

論文審査の結果の要旨


平成30年 2月14日

学位論文題目 アラキドン酸代謝に及ぼすテルミサルタンの影響

学位申請者 加藤 由佳

審査委員 主査 戸田 貴大 

副査 佐藤 秀紀 

副査 丹保 好子 

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARBs) の一つであるテルミサルタン (TEL) は、*in vitro* で各種 CYP 酵素に対する強い阻害作用を示し、アラキドン酸 (AA) 代謝物であり心保護作用を有するエポキシエイコサトリエン酸類やジヒドロキシエイコサトリエン酸類 (エイコサノイド類) の生成を減少させる。また TEL は、複数の大規模メタアナリシスにおいて心血管系イベント抑制に対する有益性が認められないことが報告されている。そこで本研究では、TEL の AA 代謝阻害作用を *in vitro*、*in vivo* の両面から詳細に検討した。

In vitro 系実験により、TEL の AA 代謝における CYP2C8、CYP2C9 に対する阻害形式はいずれも混合阻害であり、アロステリックな阻害を示す可能性を見出した。TEL とスタチン薬であるフルバスタチンの共存時には、エイコサノイド類生成阻害作用が相加的に増強することを明らかにした。ラットに TEL を繰り返し腹腔内投与後の血漿中エイコサノイド類濃度から、*in vivo* においても TEL によるエイコサノイド類生成阻害作用を確認した。さらに、患者情報を用いた多変量解析により、ARBs 服用は血清中総エイコサノイド類濃度を低下させる共変量であることを示した。

今回の一連の検討により、*in vitro* で認められていた TEL の AA からのエイコサノイド類生成阻害作用が *in vivo* でも起こることが示された。また、ARBs 服用は臨床において血清中総エイコサノイド類濃度に影響を及ぼす因子であることが示された。本研究の結果は、TEL および ARBs の適正使用において有用な情報を提供するものである。

以上のことから、本論文は本学の博士論文として相応しいものと認定した。