

カニクイザルチトクロム P450 2C19 分子種の遺伝子多型のワルファリン薬物動態に及ぼす影響に関する研究

申請者氏名 鵜藤 雅裕

【論文内容の要旨】

カニクイザル（サル）においてワルファリン立体選択的代謝を明らかにし、サルでは主に遺伝子多型性を示す *mCYP2C19* により立体選択的に *R*-7-水酸化体に変換されることを明らかにした。ついでサル *CYP2C19* 遺伝子多型を持つサルを用いて、*R*-ワルファリン *in vivo* 血中動態に及ぼすサル薬物代謝酵素の遺伝的多型の影響をはじめて証明した。さらに生理学的薬物動態モデリングによる定量的評価・予測法を開発し、*mCYP2C19* 遺伝子多型の *R*-ワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を定量的に評価する生理学的薬物動態（PBPK）モデルは、*in vivo* 薬物動態をも予測し得る方法であることを示した。

以上、ヒトと同様に、サルにおける薬物代謝酵素遺伝子多型の前臨床研究における意義を明らかにした。さらに *in vitro* の情報を組み込んだ PBPK モデルを活用しサル等の薬物体内動態を解析する本手法は、医薬開発候補品の薬物動態と薬効・毒性の明確化のみならず、非臨床試験の計画立案と開発の効率化、臨床薬物動態予測、さらに医薬品の適正使用領域にも応用可能であると推察される。

【審査結果の要旨】

本結果は、ヒトとサル P450 2C の分子構造の差異により稀に代謝の種差が生じるので、非臨床試験で定量的評価系を構築することで、動態・代謝の臨床予測に役立つ。企業研究者である申請者が、上記論文の成果を医薬品開発の効率化および動態予測に役立て、現状の課題解決の取り組み、その成果を蓄積することは、創薬プロセス最適化への貢献につながる。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認めた。

平成 31 年 9 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 石井 功

(副査) 水谷 顕洋