

薬物代謝関連因子の新たな発現調節機構の解明

金沢大学医薬保健研究域薬学系

薬物代謝安全性学研究室

中野正隆

シトクロム P450 (CYP, P450) に代表される薬物代謝酵素の肝臓中発現量や機能には 50–100 倍の大きな個人差が認められることが多く、薬効・医薬品毒性の差を生じる要因となる。その個人差の原因解明を目的として、adenosine-to-inosine (A-to-I) RNA 編集、RNA 上のアデノシン 6 位メチル化 (m^6A 修飾)、およびクロマチンリモデリングが薬物代謝酵素の発現を調節することを明らかにしてきた。

1. A-to-I RNA 編集による薬物応答性制御因子の発現調節

A-to-I RNA 編集は、ヒト転写産物に頻繁に認められる転写後修飾の一つである。ヒト肝由来細胞において A-to-I RNA 編集を触媒する adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) が薬物代謝酵素の発現を制御するか検討を行った。その結果、ADAR が転写因子である芳香族炭化水素受容体、恒常的アンドロスタン受容体およびプレグナン X 受容体 (PXR) の発現調節を介して、薬物代謝型 P450 の発現を制御することが示され、薬物代謝酵素の肝臓中発現量の個人差の新規要因が明らかになった。

加えて、乳がん細胞において、葉酸代謝の鍵酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の 3'-非翻訳領域上の A-to-I RNA 編集により microRNA 認識配列が消失し、DHFR の発現が増加することが見出された。この発現増加は乳がん細胞の増殖促進につながることから、A-to-I RNA 編集はがん治療の標的となることが期待される。

2. m^6A 修飾による薬物代謝酵素発現制御

m^6A 修飾は、A-to-I RNA 編集と同様にヒトで高頻度に認められる RNA 修飾である。 m^6A 修飾が、薬物代謝酵素の発現を制御する可能性を検討した結果、CYP2B6 や CYP2C8、カルボキシルエステラーゼ 2 (CES2) の発現を制御することが示された。特に m^6A 修飾による CES2 発現制御は、薬物代謝のみならず肝脂質代謝にまで影響を与えることが明らかになった。

3. PXR による転写制御におけるクロマチンリモデラーの機能的役割

PXR による薬物代謝酵素の転写を制御する新規因子を探索した結果、クロマチンリモデラーである non-canonical brahma-related gene 1-associated factor (ncBAF) が PXR による発現制御に必要であることが明らかになった。PXR 活性化に起因する医薬品の副作用を ncBAF に対する阻害剤により抑制できることを見出し、薬物治療の最適化に向けた有用な知見が得られた。

以上の研究より、薬物代謝能の個人差の原因について新規性の高い知見が得られた。これらの基盤情報は、将来的に薬効や副作用の個人差の最小化に寄与するものと期待できる。

中野 正隆 (なかの まさたか)

学歴

2012年3月 金沢大学 医薬保健学域 創薬科学類 卒業

2014年3月 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 博士前期課程 修了

2017年3月 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 博士後期課程 修了

職歴

2017年4月-2018年3月 日本学術振興会 特別研究員 PD (金沢大学 医薬保健研究域 薬学系)

2018年4月-現在 金沢大学医薬保健研究域薬学系 助教

2022年4月-2023年3月 米国パデュー大学 Postdoctoral fellow

受賞歴

1. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX "Best Poster Award"
2. 第32回日本薬物動態学会 ベストポスター賞
3. 第31回日本薬物動態学会 ベストポスター賞
4. 21st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidation "Best Poster Award"
5. 20th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidation "Poster Prize"