

アルデヒドオキシダーゼの阻害機構に関する新規知見

～新たな薬物間相互作用の可能性～

ポイント

- ・統合失調症治療薬クエチアピンとその代謝物によるアルデヒドオキシダーゼの機能抑制効果を発見。
- ・睡眠薬であるフルニトラゼパムの代謝を競合的に阻害することを解明。
- ・これまで明らかにされていないアルデヒドオキシダーゼを介した薬物間相互作用の重要性を示唆。

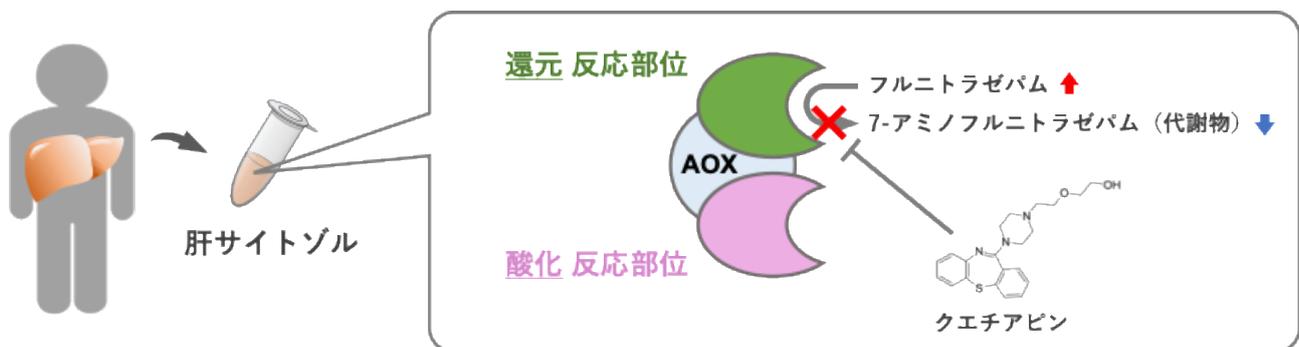
概要

北海道大学大学院薬学研究院の上田一奈太助教、鳴海克哉講師、小林正紀教授らの研究グループは、多元受容体作用抗精神病薬クエチアピンが代謝酵素アルデヒドオキシダーゼ (AOX) ^{*1} の還元反応に対し、競合的な阻害効果を示すことを明らかにしました。

AOX は、様々な抗がん剤や免疫抑制剤、睡眠薬の代謝を行うことで、薬物を体外に排泄しやすい構造へと変化させる肝代謝酵素です。アルデヒド基を有する化合物に限らず、幅広い薬物の代謝に関わることから、医薬品の有効性や副作用に関連している代謝酵素であると考えられています。しかしながら、実際の臨床現場における AOX を介した薬物間相互作用^{*2} の危険性に関する知見は少なく、薬物動態における AOX の重要性はほとんど明らかになっていません。

本研究では、統合失調症治療薬であるクエチアピン及びその代謝物 (N-デスメチル体、カルボン酸体、スルホキシド体) が AOX を阻害することを明らかにしました。またその阻害様式として、酸化反応に対しては非競合的に阻害する一方で、還元基質であるフルニトラゼパムの還元反応に対し競合的に阻害することから、クエチアピンは AOX の還元部位に結合する可能性を見出しました。本研究により、これまで評価されていなかった多元受容体作用抗精神病薬による AOX 阻害様式を解明するとともに、その代謝産物^{*3} も AOX の代謝活性を阻害することを発見しました。これらの知見は、臨床における AOX の重要性並びに新たな薬物間相互作用の解明に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 9 月 24 日 (水) 公開の Drug Metabolism and Disposition 誌にオンライン掲載されました。



アルデヒドオキシダーゼに対するクエチアピンの阻害様式の模式図

【背景】

服用した医薬品は、腸管で吸収された後、肝臓で体から排出しやすい形に代謝され、腎臓等から体外へ排泄されます。そのため、代謝過程は医薬品の効果や副作用の発現を左右する重要なステップと考えられています。薬物代謝酵素の代表例であるシトクロム P450 (CYP)は、多くの医薬品の主代謝経路に関わっており、また複数の医薬品を併用している場合の薬物間相互作用の原因となることが広く知られております。一方で、近年 CYP 以外の代謝酵素 (non-CYP)によって代謝・排泄される医薬品も増加しており、non-CYP を介した代謝経路の重要性が示唆されています。

アルデヒドオキシダーゼ (AOX) は、肝臓に多く発現する non-CYP の一種であり、様々な免疫抑制剤 (アザチオプリン) や抗がん剤 (レンバチニブ等) の酸化反応、睡眠薬 (ニトラゼパム、フルニトラゼパム等) の還元反応に幅広く関わっています。AOX は多くの薬物の代謝に関わる一方で、AOX を介した薬物間相互作用の危険性について言及した研究は限られています。その原因の一つとして、AOX の機能を抑制することが知られている医薬品の大部分について、その AOX 阻害メカニズムが明らかとされていないことが挙げられます。代謝酵素に対する阻害様式は、臨床的に薬物間相互作用が起こり得るか否かを決定する重要な因子の一つです。

そこで本研究では、AOX に対して阻害作用を有することが知られる統合失調症治療薬クエチアピンに加え、同じベンゾチアゼピン系薬剤に分類されるクロザピンに着目し、基礎研究から AOX 阻害様式の評価を試みました。

【研究手法】

ヒト肝サイトゾル^{*4}を使用し、AOX により酸化される基質化合物フトラジン及び還元される基質薬物フルニトラゼパムに対する、クエチアピン及びクロザピンの阻害様式を検証しました。クエチアピンについては、肝臓内で生成される代謝産物であるノルクエチアピン、クエチアピンカルボン酸、クエチアピンスルホキシドによる AOX 活性への阻害効果も評価しました。また AOX と構造が類似している代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼ (XO) ^{*5} に対して阻害作用を示すか否かについても、同様の手法で検討しました。

【研究成果】

本研究では、下記の結果を得ました。

- ・クエチアピンは AOX によるフルニトラゼパムから 7-アミノフルニトラゼパムへの還元反応に対し、競合的阻害^{*6}を示した。
- ・一方で、AOX を介した酸化反応に対するクエチアピンの阻害は、非競合的阻害を示した。
- ・クエチアピンの阻害定数 K_i^{*7} (5.7 μ M) は、クエチアピンを高用量で服用した際の血中濃度に近い数値であった。
- ・クロザピンも AOX による還元反応に対し、競合的に近い阻害様式を示した。
- ・クエチアピンの代謝物の内、ノルクエチアピンは親化合物^{*8}であるクエチアピンと同等の AOX 阻害作用を示した。
- ・クエチアピン及びいずれの代謝物も XO の活性を阻害しなかった。

以上の結果から、ベンゾチアゼピン系薬剤であるクエチアピン及びクロザピンは、AOX が還元反応を行う基質ポケットに結合することで阻害作用を示す可能性が示されました (図 1)。

【今後への期待】

本研究の遂行により、各種統合失調治療薬の AOX に対する阻害機構の一端が明らかとなりました。これらの知見は、non-CYP を介した薬物間相互作用の解明の一助となることが期待されます。今回着目した AOX 阻害薬剤クエチアピンと、基質医薬品として使用したフルニトラゼパム等の睡眠薬は臨床現場でも併用される可能性があります。今後、臨床研究等による当薬物間相互作用の有無を調査することで、AOX を介した代謝経路の薬物治療における重要性を評価する必要があると考えられます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP23KJ0039、JP23K06229) の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Quetiapine Competitively Inhibits Aldehyde Oxidase-Mediated Reduction (クエチアピンはアルデヒドオキシダーゼによる還元反応に対し競合的阻害効果を示す)
著者名	上田一奈太 ¹ 、浅野秀峰 ¹ 、鳴海克哉 ^{1,2} 、青柳亮一 ¹ 、岡本敬介 ¹ 、小林正紀 ^{1,2} (¹ 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室, ² 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬学教育研究センター)
雑誌名	Drug Metabolism and Disposition (薬物動態学の専門誌)
DOI	10.1016/j.dmd.2025.100169
公表日	2025年9月24日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 教授 小林正紀 (こばやしまさき)
TEL 011-706-3770 FAX 011-706-3235 メール masaki@pharm.hokudai.ac.jp
URL <https://rinshoyakuzaigaku.pharm.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

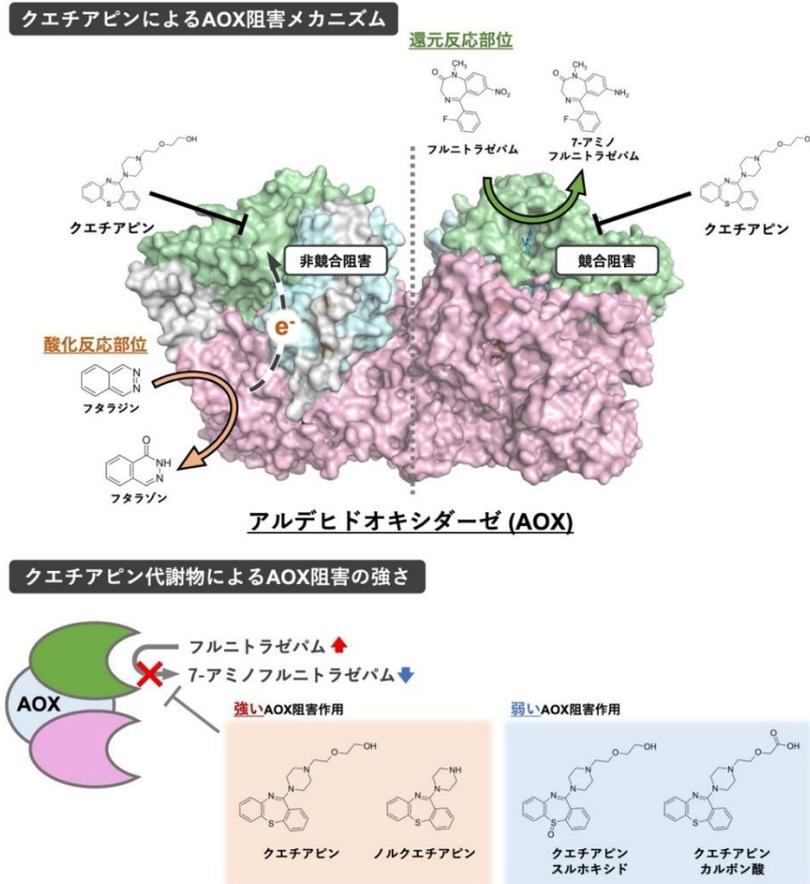


図 1. アルデヒドオキシダーゼの酸化・還元反応部位とクエチアピンの阻害効果。

【用語解説】

- *1 アルデヒドオキシダーゼ (AOX) … シトクロム P450 とは異なる特性を持った薬物代謝酵素。「アルデヒド」「オキシダーゼ」という名称ではあるが、アルデヒド以外の化合物の代謝にも関わっており、また基質薬の酸化反応に限らず、同時に還元反応も担っている。
- *2 薬物間相互作用 … 複数の薬を併用することで、薬の作用が強くなり過ぎる、あるいは弱くなるような作用（薬の飲み合わせが悪い）を示す。代謝酵素の活性を阻害するような薬を服用した際に、その他の薬が代謝されず体内に残りやすくなり作用が強くなるという現象が知られている。
- *3 代謝産物 … 服用した薬が、体内であらゆる代謝酵素により変換され産生された化合物。一般的に元の医薬品と構造は似ているが、水溶性や薬理活性などの点で異なる性質を示す。
- *4 ヒト肝サイトゾル … 肝細胞の中でも、核やミトコンドリア等の細胞内小器官を除いた部分のこと。アルデヒドオキシダーゼも肝サイトゾルに存在している。
- *5 キサンチンオキシダーゼ (XO) … アルデヒドオキシダーゼと構造が似ている（アミノ酸配列の約50%が一致している）代謝酵素。尿酸の生成など、重要な生理機能を担っている。
- *6 競合的阻害 … 代謝酵素の活性を阻害する機構の一つ。代謝を受ける化合物とその阻害剤が同じポケットに結合する場合、互いが干渉して起きる阻害様式。
- *7 阻害定数 K_i … 代謝酵素と阻害剤の親和性（結合しやすさ）を表す数値。数値が小さいほど、親和性が高い（結合しやすい）ことを表す。
- *8 親化合物 … 代謝される前の元の化合物（薬）を指す。