



臨床薬物動態学講座 専任講師

秋好 健志

アキヨシ タケシ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Clinical Pharmacokinetics

AKIYOSHI Takeshi

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態／薬物相互作用／  
遺伝的変異／エピジェネティクス

PKPD／Drug interaction／

Polymorphism／Epigenetics

## 研究概要

患者背景に基づいた薬物治療の個別化を目的に、薬剤の投与量調節のための遺伝子診断が臨床応用されるなど様々な研究が進んでいますが、いまだ、重篤な副作用の発症は後を絶たず、薬効や副作用の個人差についての理解は十分とは言えません。私は、薬物の体内動態や相互作用の程度を変動させ、個人差の要因となる様々な生化学的影響因子について以下の研究を展開しています。

(1) 薬物代謝酵素やトランスポータの発現や機能に対する遺伝的影響因子と後天的制御因子に関する検討

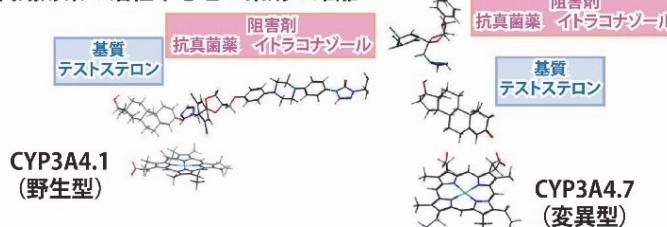
薬物の吸収や消失に寄与する様々な生体機能蛋白は当該遺伝子の多型など先天的制御によってその発現量や機能の変化が引き起こされます。一方で、それら生体機能蛋白は、様々な環境下（疾患や薬剤暴露など）において post transcriptionalな発現制御や、発現後の安定性の制御を受けています。これらの先天的または後天的制御因子が、薬物動態的パラメータに与える影響について、遺伝子多型や、microRNA によるmRNA の分解や転写抑制などを中心に研究を進め、それらを介した体内動態変動について評価しています。

(2) 薬物代謝酵素やトランスポータを介した薬物相互作用の個人差に関する検討

上記 (1) の変動要因は、薬物相互作用の程度の個人差の原因ともなります。すなわち、相互作用の程度を規定する、阻害剤の機能蛋白への親和性や基質薬剤の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などが、個人によって変動することで、相互作用の程度が個人によって異なります。私は、薬物代謝酵素やトランスポータなどの生体機能蛋白を介した薬物相互作用の程度について、*in vitro* 代謝・阻害実験や、取り込み実験などの手法により、個人差の要因を解明しています。さらに、そこから得られた各種薬物動態 パラメータを *in silico* にて modeling & simulation することで、臨床上の影響についても評価しています。

### Docking simulation

#### 代謝酵素の活性中心との薬剤の距離



In order to optimize the medication based on the background of each patient, a variety of research for dosage adjustment using genetic information is in progress. However our understanding for individual variations of the efficacy and adverse reactions of medicines still remains to be further investigated. My research topics are the evaluation of the biological factors which affect the pharmacokinetics (and pharmacodynamics) and the extent of drug-drug interactions (DDI) as follows,

(1) The effects of genetic and epigenetic factors on inter-individual differences of the protein expression and function of the metabolic enzyme and transporters

The aim of this research topic is to evaluate the contribution of genetic and/or epigenetic factors such genetic polymorphism for cytochrome P450 enzyme and transporter and epigenetic regulation by microRNA etc on pharmacokinetic profiles certain drugs.

(2) Investigation of the inter-individual differences in the extent of DDI induced by inhibition/induction of metabolic enzymes and transporters and modeling & simulation using IVIVE method. The aim of this research topic is to quantitatively evaluate the contribution of factors which affect the profiles of DDI induced by inhibition/induction metabolic enzyme and transporters using *in vitro* metabolism/inhibition and uptake method.

#### 主な論文

- 1) Akiyoshi T, et al., Time-dependent inhibition of CYP3A4-mediated midazolam metabolism by macrolide antibiotics in CYP3A4 genetic variants – comparison with testosterone metabolism *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021
- 2) Akiyoshi T, et al., Variation in the inhibitory potency of terbinafine among genetic variants of CYP2D6 *Drug Metabol Pharmacokinet* 30, 321-324, 2015
- 3) Akiyoshi T, et al., Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Dispos*, 39 (4), 724-8, 2011

#### 図 In silico docking simulation

薬物代謝酵素の変異型分子種間における基質と阻害剤の活性中心に対する accessibility を docking simulation により評価しています。

野生型 (CYP3A4.1) に比べ、変異型 (CYP3A4.7)において、阻害剤が酵素の中心から遠い位置に配置され、阻害作用が小さくなることを示しています。  
(主な論文 3 より引用)