

論文題目 CYP3A4 並びに P-glycoprotein の誘導・阻害作用による薬物相互作用の予測と抗癌剤多剤耐性克服への応用に関する研究





臨床における多剤併用薬物治療の問題として、併用薬物間の相互作用に起因する体内動態変動が挙げられる。薬物間相互作用に関する薬物動態学的研究により、薬物代謝酵素群 Cytochrome P450 (CYP) 及び P-糖タンパク質 (P-gp) をはじめとする薬物トランスポーター群が発現標的となる相互作用の重要性が示唆されている。本研究では、併用薬剤による CYP3A4 と P-gp の発現量並びに機能変動を予測するとともに、これらを化学的に制御する方法論の確立を目的とした。構造が異なる種々の抗生物質をモデル薬物として用い、核内受容体 human Pregnane X Receptor (hPXR) ファーマコフォアおよび結晶構造モデルによる結合シミュレーション、並びに CYP3A4 プロモーターリポーターアッセイ実験を行った結果、これらの解析手法が hPXR を介した相互作用発現の予測に有用であることを提示した。また、P-gp 強制発現細胞株における抗癌薬 vinblastine の細胞内蓄積と経細胞輸送活性および taxol 耐性に対する影響を踏まえ、CYP3A4 阻害剤による P-gp 阻害作用並びに CYP3A4 阻害強度を比較精査した結果、麦角アルカロイド bromocriptine が CYP3A4 阻害と同程度の P-gp 阻害作用を示すこと、アゾール系抗真菌薬は選択的に CYP3A4 を阻害することを突き止めた。さらに、bromocriptine が抗癌剤耐性獲得に対する克服効果を示すことを新たに見出し、癌化学療法における麦角アルカロイド類をリード化合物とした新規耐性克服剤開発の可能性を示した。

以上、本研究では、CYP3A4 の発現誘導並びに P-gp の機能阻害による薬物間相互作用を *in silico* および *in vitro* 実験系を用いて予測することにより、P-gp 阻害に基づく悪性腫瘍細胞に対する多剤耐性克服戦略を開発し得ることを提示した。得られた諸知見は、薬物消失機構に基づいた薬物分子設計理論並びに個人間薬物動態変動を考慮した実施医療に有用な基礎情報を提供するものであり、より有効性の高い薬物併用療法の探索及び化学療法の開発に貢献できるものと評価できる。よって本論文は博士（薬学）の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員	臨床薬物動態学分野	教授	齋藤 秀之
審査委員	製剤設計学分野	教授	有馬 英俊
審査委員	病態薬効解析学分野	教授	今井 輝子
審査委員	遺伝子機能応用学分野	講師	首藤 剛



## 試験の結果の要旨

報告番号	乙 第 号	氏 名	安田 和人
試験担当者  (審査委員)	職名	氏名,	
	教授	齋藤 秀之	
	教授	有馬 英俊	
	教授	今井 輝子	
	講師	首藤 剛	
(成 績)			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px 15px;">合格</span> <span style="font-size: 2em;">・</span> <span>不合格</span> </div>			
(試験の結果の報告)			
<p style="text-align: center;">上記の論文提出者に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について</p> <p>種々試問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p> <p style="text-align: center;">よって、同人は、博士(薬学)の学位を受けるに十分な能力を有するものであると認めた。</p>			