

氏 名 朝居 祐貴

所属・職名 三重大学医学部附属病院 薬剤部 講師

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、三重医学若手研究者賞という名誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。三重大学医学部附属病院 薬剤部の岩本卓也教授・薬剤部長、ならびに鈴鹿医療科学大学 薬学部 郡山 恵樹教授をはじめ、研究に際しご指導・ご鞭撻を賜りました多くの先生方、共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。

今回の受賞を励みとして、今後の研究と医学の発展に貢献できるよう研磨を積んでまいります。引き続き、ご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

○ 受賞テーマ

「統合的ストレス応答機構に着目した抗菌薬誘発性肝障害の劇症化予防に関する基礎及び臨床研究」

○ 研究の概要と将来展望

薬物投与により誘発される肝障害 (DILI) は、上市されてから販売中止に至ることや、緊急安全性情報を発出するケースが少なくない。このように、臨床現場において DILI は高頻度であり、特に抗菌薬投与が関連する劇症型 DILI は生命を脅かすことがあるため、DILI の予防法確立は診療上極めて大きな恩恵をもたらす。近年、既存薬の新たな薬効を見出し、別の疾患の治療薬として応用する創薬戦略であるドラッグリポジショニングに注目が集まっている。しかしながら、DILI の発症機序が十分に解明されていないため、効果的な予防薬の同定に至っていないのが現状である。そこで私は、抗菌薬誘発性肝障害の発症機序を解明し、DILI のハイリスク患者における劇症化予防薬の同定を目的として、基礎-臨床の橋渡し研究を行った。

**1. 基礎研究：統合的ストレス応答機構に着目したポリコナゾール誘発性肝障害の発現機序解明**

侵襲性アスペルギルス感染症の第一選択薬であるポリコナゾール (VRCZ) は、経口にて十分な有効性が確立されている唯一の抗真菌薬であるが、DILI の発現リスクが非常に高い。そのため、VRCZ を対象薬として、DILI の発症機序解明を目的とした基礎研究に着手した。ヒト肝がん由来細胞株 HepG2 細胞に VRCZ を曝露し、肝障害の関連遺伝子 84 種類の mRNA 発現変動を PCR array により網羅的に解析した。その結果、小胞体ストレス、アミノ酸飢餓および酸化ストレスなどの様々なストレスに対する生体防御機構である“統合的ストレス応答”における関連遺伝子の顕著な誘導が認められた。統合的ストレス応答は、様々な細胞内ストレスが生じた際に、eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) のリン酸化を介して通常のタンパク翻訳を一時的に停止させ、ストレス除去因子である Activating Transcription Factor 4 (ATF4) のタンパク翻訳を促進させることで、ストレス解除を早急に行う生体防御機構である。そこで、統合的ストレス応答が VRCZ の細胞毒性に関連するのかが明らかとするために、ATF4 を含む ATF ファミリーのタンパク翻訳抑制薬である 2BAct を VRCZ と共曝露したところ、2BAct の用量依存的に VRCZ の細胞毒性が増強され

た。従って、統合的ストレス応答は VRCZ 曝露時において保護作用を有していると考えられた (図 1)。しかしながら、siRNA 処理により ATF4 を特異的にノックダウンしたところ、VRCZ による細胞毒性に変化が認められなかったことから、この保護作用には ATF4 のホモログタンパク質 (ATF3、ATF5) や、異なる調節因子が中核を担っている可能性が考えられた。今後は、ATF3 および ATF5 のノックダウンや、各タンパク質の過剰発現モデルを用いた細胞毒性の検討を行う予定である。さらに、標的となる ATF タンパク質の発現を増加させる既存薬を予防薬候補として *in silico* 解析により探索し、追加の検証実験を実施する必要がある。

## 2. 臨床研究：albumin-bilirubin (ALBI) ス

### コアと DILI の関連性の解明

高齢者や肝硬変などの肝予備能が低下している患者では、統合的ストレス応答に伴う肝細胞の再生能が低下している。そのため申請者は、抗菌薬による DILI には肝予備能の低下が関連すると仮説を立てた。申請者は、本邦の有害事象の自発報告データベースを用いた不均衡分析により、DILI のシグナルが検出された VRCZ を含む 7 種類の抗菌薬を対象薬として、電子カルテデータを用いた後方視的研究を行った。その結果、7 種類すべての抗菌薬において、血清アルブミン値と総ビリルビン値から算出できる albumin-bilirubin (ALBI) スコアによって見積もられる肝予備能の低下は、DILI を精度よく予測できることを見出した。これにより、抗菌薬による DILI の発現リスクは、患者の肝予備能により層別化できることを示した (図 2)。従って、ALBI スコアにより抽出された DILI のハイリスク患者に対して、統合的ストレス応答の調節作用を有する既存薬を併用することで、DILI の劇症化予防に貢献できると考えられるが、医療ビッグデータ解析などの研究手法を活用し、さらなる検証実験を行う必要がある。

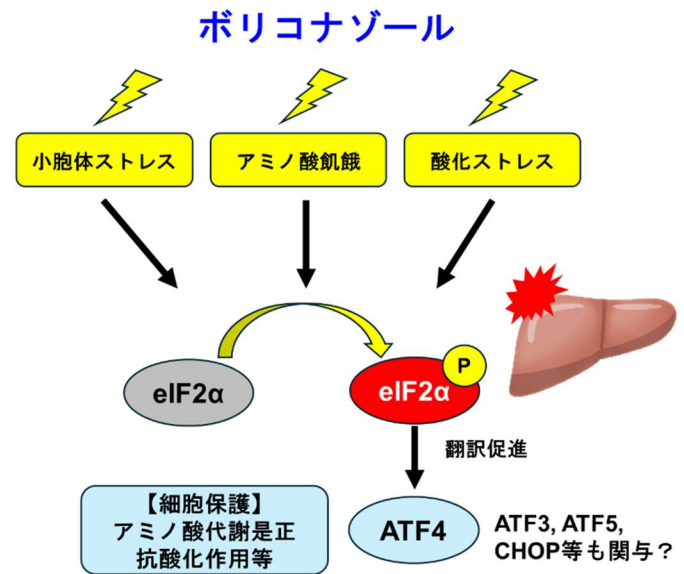


図1. 推定される統合的ストレス応答機構を介した保護作用  
ATF4: activating transcription factor 4, CHOP: C/EBP homologous protein, eIF2α: eukaryotic translation initiation factor 2α

ALBIスコア	-1.39	<b>Grade 3</b> 肝予備：非常に低い	MCFG: -1.29以上 Asai et al., J Infect Chemother. 2022;28(5):690-695. DRPM: -1.35以上 Asai et al., J Infect Chemother. 2023;29(5):660-696.
			CFPM: -1.45以上 Katsu and Asai et al., J Antimicrob Chemother. Epub ahead of print
			CTR: -1.61以上 Ooi and Asai et al., Biol Pharm Bull. 2023;46(12):1731-1736
			VRCZ: -1.91以上 Asai et al., Clin Ther. 2025;47(4):330-334.
			ABPC/SBT: -2.00以上 Ooi and Asai et al., J Infect Chemother. 2023;29(9):900-904.
		<b>Grade 2</b> 肝予備：やや低い	PIP/TAZ: -2.00以上 Ooi and Asai et al., Annals of Pharmacotherapy, 2025; 59(2):117-126
	-2.60	<b>Grade 1</b> 肝予備：良い	

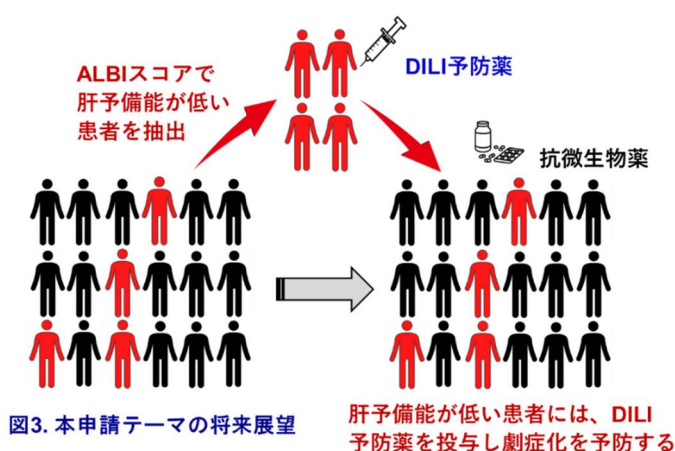
図2. 我々の検討により明らかにしたDILIとALBIスコアのカットオフ値  
ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam, CTR: ceftriaxone, CFPM: cefepime, DRPM: doripenem, MCFG: micafungin, PIP/TAZ: piperacillin/tazobactam, VRCZ: voriconazole

### ○ 関連分野における本研究の特筆すべき点

実臨床において、劇症型 DILI の予防薬としてウルソデオキシコール酸やグリチルリチン酸の投与が慣習的に行われているが、これら予防薬のヒトにおける有効性のエビデンスはケースレポート等に留まっており、確立されたものではない (Robles-Díaz et al., *Front Pharmacol*, 2021)。本研究にて、基礎研究から臨床研究への橋渡し、さらに今後は医療ビッグデータにてヒトでの有効性・安全性を検証することで、抗菌薬誘発性肝障害の劇症化リスクを限りなく低減させることが可能となる。また、これまでに汎用されている肝予備能指標である Child-Pugh 分類は、脳症や腹水の程度などの主観的な指標を含むため、評価者によってグレードが異なる点、医師以外の医療従事者が正確に評価することは困難であった。一方で、ALBI スコアは血清アルブミン値と総ビリルビン値から算出できるため、全ての医療従事者が簡便かつ統一した評価が可能である。従って、本研究で確立する DILI の予防法は、外的妥当性の点で非常に優れていると考える。

### ○ 本研究の将来期待される点

抗菌薬が投与される高齢者には、ALBI スコアが高く肝障害のリスクが高い患者が多い。そのため、DILI の発現リスクが高い抗菌薬を投与する際には、ALBI スコアにて肝予備能を事前に評価し、DILI のリスクが高い患者には、DILI の予防薬と抗菌薬を併用することで、最適な抗菌薬治療が継続可能となり、患者の予後改善に貢献できる (図 3)。



### ○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文 (1 編)

Katsu H, Asai Y, Iwamoto T, Hirano R. Assessment of the risk of developing cefepime-induced abnormal liver enzyme levels using the albumin-bilirubin score and fibrosis-4 index: a single-centre retrospective case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2025 Aug 4;dkaf291.

### ○ 略歴

平 30. 4 国立病院機構三重中央医療センター 薬剤部 入職  
令 5. 9 国立病院機構三重中央医療センター 薬剤部 退職  
令 5. 10 三重大学医学部附属病院 薬剤部 入職  
令 6. 4 三重大学医学部附属病院 薬剤部 講師 現在に至る

### ○ 専門分野

薬物代謝学、毒性学

### ○ 医学博士、専門医資格など

日本化学療法学会 抗菌化学療法認定薬剤師、薬学教育協会 認定実務実習指導薬剤師、ICD 制度協議会 インфекションコントロールドクター