

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加藤有紀子

論 文 題 目

Human UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B10
in Drug *N*-Glucuronidation: Substrate Screening and Comparison
with UGT1A3 and UGT1A4

(ヒトUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B10による薬物*N*-グルクロン酸抱合: 基質スクリーニングとUGT1A3およびUGT1A4との比較)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

山田 清文



委員

名古屋大学教授

長谷川 好規



委員

名古屋大学教授

尾崎 公江



指導教授

名古屋大学教授

安藤 雄一



論文審査の結果の要旨

今回、ヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B10 がさまざまな化学構造の第3級アミン薬物の *N*-グルクロン酸抱合反応を触媒することを明らかにした。また、アミトリプチリン、イミプラミンおよびジフェンヒドラミン *N*-グルクロン酸抱合反応において、UGT2B10 が UGT1A4 および UGT1A3 と比べて高い親和性とクリアランスを示し、ヒト肝臓において UGT2B10 が重要な役割を担っていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回検討に用いたバキュロウイルス発現系は、糖鎖修飾などの翻訳後修飾を受けたタンパク質である。過去の報告において、糖鎖修飾の有無は UGT 酵素活性に影響を及ぼすが、基質特異性や基質親和性には影響しないとされている。また、用いた発現系にはヒスチジンタグを導入したが、予備検討においてタグ導入前の発現系とタグ導入後の発現系を用いて速度論的解析を行い、薬物との親和性および反応様式について、タグの導入による影響は認められないことを確認した。
2. UGT2B10 による代謝効率が立体構造で異なる化合物 (*S*-メデトミジンと *R*-メデトミジン) も報告されている。UGT2B10 の基質規定因子には、抱合を受けるアミンの級数だけでなく側鎖の長さや立体構造も関与すると考えられる。
3. 臨床におけるアミトリプチリン、イミプラミンおよびジフェンヒドラミンの血中濃度はそれぞれ 0.2 μM 、0.6 μM および 0.2 μM と報告されている。今回用いた LC-MS/MS の感度上、臨床と比べて高い薬物濃度での検討となったが、UGT2B10 が UGT1A3 および UGT1A4 と比べて、高い親和性とクリアランスを示したことから、これら薬物のグルクロン酸抱合反応において、臨床薬物濃度でも重要な役割を担うと考えた。しかし、臨床では、アミトリプチリン、イミプラミンおよびジフェンヒドラミンの主代謝酵素は CYP2D6 と報告されている。今回はグルクロン酸抱合反応のみの検討であるため、薬物動態全体に占める UGT2B10 の寄与は不明である。今後、主代謝経路がグルクロン酸抱合の新規薬剤が開発された場合、これまでオーファン UGT とされてきた UGT2B10 についても検討すべきと考える。また、UGT2B10 の個人差に関する報告は少ないため、今後のさらなる研究が必要である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加藤有紀子
試験担当者	主査	山田清文	長瀬好規	尾崎公一
	指導教授	安藤雄一		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 用いた発現系の性質について
2. 検討に用いた第3級アミン薬物のうち、トリフルオペラジンのみUGT2B10による抱合酵素活性が認められなかった原因について
3. 臨床における、UGT2B10のアミトリプチリン、イミプラミンおよびジフェンヒドラミン薬物動態への寄与について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、化学療法学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。