

氏名	山崎 由貴
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学位記番号	千大院医薬博甲第薬科48号
学位記授与の日付	平成30年 9月30日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	P糖タンパク質の発現誘導およびヒト化マウスにおける薬物輸送に関する研究
	—ヒト薬物体内動態予測の精度向上を目指して—
論文審査委員	（主査） 教授 戸井田 敏彦
	（副査） 教授 荒野 泰
	（ 〃 ） 教授 樋坂 章博

## 論文内容の要旨

P糖タンパク質 (MDR1/P-gp) は、全身の幅広い組織に発現し、薬物の吸収、分布および排泄を制御する。本研究では、ヒトにおける薬物の体内動態予測の精度向上を目指して、①P-gpヒト化動物を作製し、薬物のヒト体内動態予測モデルとしての有用性を明らかにすること、②腸管、肝臓および脳の P-gp が核内受容体 pregnane X receptor (PXR) リガンドの投与によって誘導されるか否かを明らかにすることを目的とした。

本研究で作製した P-gp ヒト化マウス『hMDR1-MAC マウス』は、脳において機能的なヒト P-gp を発現する初めての P-gp ヒト化動物であり、ヒトにおける P-gp 基質の中枢移行性の予測および P-gp の阻害／発現誘導を介した薬物間相互作用の予測に有用である可能性が示された。次いで、PXR リガンドの投与により、Mdr1a/1b mRNA の発現は腸管、肝臓および脳で誘導されたのに対し、P-gp タンパクの発現に対する PXR リガンドの効果は臓器によって異なることが示された。また、PXR リガンドの投与により大腸における P-gp の発現が誘導されること、PXR リガンドによる脳 P-gp の誘導は大脳皮質選択的に認められる可能性も示された。さらに、PXR リガンドの投与によって血液脳関門における P-gp の発現が誘導され、P-gp の発現誘導を介した薬物間相互作用が惹起される可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

薬物の吸収、分布および排泄を制御する P 糖タンパク質 (MDR1/P-gp) は薬物トランスポーターとして、様々な薬物の体内動態を制御する重要な因子である。本研究では、染色体工学技術により発現制御領域を含むすべてのヒト MDR1 遺伝子を搭載した P-gp ヒト化マウスを作製し、脳において機能的な P-gp が発現していることを明らかとした。この P-gp ヒト化マウスを用いて複数の薬物の中枢移行性を解析することにより、P-gp ヒト化マウスがヒトにおける P-gp 基質の中枢移行性の予測および P-gp を介した薬物間相互作用の予測に有用である可能性を示した。また、P-gp 発現量におよぼす pregnane X receptor (PXR) リガンドの影響は臓器により異なること、および脳 P-gp の誘導は大脳皮質選択的に認められることを示した。さらに、PXR リガンドにより血液脳関門における P-gp の発現が誘導され、P-gp の発現誘導を介した薬物間相互作用が惹起される可能性も示した。これらの結果より、P-gp ヒト化マウスはヒト薬物体内動態、特に中枢移行予測の精度向上に貢献するモデル動物として応用可能であることを示唆した。

以上の成果は、P-gp ヒト化マウスの薬物中枢移行解析モデルとしての有用性を提案したものであり、博士(薬科学)の学位に相応しいものと判断した。