

血清懸濁ヒト肝細胞と老齢動物モデルを活用した 高齢者における薬物体内動態予測基盤に関する研究

申請者：小柳 孝史

【論文内容の要旨】

高齢化社会を迎え、薬物治療の主たる対象者が高齢者にシフトしている現在、医薬品開発においても、高齢者の特性を見据えた各種パラメーターの解析が重要になっている。本研究では、高齢者血漿中濃度予測の精度向上を目的とし、1) 薬物動態学的に最も重要な化合物の肝臓への移行（肝細胞への取り込み）の *in vitro* 評価系の構築、2) 高齢者血漿中濃度予測に適した老齢動物としてカニクイザルとビーグル犬を用いて、種々パラメーターの比較解析、3) 若齢 vs 老齢カニクイザルにおける、肝臓の種々薬剤代謝酵素（酸化酵素群）活性の *in vivo* 比較解析、をそれぞれ試みた。

その結果、1) 血清を用いた浮遊初代肝細胞培養系を用いた高脂溶性・高蛋白結合率化合物にも適用できる簡便かつ **high-throughput** の評価系確立、2) ヒトに外挿できうる老齢動物としてのカニクイザルの有用性、3) 老齢カニクイザルにおける、老齢ヒト同様の **CYP2C19** および **CYP3A** の代謝活性低下、をそれぞれ成し遂げ、明らかにした。

【審査結果の要旨】

本論文は、高齢者の薬物動態を解析する上で重要な方法・情報である。また、血清存在下での浮遊初代肝細胞培養系による肝臓への薬剤移行評価系は、個々人の血清を用いることで、個別化医療にも繋がる可能性を秘めている。総じて、高齢化社会の医療に大きく貢献しうるものと言える。

また、論文発表会と面接試験でも、審査員の質問に対して自身の考えを明確に陳述し、また適切に説明を行った。こうしたことから、高齢者の薬物動態に関する専門知識はもちろん、生物学・薬学全般の知識も深いレベルで習得していることが窺い知れた。以上を鑑み、博士（薬学）の学位を授与するのにふさわしい学力を十分に備えているものと判断した。

平成 30 年 9 月

(主査) 水谷 顕洋

(副査) 石井 功

(副査) 渡邊 泰男