

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	石田 千尋
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
オベチコール酸による CYP1A2 ダウンレギュレーションに関する研究			
論文審査担当者			
主査	教授	松尾 裕彰	印
審査委員	教授	紙谷 浩之	
審査委員	准教授	湯元 良子	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>医薬品による CytochromeP450 (CYP) の代謝活性変化は，主に CYP 阻害や酵素誘導によって惹起され，対象 CYP で代謝される併用医薬品の薬物動態を変化させる。CYP ダウンレギュレーションは酵素誘導と逆の現象で，転写レベルで CYP の代謝活性を低下させる現象を指すが，医薬品による CYP ダウンレギュレーションとそのメカニズムに関する知見は限定的であり，薬物間相互作用ガイドラインの <i>in vitro</i> 評価法が成熟していないのが現状である。よって，医薬品による CYP ダウンレギュレーションが疑われる <i>in vivo</i> 事例を集約し，その医薬品を検証化合物とした <i>in vitro</i> でのメカニズム検討や，<i>in vitro</i> で確認された代謝活性変動からヒト <i>in vivo</i> に対する影響を定性的・定量的に予測できるか検証することは重要である。そこで本研究では CYP1A2 基質のカフェインとオベチコール酸 (OCA) のヒト <i>in vivo</i> 臨床薬物相互作用試験結果 (Edwards <i>et al.</i>, Adv. Ther. 2017) に着目し，OCA が CYP1A2 ダウンレギュレーションを惹起する可能性を考え，酵素誘導評価で汎用されるヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 評価系における OCA の CYP1A2 に対する影響を検討することを目的とした。</p> <p>まず 200 ドナー由来プールヒト肝ミクロソームを用いて，CYP1A2 典型基質の代謝活性に対する OCA の影響を評価した。その結果，OCA は少なくとも <i>in vivo</i> 予想肝臓中濃度に近い濃度までは CYP1A2 を阻害しなかった。次に OCA がヒト接着肝細胞の CYP1A2 mRNA，代謝活性に及ぼす影響を評価した結果，OCA は CYP1A2 mRNA 発現および代謝活性を全ての濃度で有意に低下させた。CYP1A2 mRNA 発現変動と CYP1A2 代謝活性変動の相関関係を各肝細胞ドナーの個体値をプロットすることで検討したところ，正の相関が認められた。よって，OCA は転写レベルで CYP1A2 を制御し CYP1A2 代謝活性を低下させ，オベチコール酸による CYP1A2 代謝活性減少に対する CYP1A2 阻害の影響は低いと考えられた。また，オベチコール酸曝露による有意な細胞死増加はすべての濃度において認められなかったことより，細胞毒性による CYP1A2 mRNA 発現変動や CYP1A2 代謝活性変動は起きていないことが示唆された。さらに，オベチコール酸による CYP1A2 ダウンレギュレーションのメカニズムを検討するため，OCA がヒト接着肝細胞の CYP1A2 転写制御因子 (aryl hydrocarbon receptor (AhR)，aryl hydrocarbon receptor repressor (AhRR) 及び aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (Arnt)) の mRNA 発現に及ぼす影響を評価した。OCA は有意に AhR mRNA 発現を低下したが，AhRR や Arnt については有意な変化は認められなかった。</p> <p>以上の結果から，本論文は，1) OCA がヒト接着肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 評価系においても CYP1A2 ダウンレギュレーションを惹起していること，2) OCA による CYP1A2 ダウンレギュレーションのメカニズムの1つに，AhR mRNA 発現減少が関与する可能性を明らかにした。本論文でオベチコール酸を CYP1A2 ダウンレギュレーションの検証化合物としてメカニズム検討や評価系の構築に利用可能であると提示できたことは，医薬品開発における CYP ダウンレギュレーションに関する評価研究の一助となることが期待される。</p> <p>よって審査委員会委員全員は，本論文が石田千尋に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。</p>			