

論文審査の結果の要旨

令和 2年 2月 17日

氏 名： 松本 かおり

論文題目： 抗炎症薬 nabumetone の薬物代謝に関する研究

松本かおり氏から提出された本論文は、非ステロイド性抗炎症薬である nabumetone の体内での代謝経路を解明することによって、有効性および安全性の面でのより適正な使用法を確立しようとする研究に関するものである。摂取した医薬品（以下、薬物）は、体内存在する薬物を含む異物代謝酵素群による代謝を受け不活性化され、尿中などから体外に排泄される。およそ 70%と大多数を占める薬物は Cytochrome P450（以下、CYP）と呼ばれる酵素群で代謝されることが知られているため CYP についての情報の蓄積は豊富である。一方で non-CYP と呼ばれるその他の代謝酵素群の情報は乏しいのが現状である。本研究で対象とした薬物である nabumetone は、摂取した後に体内で活性代謝物 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) に変換され薬効を発現した後、不活性型に代謝され排泄されるプロドラッグと呼ばれる薬物であるが、その代謝経路、特に non-CYP が関与する経路についてはほとんど解明されていない。本研究はその解明を試み、明らかとした新規性、進歩性に富む内容を含むものである。

具体的には、新規に開発したヒト肝細胞分画を用いた 2 段階の *in vitro* 代謝実験系により nabumetone に対する non-CYP 酵素である flavin-containing monooxygenase 5（以下、FMO5）が関与する 2 つの代謝経路が存在することを明らかとしている。そうした情報が得られたことにより、遺伝子多型の影響を予測、評価することが可能となった。さらには、それら代謝経路における中間代謝物が新たに同定されたことで、今後の FMO5 が関与する non-CYP 酵素経路の研究にも大きく寄与する情報が得られている。

以上の通り、本論文は既に広く使用されている抗炎症薬である nabumetone の新たな代謝経路を明らかにすることで、より安全かつ有効な本薬剤の使用法の確立に向けて前進させるものであり、その価値は高いと考える。

論文としての様式および構成は、十分に整っている。松本氏は本研究を遂行する過程において、専門的な知識・技能・態度に研鑽を重ね、薬物代謝の研究領域における研究力、科学的洞察力とリーダーシップ、社会に貢献できる十分な能力を身に着けたと判断した。また、今後も生涯にわたり自己研鑽を積むことができる資質を有するに至ったと認められた。博士論文審査および口述試験、これまでの研究成果を総合的に検討した結果、審査員全員一致で松本かおり氏に博士（薬学）の学位を授与するに値するとの結論に至った。

主査（職・氏名）教授 太田篤胤