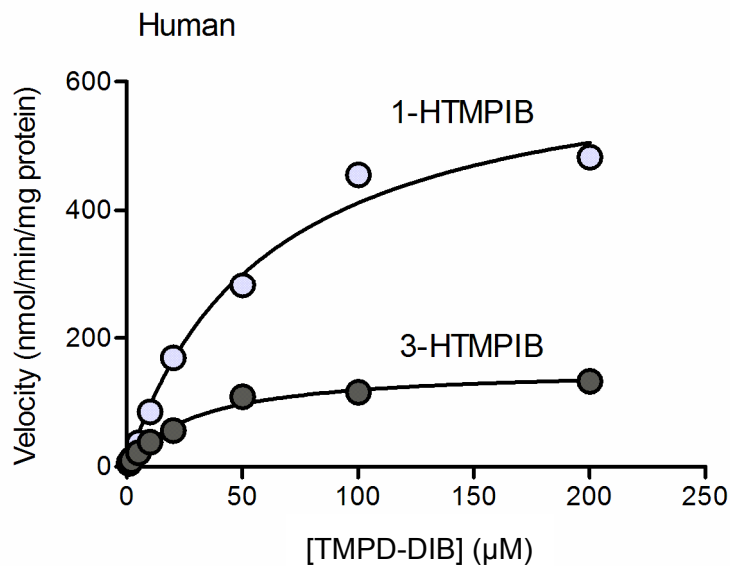


図 2 ヒト肝ミクロゾームによる TMPD-DIB 加水分解反応の Michaelis-Menten プロット

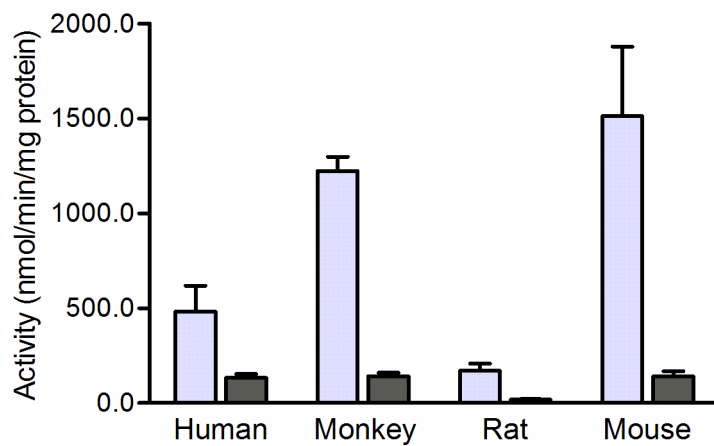


図 3 ヒト、サル、ラットおよびマウス肝ミクロゾームの TMPD-DIB 加水分解活性

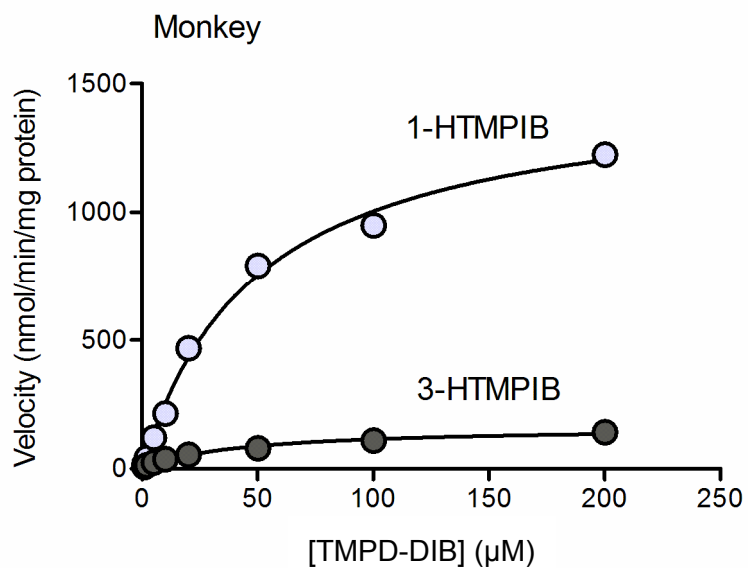


図 4 サル肝ミクロゾームによる TMPD-DIB 加水分解反応の Michaelis-Menten プロット

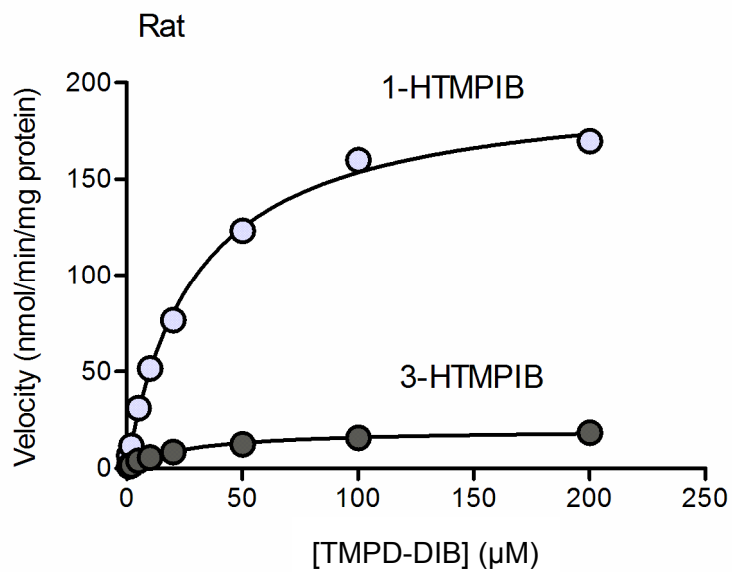


図 5 ラット肝ミクロゾームによる TMPD-DIB 加水分解反応の Michaelis-Menten プロット

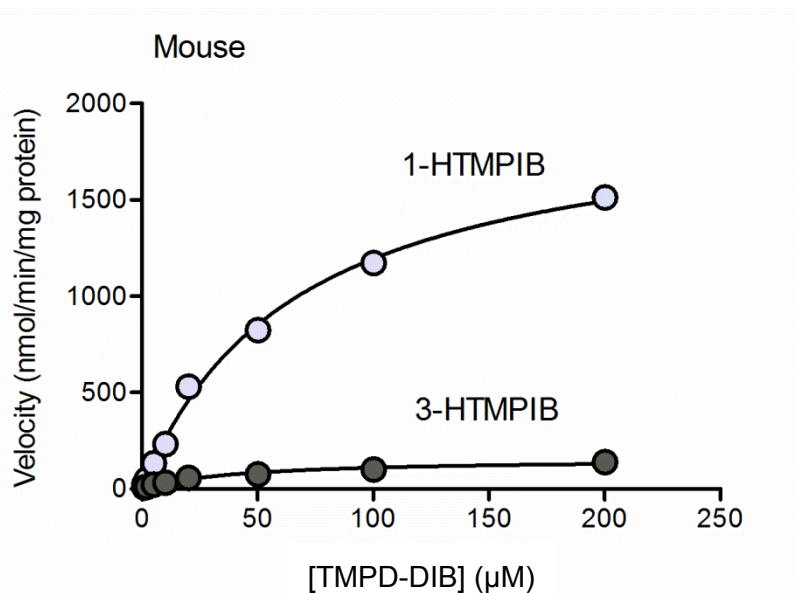


図 6 マウス肝ミクロゾームによる TMPD-DIB 加水分解反応の Michaelis-Menten プロット

表 2 1-HTMPIB 生成活性の速度論的パラメーター

	$K_m^a$	$V_{max}^b$	$CL_{int}^c$
Human	57.2 ± 8.2	637 ± 122	11.4 ± 3.3
Monkey	51.7 ± 17.2	1520 ± 150	30.8 ± 6.6
Rat	29.1 ± 8.1	285 ± 198	9.10 ± 3.80
Mouse	64.1 ± 25.2	1997 ± 789	31.4 ± 6.71

Each value represents the mean ± S.D. of three separate experiments.  
<sup>a</sup>μM; <sup>b</sup>nmol/min/mg protein; <sup>c</sup>mL/min/mg protein.

表 3 3-HTMPIB 生成活性の速度論的パラメーター

	$K_m^a$	$V_{max}^b$	$CL_{int}^c$
Human	32.6 ± 3.0	162 ± 27	4.94 ± 0.45
Monkey	44.2 ± 9.0	166 ± 24	3.81 ± 0.52
Rat	30.4 ± 10.1	28.0 ± 14.7	1.06 ± 0.76
Mouse	51.0 ± 36.2	168 ± 63	3.83 ± 1.46

Each value represents the mean ± S.D. of three separate experiments.  
<sup>a</sup>μM; <sup>b</sup>nmol/min/mg protein; <sup>c</sup>mL/min/mg protein.