

審 査 報 告 書

令和 2 年 9 月 3 日

薬学研究科長

福島 昭二 殿

論文審査委員会

主査 教授 福島 昭二

副査 教授 屋山 勝俊

副査 教授 杉岡 信幸



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関

し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	抗がん剤による肝CYP2CおよびCYP3A活性の変動を介した薬物相互作用機序の解明
氏 名	福野 修平

論文審査の結果の要旨

本論文は、抗がん剤の薬物代謝酵素シトクロム P450(CYP)を介する相互作用とそのメカニズムを、薬物動態学および分子生物学的な視点から、基礎的に検証したものである。

第1章では、抗がん剤フルオロウラシル(5-FU)と、肝薬物代謝酵素 CYP2C の典型的な基質であるトルブタミドとの相互作用(作用増強)の詳細な機序を明らかにした。すなわち、ラットにおいて、5-FU 併用によるトルブタミドの血中薬物動態変化、肝臓でのトルブタミド 4-水酸化活性および CYP2C6・CYP2C11 の mRNA 発現量、並びに CYP2C6 のタンパク発現量を調べた。その結果、5-FU 併用によりトルブタミド血中濃度は対照群と比較して高濃度で推移し、その全身クリアランス(CL_{tot})は有意に低下した。また、肝ミクロソームにおける水酸化活性は有意に低下し、CYP2C6 および CYP2C11 の mRNA 発現量および CYP2C6 の蛋白発現量も有意に減少した。これらの結果より、5-FU 併用によりトルブタミドの作用が増強する相互作用は、肝臓での CYP2C 活性の低下により全身クリアランスが低下し、それに伴って血中濃度が上昇するためであることが明らかになった。

第2章では、これまでに報告された、5-FU による肝薬物代謝酵素 CYP3A の発現量増加が、実際に CYP3A 基質薬物の体内動態に影響を及ぼすかを明らかにした。すなわち、ラットを用い、5-FU 併用による、典型的な CYP3A 基質薬物であるミダゾラムの血中薬物動態、肝臓における酵素活性および CYP3A 発現量を検討した。その結果、5FU 投与により CYP3A1 タンパク発現量は影響を受けないが、CYP3A2 発現量は対照群と比較して有意な増加が認められた。しかし、ミダゾラム血中動態は 5-FU 併用群と対照群でほぼ同様の推移を示した。肝ミクロソームでのミダゾラム水酸化代謝実験では、5-FU 投与により最大反応速度(V_{max})の増加が認められたが、一方で、ミカエリス定数(K_m)は上昇したため、肝固有クリアランスを反映する V_{max}/K_m 値に大きな変化は認められなかった。肝ミクロソームに 5-FU を添加した場合は、ミダゾラム水酸化代謝は影響を受けなかった。これらの結果より、5-FU は CYP3A 誘導作用を有するが、反面、基質薬物の CYP3A への親和性を低下させ、その結果、基質薬物の体内動態に影響をおよぼさないことが示唆された。

第3章では、抗がん剤であるドキソルビシンが CYP2C を介した薬物動態学的相互作用を起こすかを、肝薬物代謝酵素 CYP2C の典型的な基質であるトルブタミドを用い、ラットにおいて検討した。すなわち、ドキソルビシン併用による、肝臓での CYP2C6 および CYP2C11 のタンパク発現量および代謝酵素活性、血清アルブミン濃度の変動および血中トルブタミド遊離型分率(f_u)の変動を調べた。さらに、これらの変動がトルブタミドの体内動態変動と連動するか否かを検証した。その結果、ドキソルビシンの投与は、CYP2C6 発現量に影響しなかったが、CYP2C11 発現量を有意に減少させた。また、代謝実験によるトルブタミド 4-水酸化反応の解析から、ドキソルビシンの投与は、 K_m 値に影響を及ぼさずに V_{max} 値を有意に低下させ、CYP2C11 タンパク発現量の減少と一致した。静脈内投与後のトルブタミド血中濃度は、ドキソルビシン併用群では、対照群と比較して低濃度で推移し、全身クリアランス(CL_{tot})は有意な高値を示し、予想と反した。一方、DOX 投与により血清アルブミン濃度が低下し、血中トルブタミド遊離型分率(f_u)の上昇が認められ、血中遊離型トルブタミド濃度は対照群と比べて高濃度を示した。これらの結果より、ドキソルビシン投与は肝臓の CYP2C 活性を低下させ、トルブタミド代謝活性を低下させるが、また、アルブミン濃度低下により血中トルブタミド遊離型濃度を増加させ、血中トルブタミド濃度推移には、遊離型濃度の変化がおおきく影響したことが明らかになった。

これらの研究により得られた知見は、がん化学療法を実施する上で生じ得る臨床的疑問を解決するために有用な情報を与えるものである。

また、申請者は、主査・副査で構成される論文審査委員会における口頭試問において、本論文の内容と重要性について、またその後の質疑においても、的確に説明・対応していたことから、申請者がこの領域における十分な知識と経験を有することが確認できた。

以上、本審査委員会は、本論文が博士論文に値すると判定し、申請者が博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。