

アルデヒドオキシダーゼを介した 薬物間相互作用および個体間差に関する研究

北海道大学大学院薬学研究院 臨床薬剤学研究室

上田一奈太

Hinata Ueda

この度、2025年度Postdoctoral Awardという栄えある賞を賜りましたこと、大変光栄に存じます。本賞の審査・選考にあたりご尽力くださいました日本医療薬学会関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。僭越ながら本稿では当学位論文について簡単にご紹介させていただきます。

本研究課題のきっかけは、学部在学時より取り組んでいたメトトレキサート（MTX）の薬物動態に関する研究から着想を得たものでした。MTXは主として未変化体のまま腎排泄されますが、一部は水酸化を受けて7-OH MTXとなることが知られています。7-OH MTXはMTXより水溶性が低いことから、尿細管における結晶化の要因となる可能性があります。この水酸化反応を触媒する代謝酵素が、本学位論文の中核を担うアルデヒドオキシダーゼ（AOX）でした。一般に、MTXの投与量に比例して血中濃度や代表的な副作用である腎障害の発現が増加する一方で、投与量に依存しない副作用や個体間差も存在します。そこでMTXの体内動態に関与するAOXが治療効果や副作用に寄与する可能性を考え、まずAOX活性の個人差の要因を明らかにすることを目標としました。

個人差の要因は多岐にわたりますが、本研究では一塩基多型（SNP）によるミスセンス変異に着目し、代謝活性そのものの差異を検討しました。また、本研究の根底には「臨床薬物治療において留意すべき可能性のあるAOX多型を同定する」

という目的があります。そのため、一定のアレル頻度以上の多型に絞って酵素活性を測定し、臨床現場で遭遇する可能性の高い多型に焦点を当てました。各多型を持つAOX発現細胞を作製し、代謝活性を確認したところ、東アジア人集団に認められるThr755Ile変異において、AOX複合体形成が抑制され、活性が減弱することを発見いたしました（Ueda *et al.*, *Drug Metab Dispos.* 2022）。また、この活性変化のメカニズムとして、基質結合部位ではなく複合体形成不良による代謝速度の低下が要因である可能性を見出しました。

こうして個体間差の一因を明らかにしましたが、AOX自体はCYPのような主要代謝酵素とは異なる、non-CYP代謝酵素の一種であり、医薬品代謝への寄与については未解明な点が多く残されています。そこで、AOXの臨床的意義を明らかにするため、各種医薬品の副作用発現や毒性におけるAOXの関与を検討しました。AOXは前述したMTXに加え、チオプリン系免疫抑制薬であるメルカプトプリン（6-MP）およびアザチオプリン（AZA）の主要代謝経路に寄与することが知られています。また、AOX多型とAZA治療効果との関連を示唆する症例も報告されていることから、AZAの用量依存的副作用発現とAOXとの関連性を評価することを目指しました。

臨床研究を通して、AOX遺伝子多型を有する患者や阻害薬併用に伴うAOX基質医薬品の副作用

発現頻度を直接検証することが理想的であるものの、症例数や研究期間の確保など、実施には多くの制約を伴います。そこで本研究では、多数の症例に速やかにアクセス可能な副作用自発報告データベース解析に着手しました。自発報告データベース特有の煩雑さからキュレーションに時間を要しましたが、多数の先行研究との比較検証を重ね、さらに複数のシグナル検出手法を組み合わせることで、偽陽性が少ない保守的な解析結果を得るよう解析デザインを調整いたしました。検討の結果、臨床血中濃度で AOX を阻害し得る医薬品を併用した場合、AOX 基質医薬品の副作用報告数が増加することを見出しました (Ueda *et al.*, *Expert Opin Drug Saf.* 2024)。ただし、自発報告データには患者背景や副作用発現要因の多様性があり、無作為割付も不可能であるため、AOX を介した直接的な薬物相互作用の評価には至りませんでした。そこでヒト肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験によりチオプリン製剤と AOX 阻害薬の相互作用を評価することで、AZA 代謝における AOX 機能の一端を明らかにすることが出来ました (Ueda *et al.*, *Biol Pharm Bull.* 2025)。またチオプリン製剤の代謝における、ラットとヒト間の差異の解明にも繋がり、よりヒトに類似したモデルによる薬物動態評価の重要性を示す結果が得られました。

以上、拙文ではございますが私の学位研究の概

要をご紹介します。CYP の薬物動態学的重要性については多くの知見がありますが、non-CYP に関する理解はまだ十分ではありません。現在も博士課程修了後と同所属で、他の non-CYP 酵素の薬物動態学的機能評価や肝外代謝における寄与にも焦点を当て、日々研究に取り組んでいます。今後も、臨床現場での投薬設計に直結する知見を提供し、個別化医療や副作用回避など、医療薬学の発展に貢献できればと考えております。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始変わらぬご指導とご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 臨床薬剤学研究室 小林正紀教授ならびに鳴海克哉講師に、謹んで深甚なる謝意を表します。また、多くのご助言とご指導を賜りました慶應義塾大学薬学部 ヘルスケア・イノベーション薬学講座 古堅彩子准教授、北海道大学大学院薬学研究院 臨床薬剤学研究室 岡本敬介助教、同大学院薬物動態解析学研究室／北海道大学病院 菅原満教授、同病院 武隈洋准教授に厚く御礼申し上げます。

最後に、本賞の受賞に際し、研究生生活を支えてくださった家族ならびに北海道大学薬学部 臨床薬剤学研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。