

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研 究 テーマ	化学構造情報及びインビトロ試験情報を利用した類似性評価に基づく 新たな薬剤性肝障害予測手法の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	竹下 潤一
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	佐々木 崇光
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目
シトクロムP450阻害試験データを活用した薬剤性臓器毒性の予測
研究の目的、成果及び今後の展望
薬剤誘発性肝障害（drug-induced liver injury: DILI）は、医薬品の開発及び販売中止の主要な原因であり、新たな DILI 評価手法の開発が依然として求められている。DILI の発症機序は完全には明確になっていないが、代表的な薬物代謝酵素であるシトクロム P450（P450）などにより代謝されて生じる反応性代謝物と生体内高分子との結合が 1 つの機序と考えられている。実際、体系的な解析により、P450 の基質または阻害薬となることは、DILI 発症のリスク要因であることが報告されている。また、P450 阻害は、DILI だけでなく薬物間相互作用の原因ともなりうることから、医薬品開発の早期において医薬品候補化合物の主要なヒト P450 分子種に対する阻害作用が評価されている。 以上の背景から当研究室では、P450 阻害試験結果を DILI 発症リスク評価に活用する手法の開発を目指して研究を行っている。その過程で、CYP1A1 または CYP1B1 を強く阻害する医薬品のほとんどが DILI を発症すること、CYP1A1 阻害は芳香族炭化水素受容体（AHR）の内因性基質のクリアランスを阻害することで肝毒性を引き起こすことなどを見出した。本研究では、肝毒性以外の医薬品有害作用（adverse drug reactions: ADR）にも P450 阻害試験結果が有用か否かを解析した。 医薬品 ADR の公的データベースである SIDER（Side Effect Resource）から 364 種の医薬品を選択し、これらの ADR 情報を医薬品規制調和国際会議の標準医薬用語集である MedDRA を活用し、肝臓、腎臓、心臓、血液/造血系、腸管、筋肉および肺の 10 の ADR グループに整理し、利用した。また、10 種のヒト P450 分子種に対する阻害作用を組換え酵素と発光基質を使用したインビトロ試験で評価した。これらの結果の統計学的な解析の結果、心不全と CYP1A1、CYP1B1 および CYP3A4 阻害のあいだに有意な関連性が示された。心不全陽性薬物は、心不全陰性薬物と比較して、これらの P450 を強く阻害する傾向を示し、3 分子種のうち 2 つまたは 3 つを阻害する薬物のほとんどが心不全陽性薬物であった。以上の結果は、CYP1A1、CYP1B1 および CYP3A4 に対する阻害試験結果が、DILI だけでなく薬物誘発性心毒性を予測するのにも有用であることを示唆している。