

氏名	かた ぎり ふみ ひこ 片 桐 文 彦
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 742 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	血漿中生理活性ペプチド濃度をバイオマーカーとした臨床薬学的研究並びに臨床生化学的応用に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 藤井信孝 教授 掛谷秀昭 教授 竹島 浩

### 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の効果には個人差があり、同一薬剤を同一用法・用量で投与しても、患者によってその効果・副作用の程度は異なる。医薬品の薬効・副作用の個人差を惹起するのは薬物動態学および薬物動力学的な要因であるが、これらを補正して個々の患者に最適の投与方法、投与量を決定することが必要である。1980年頃から血中薬物濃度を測定し、適正な血中濃度が得られるよう投与方法・投与量を最適化することが医療現場でルーチン化されてきた。しかし、薬物動態学的情報だけでは薬物投与の十分な個別化は不可能であり、各種バイオマーカーによって薬物動力学的個人差を予測することが必要になってきている。

生理活性ペプチドは生体内に広く分布し、生体機能の調節や恒常性の維持を担っている。体液中の生理活性ペプチド濃度は健康状態の変化や、疾患によって鋭敏に変化するため、バイオマーカーの一つとして有用である。著者は血漿中の各種の生理活性ペプチドをバイオマーカーとして選択し、薬効評価及び臨床生化学的応用について検討してきた。

第1編では、血漿中生理活性ペプチド濃度変動を指標とした漢方方剤の薬効解析について記述する。西洋医学では、病名診断にしたがって治療を行う。一方、漢方では、「証」と称する西洋医学における病名診断とは全く異なる診断方法に基づいて治療を行う。近年、漢方の西洋医学的解析に基づいた説明による治療が実践されつつあり、現在では証と病名に一定の相関関係があることが分かってきているが、「証」を始め漢方方剤の適応症や薬効に関しては長年の治療経験の集積に基づいており、薬学的な見地から定量的に薬効解析を行った報告は少ない。例えば、消化器疾患領域において、近年、functional dyspepsiaのように西洋医学的診断では治療が困難な疾患が注目され、これらの疾患治療に漢方方剤が期待されている。著者は消化器機能改善作用を有する医薬品・漢方方剤に着目し、ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンペリドン、イトプリド）、および漢方方剤（小半夏加茯苓湯、二陳湯）を単回経口投与後の消化管運動に関与するホルモン（ソマトスタチン、モチリン、ガストリン）の血漿中濃度推移を比較し、漢方方剤の定量的薬効解析を試みた。妊娠悪阻等に使用される小半夏加茯苓湯は、抗癌剤投与時の制吐剤として汎用されるメトクロプラミドと、また、二陳湯は、強力な消化器機能改善作用を有するドンペリドン、イトプリドと同様の影響を血漿中消化管ホルモン濃度に与えることを明らかにした。漢方方剤の中には医薬品と同等の効果が期待できる方剤があることを明らかとし、「証」によらずとも、西洋医学的診断による疾患にも使用できる可能性を明らかにした。

第2編では幽門輪温存膣頭十二指腸切除術（PPPD）後の合併症、胃内容物排出能遅延（DGE）に対して抗生物質エリスロマイシンを投与した際に、モチリンをバイオマーカーとした効果判定について記述する。PPPD施行後は、合併症としてDGEが高頻度に生じることが知られており、DGEの原因の1つとして、モチリンによる影響が挙げられている。一方、抗生物質エリスロマイシン（EM）は、モチリン受容体アゴニストとして知られており、著者は、DGEに対するEMの効果を、血漿中モチリン濃度を測定することで判定した。PPPD施行後、DGEを合併した患者6名を対象に、EMを1週間経口投与した前後での血漿中モチリン濃度を比較した。結果として、6名全員のDGEの改善が監察された。初回投与時はEM内服

後、血漿中モチリン濃度は変動しなかったが、1週間の内服後は、EM内服後、有意な上昇が認められた。EMは反復投与されることで、モチリン受容体を刺激し、手術により混乱した内分泌系を正常化しているのではないかと推定される。EMは抗生物質であり、長期投与による耐性菌の出現が危惧される。また、DGE合併患者に対するEMの投与期間は様々な報告があり、EM中止後のDGE再発も認められることから、その十分な効果判定には一定の見解が得られていない。EM内服後のモチリン濃度上昇が、DGEに対する効果判定として有用であることが示唆された。

第3編では、生理活性ペプチド、メタスチン（キスペプチン）のバイオマーカーとしての可能性について検討した。メタスチンは悪性黒色腫の転移抑制作用を示す生理活性ペプチドとして発見されたが、近年ではゴナドトロピン単独欠損症（IHH）などの疾患の原因であることや、ゴナドトロピン遊離促進作用を示すことなどが報告されている。まず著者は、IHHにゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）連続間欠皮下投与した際の血漿中メタスチン濃度を測定し、中枢性疾患の診断・治療における、末梢メタスチンのバイオマーカーとしての可能性を検討した。血漿中メタスチン濃度は、血漿中GnRH濃度に依存せず、健常人と比較してもほぼ同等の濃度推移を示した。中枢と末梢ではメタスチンの濃度及び生理機能が異なる可能性が示唆され、中枢疾患でのバイオマーカーとしては不適合であると考えられる。続いて、癌疾患における末梢メタスチンのバイオマーカーとしての可能性を検討した。膵臓癌と診断された患者33名を対象に、血漿中メタスチン濃度を測定した。同年代の健常人と比較した場合、膵臓癌患者のメタスチン濃度は有意に高値を示した。また、膵臓癌患者において肝転移、腹膜播種を有する群が、遠隔リンパ節転移群に比べて有意に高値を示した。膵臓は生体の深部に位置し、膵臓癌に罹患しても自覚症状が乏しいことから、発見された際には、かなり進行している場合が多い。メタスチンをバイオマーカーとして用いることで、膵臓癌の早期診断・治療が可能になると期待される。

以上、本研究によって著者は各種の生理活性ペプチドをバイオマーカーとして用いることで、従来困難であった漢方方剤等の薬効評価や、薬物の定量的効果判定を可能とし、さらに、本手法が診断領域におけるバイオマーカー探索に有効であることを示した。本知見は、今後の医薬品適正使用、または病態診断において有用な基礎的治験を提供すると判断される。

## 論文審査の結果の要旨

ヒトゲノムプロジェクトが終了し、ポストゲノム時代と言われる近年、バイオマーカー探索が盛んに行われている。これらバイオマーカーには、診断への応用、オーダーメイド医療の実現が期待されている。生理活性ペプチドは生体内に広く分布し、生体機能の調節や恒常性の維持を担っている。その体液中濃度は健康状態の変化や、疾患によって鋭敏に変化するため、バイオマーカーの有力な候補として挙げられる。著者は、血漿中の各種生理活性ペプチドをバイオマーカーとして選択し、薬効評価及び臨床生化学的応用について検討した。

著者はまず、消化管運動を調整している消化管ペプチド（ガストリン、ソマトスタチン、モチリン）に着目した。東洋医学では、「証」と呼ばれる独特な概念をもって治療が行われ、専門家以外が漢方方剤を有効に使用することを困難にしている。また、漢方方剤は複合製剤であるため、薬物動態学的解析が不可能であり、従来の手法によってエビデンスを確立することが極めて困難である。そこで著者は、消化管運動改善薬の中から、ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬3剤（メトクロプラミド、ドンペリドン、イトプリド）と、それらと同様の効果が期待される漢方方剤2剤（小半夏加茯苓湯、二陳湯）を健常人に単回投与し、血漿中消化管ペプチド濃度に与える影響を比較した。メトクロプラミド及び小半夏加茯苓湯は血漿中ソマトスタチン濃度を上昇させ、ガストリン濃度を抑制した。ドンペリドン及びイトプリドはソマトスタチン、モチリンの血漿中濃度を、二陳湯は3つのペプチド全ての血漿中濃度を上昇させた。消化管ペプチドをバイオマーカーに設定し、それと同様の薬理作用が期待される薬剤と漢方方剤投与時の濃度変動を比較することで、「証」によらずとも、漢方方剤を客観的に評価できることを明らかとした。

抗生物質であるエリスロマイシンはモチリン受容体作動薬として知られている。膵頭部癌手術後に生じる合併症、胃排出能遅延（DGE）に対し、エリスロマイシンが有効とされている。しかし、有効性の客観的指標が存在しないため、投与量や投与期間が未確定であり、再発症例が存在するなどの問題がある。そこで、消化管ペプチドをバイオマーカーに設定し、健常人及び術後DGE合併患者を対象に、エリスロマイシン内服による血漿中濃度変動を調査した。健常人では認められた周期的なモチリン濃度上昇が、術後患者では認められなかった。しかし、エリスロマイシン投与により、術後患者でも周期

性を思わせるモチリン上昇が観察され、合併症状も改善した。エリスロマイシンのDGEに対する薬理作用は、モチリン受容体を反復的に刺激することにより、手術によって攪乱された消化器内分泌系の正常化に関連しているものと推察され、血漿中モチリン濃度がDGEに対するエリスロマイシンの有効性のバイオマーカーとなりうることを明らかにした。

次に著者は、新規生理活性ペプチド、メタスチンに着目した。メタスチンは癌転移抑制作用を有しており、現在までに種々の癌において関連性が報告されている。膵臓は生体の奥深くに位置するため、癌が発見された時点で、根治的治療が不可能となっている場合が多い。著者は血漿中メタスチン濃度測定系を確立し、膵臓癌患者における血漿中メタスチン濃度を測定、臨床的特徴との関連について検討した。膵臓癌患者において、血漿中メタスチン濃度と関連する有意な因子は見出せなかったが、健常人と比較して、膵臓癌患者の血漿中メタスチン濃度が有意に高値を示すこと、早期発見が困難な膵臓癌診断において、手術可能症例を検出できる可能性を明らかとした。

以上、著者は血漿中生理活性ペプチド濃度をバイオマーカーに設定し、従来困難であった漢方方剤の薬効評価や、薬物の定量的効果判定を可能とし、さらには本手法が診断領域におけるバイオマーカー探索に有用であることを示した。

本論文に記載された内容は、今後の医薬品適正使用または病態診断において有用な基礎的知見を提供すると判断される。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成20年2月12日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。