

京都大学	博士（医学）	氏名	古俵孝明
論文題目	<b>Inhibitory effect of ciprofloxacin on <math>\beta</math>-glucuronidase-mediated deconjugation of mycophenolic acid glucuronide</b> ( $\beta$ -グルクロニダーゼを介したミコフェノール酸代謝物 (MPAG) の脱抱合反応におけるシプロフロキサシンの阻害効果)		
(論文内容の要旨) 代謝拮抗型免疫抑制薬ミコフェノール酸 (MPA) は、臓器移植後の拒絶反応予防を目的としてタクロリムスやシクロスポリン等のカルシニューリン阻害薬と組み合わせて使用されるが、個体内・個体間の変動が大きく投与量の調節に難渋する。MPA は肝臓において MPA glucuronide (MPAG) に代謝され、尿中および胆汁中へと排泄される。胆汁排泄された MPAG は、E. coli 等の腸内細菌が産生する $\beta$ -グルクロニダーゼによる脱抱合を受け、MPA として腸管から再吸収される。すなわち、腸肝循環を受ける複雑な薬物動態特性を示す。ニューキノロン系抗菌薬シプロフロキサシン (CPF) は MPA の血中濃度を低下させる症例がいくつか報告されており、MPA の医薬品添付文書上にも併用注意薬剤として記載されている。また、腎移植患者を対象とした多変量解析においては MPA の薬物血中濃度に影響を与える要因として、CPF 等の一部の抗菌薬が抽出されている。抗菌作用による腸内細菌量 ( $\beta$ -グルクロニダーゼ量) の低下がグルクロン酸抱合体の脱抱合反応に影響を及ぼすと考えられるが、特定の抗菌薬のみの相互作用である事実とは矛盾する。本研究では、CPF による薬物相互作用メカニズム解明を目的として、グルクロン酸脱抱合反応への影響に着目し検討を行った。 MPAG を基質とした $\beta$ -グルクロニダーゼによる <i>in vitro</i> 脱抱合反応評価系を構築し、併用薬剤の影響について検討を行った。まず、本反応が典型的阻害薬 phenolphthalein- $\beta$ -D-glucuronide の添加によって、ほぼ完全に抑制されることを確認した。そこで、相互作用が報告された CPF を含む 4 種のキノロン系抗菌薬 (500 $\mu$ M) 共存による影響を検討した。CPF およびエノキサシンの共存下において、MPAG の脱抱合は有意に阻害された。一方、同系統のレボフロキサシンやオフロキサシンは共存による影響が認められなかった。さらに、CPF について濃度依存的な阻害能を検討したところ、IC50 値は 30.4 $\pm$ 4.1 $\mu$ M と算出された。CPF は分子構造上 MPAG と共通点が見られないことから、阻害様式についてさらに詳細に解析を行ったところ、CPF は $\beta$ -グルクロニダーゼに対して非競合的に阻害することが明らかとなった。以上の結果は、CPF 併用による MPA 血中濃度低下に関する臨床報告と一致し、CPF の新規薬物相互作用メカニズムとして $\beta$ -グルクロニダーゼへの直接的阻害を示すものである。また、キノロン系抗菌薬の中で阻害の見られなかった薬物には分子構造上にモルホリン骨格やピペラジン骨格にメチル基を有しており、 $\beta$ -グルクロニダーゼへの直接的阻害を示す薬物は抗菌薬に限定されたものではなく、分子構造上の一部に何らかの特徴を有すると考えられた。さらに、IC50 値は消化管内薬物濃度よりはるかに低いことから、臨床使用上十分に起こりうる相互作用であると示唆された。 本研究成果は、移植患者における免疫抑制薬物療法において安定した MPA 薬物血中濃度を維持するための重要な情報を臨床現場に還元し得ると考えられる。さらに、イリノテカンなどのグルクロン酸抱合による腸肝循環への影響が大きい薬物においても同じ薬物相互作用の発現が示唆され、多くの薬物治療を安全に行うために有用な情報として期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

免疫抑制薬であるミコフェノール酸 (MPA) は、ニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン (CPF) との併用によって、その血中濃度が低下するとの臨床報告がある。MPA は肝臓において MPA glucuronide (MPAG) に代謝され、胆汁中に排泄された MPAG は腸内細菌の産生する  $\beta$ -グルクロニダーゼによって脱抱合を受け腸肝循環する。抗菌作用による腸内細菌量の低下がその機序と考えられているが、特定の抗菌薬のみの相互作用であるなど矛盾点も多い。申請者は、MPA と CPF との相互作用機序として、 $\beta$ -グルクロニダーゼを介した脱抱合反応に着目し、以下の新知見を得た。

MPAG を基質とした  $\beta$ -グルクロニダーゼによる *in vitro* 評価系を構築し検討したところ、CPF やエノキサシン (500  $\mu$ M) によって MPAG の脱抱合反応は阻害される一方、レボフロキサシンやオフロキサシンでは阻害されず構造特異性が認められた。また、脱抱合反応に対する CPF の IC50 値は 30  $\mu$ M で、非競合的阻害であることを明らかにした。すなわち、CPF は  $\beta$ -グルクロニダーゼを介した MPAG の脱抱合反応を直接阻害する結果、MPA の血中濃度を低下させることを見出した。

以上の研究は、薬物間相互作用の新規機序を解明するもので、MPA 及び他の腸肝循環を受けやすい薬剤の安全使用に寄与するところが大きい。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 1 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降