



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	乙第1898号
学位記番号	論 第200号
氏名	平沢 真
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	特異体質性肝障害発症薬物とヒト白血球抗原との相互作用に関する研究
論文審査担当者	主査： 佐藤 匡史 副査： 頭金 正博, 平嶋 尚英, 肥田 重明

氏名	ひらさわ まこと 平沢 真
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬論博第 200 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	特異体質性肝障害発症薬物とヒト白血球抗原との相互作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 准教授 佐藤 匡史 (副査) 教授 頭金 正博・教授 平嶋 尚英・教授 肥田 重明

論文内容の要旨

特異体質性薬物毒性 (IDT) は、医薬品の市場撤退および開発中止の主要因であり、動物実験や小規模の臨床試験からの予測は極めて困難である。本研究では、IDT 発症との強い遺伝的関連性が報告されているヒト白血球抗原 (HLA) 分子に着目し、創薬過程でのスクリーニング評価に活用可能な「HLA との相互作用を介した新規 IDT リスク評価系の構築」を最終目標とした。その第一歩として、本論文では特異体質性肝障害 (IDILI) にフォーカスし、3 種類の IDILI 発症薬物 (ネビラピン、キシメラガトラン、ラパチニブ) と HLA リスクアレルとの相互作用について、ドッキングシミュレーション、分子動力学シミュレーション、*in vitro* ペプチド結合試験の 3 種類の評価系を用いてメカニズム検討を行った。まず、ドッキングシミュレーションでは、いずれの薬物も HLA ペプチド結合溝との相互作用が示唆され、ネビラピンの検討では論文情報と合致した相互作用部位が予測された。一方、HLA アレル特異的な結合親和性の高さは認められなかった。次に、分子動力学シミュレーションでは、いずれの薬物も抗原ペプチドおよび HLA 分子のコンフォメーションに影響を及ぼす事が示唆された。特にラパチニブの検討では、IDILI リスクアレルである HLA-DRB1*07:01 特異的にペプチド結合溝が顕著に狭くなるコンフォメーション変化が生じ、抗原ペプチドの結合性を安定化させる可能性が示唆された。*In vitro* ペプチド結合試験では、いずれの薬物についても HLA リスクアレル特異的なプローブペプチド結合量の変化が認められ、*in silico* 評価で示唆された薬物の作用を実験的に検証する上で非常に有用である事が示された。以上の結果より、本研究で用いた 3 種類の評価系はそれぞれ異なる特徴を有しており、効果的に組み合わせる事により、HLA 分子との相互作用ポテンシャルに着目したスクリーニング評価系としての活用が十分可能と考えられた。今後評価アレルを拡大する事で、肝障害以外も含めた IDT リスク評価系として、新薬開発の成功確率向上に貢献する事が期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、特異体質性副作用である薬剤性肝障害 (IDLI) について、3 種類の IDILI 発症薬物と、IDILI 発症関連因子である HLA クラス II 分子との相互作用を *in silico* および *in vitro* で検討を行い、発症薬物が抗原ペプチドおよび HLA 分子のコンフォメーションへ影響することを明らかにした。これらの研究成果は、特異体質性副作用リスクの新規評価系として、新薬開発の成功確率を向上させる観点からも評価される研究成果である。以上の点から、本論文は、博士（薬科学）の学位を授与するに値する。