〔課程-2〕

審　査　の　結　果　の　要　旨

氏名　　伊 藤　直 樹

本研究は、ヒトでの薬物の乳汁移行予測精度を改善することを目的とし、1）薬物乳汁移行に関するヒトーマウス間の網羅比較と相違を生じる要因分析、2）薬物乳汁移行へのトランスポーター関与～各種ノックアウトマウスを用いた解析、3）ヒトにおけるトランスポーターの薬物乳汁移行への寄与と予測精度改善への応用を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒトとマウスの薬物乳汁移行を比較するために、マウス搾乳実験モデルを新たに構築し、ヒト *M/P* データのある薬剤と比較した。その結果、総薬物濃度の比は多くの薬剤でヒトよりもマウスが高値であり、比の中央値は 2.03 であった。こうした種差は、乳汁中蛋白質や脂質濃度の量的種差により説明された。
2. 非結合型分画に着目して非対称性輸送が疑われる薬物を絞り込み、Bcrp および Oct に着目してノックアウトマウスによる検討を行った。Bcrp では新基質は認めなかったが、Oct1 および Oct2 ではテルブタリンが新基質である点や、乳腺における Oct1 の寄与を in vivo で実証し in vitro で確認した。同点は過去に全く報告がなく、ともに新知見であった。
3. 167 薬剤を網羅的に解析し、ヒトで非対称性輸送が疑われる薬物のうち BCRP 基質は 27.8%に対し OCT1 基質は 5.6%と低かった。同時にマウスで非対称性輸送が疑われた薬物がヒトでは否定的であり、乳腺におけるトランスポーター寄与には種差があり、ヒト OCT1 は BCRP に比較して寄与が少ない点を見出した。
4. ヒトトランスポーターを考慮した新たな *M/P* 予測法の可能性を示した。すなわち、ヒト BCRP を高発現させた MDCKII 細胞を用いた in vitro 実験結果を BCRP 輸送活性の指標とし、ヒト in vivo データと正の相関となることを確認した。従来の pH 分配のみの予測と比較すると、新たな予測式により予測値と観測値の相関は R^2 が 0.1055 から 0.8770 と大幅に改善し、精度の向上と式の妥当性が示された。

以上、本論文はこれまでほとんど未知であった薬物の乳汁移行におけるヒトとマウスの間での種差を網羅的に実証し、蛋白ならびに脂質含量や寄与するトランスポーター分子種の違いを明らかにした。さらに本研究はこれまで未知に等しかったトランスポーターを考慮したヒト *M/P* の新たな予測法の可能性を示し、こうした情報は今後の授乳婦に対する精度の高い情報源と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。