













# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1666</b> 号	氏 名	野川 央												
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査) 教授</td><td>田辺 光男</td><td></td></tr><tr><td>(副査) 教授</td><td>中原 努</td><td></td></tr><tr><td>(副査) 教授</td><td>尾鳥 勝也</td><td></td></tr><tr><td>(副査) 教授</td><td>小林 義典</td><td></td></tr></table>			(主査) 教授	田辺 光男		(副査) 教授	中原 努		(副査) 教授	尾鳥 勝也		(副査) 教授	小林 義典	
(主査) 教授	田辺 光男														
(副査) 教授	中原 努														
(副査) 教授	尾鳥 勝也														
(副査) 教授	小林 義典														
<p>〔論文題目〕</p> <p>「創薬の前臨床段階における薬物誘発性致死的不整脈リスクの <i>in vivo</i> 評価法に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>薬物誘発性致死的不整脈 (Torsades de Pointes: TdP) は、重篤な副作用である予後不良の不整脈で、心臓のポンプ機能を著しく低下させ、心室細動や失神を引き起こし、最悪の場合は突然死を招くことがある。1990 年代以降、多くの医薬品が催不整脈作用の問題により市場から撤退することになり、この副作用の回避は新薬の開発において必須である。</p> <p>TdP を誘発する多くの薬物が心筋細胞の human <i>ether-à-go-go</i> related gene (hERG) チャネルを阻害し、心電図の QT 間隔を延長させることが報告されている。そのため、医薬品開発の前臨床試験段階で <i>in vitro</i> での hERG 電流阻害作用及び <i>in vivo</i> での QT 間隔延長作用の評価を実施することで、TdP 催不整脈作用の懸念の少ない開発候補化合物を選択することが可能である。その一方、hERG チャネル直接阻害及び QT 間隔延長は TdP 催不整脈作用の不完全なサロゲートマーカーである。すなわち、hERG チャネル直接阻害作用を示さずに前臨床試験をすり抜け臨床で初めて問題となる可能性や、本質的な TdP 催不整脈リスクが低くても、<i>in vitro</i> での hERG チャネル阻害作用と <i>in vivo</i> での QT 間隔延長作用が示され、有望な候補化合物が前臨床段階で切り捨てられる可能性がある。前者の例として hERG チャネル発現阻害を有する薬物が、後者の例として hERG チャネル以外の電流阻害を有する薬物が挙げられる。そこで、野川氏は、薬物誘発性致死的不整脈リスクの <i>in vivo</i> 評価における有用性の検証を目的として、まず、hERG チャネル発現阻害作用を有する probucol を用いて、覚醒イヌにおける QT 間隔延長作用について検討した (研究 I)。さらに、催不整脈作用の新指標として心電図の J-T<sub>peak</sub> 間隔が注目されていることから、異なるイオンチャネルを阻害する薬物を用いて、覚醒モルモットの J-T<sub>peak</sub> 間隔のパラメータに対する評価を行った (研究 II)。</p> <p>(研究 I) 心電図誘導電極を埋め込んだイヌを用い、probucol の単回及び 7 日間の反復経口投与の QT 間隔に対する影響を検討した。単回投与群では投与 2-4 日後に軽度ではあるが</p>															

有意に、反復投与群では時間依存的な QT 間隔の延長作用とともに投与 2-7 日目に有意な QT 間隔の増加が認められた。これらは、hERG チャンネル発現抑制作用を有する薬物の QT 間隔に対する最大効果を評価するためには、長期間の薬物曝露が重要であることを示している。次に、probucol の単回あるいは 7 日間の反復経口投与後に hERG チャンネル直接阻害作用と QT 間隔延長作用を示す moxifloxacin を単回併用投与して QT 間隔に対する影響を検討した。その結果、併用投与群では、それぞれ単独の QT 間隔延長作用作用の相加的な増加が得られた。本結果は、hERG チャンネル発現阻害作用と直接阻害作用という 2 つの阻害様式を示す薬物の *in vivo* 及びヒトでの QT 間隔延長作用を予測するために有用な情報になると推察される。

(研究Ⅱ) 心電図誘導電極を埋め込んだモルモットを用い、異なるイオンチャンネル阻害作用を示す 8 つの薬物 (dofetilide、flecainide、nifedipine、quinidine、quinine、ranolazine、sotalol、verapamil) の単回経口投与が QT 間隔及び J-T<sub>peak</sub> 間隔に対する影響を検討した。選択的 hERG チャンネル阻害薬の dofetilide と sotalol は、QT 間隔と J-T<sub>peak</sub> 間隔両者を同程度延長させた。hERG チャンネル阻害作用に加え L-type Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害作用を示す flecainide、あるいはこれらイオンチャンネル阻害に加え Na<sup>+</sup>チャンネル (peak/late 電流) 阻害作用を示す quinidine と quinine は、QT 間隔と J-T<sub>peak</sub> 間隔両者を延長させたが、J-T<sub>peak</sub> 間隔に対する作用は弱かった。hERG チャンネル阻害と同程度の Na<sup>+</sup>チャンネル (late 電流) 阻害を有する ranolazine は、QT 間隔と J-T<sub>peak</sub> 間隔両者に対して延長傾向を示した。hERG チャンネル阻害と同程度の L-type Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害を示す verapamil は、QT 間隔と J-T<sub>peak</sub> 間隔に影響を与えなかった。hERG チャンネル阻害の無い選択的 L-type Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害薬の nifedipine は、QT 間隔を短縮させたが、J-T<sub>peak</sub> 間隔には影響しなかった。媒体投与前後の変化を考慮した解析により、薬物の TdP 催不整脈リスクに対するカテゴリー解析を行うと、dofetilide、sotalol 及び quinidine は高リスク、quinine、flecainide 及び ranolazine は中リスク、verapamil 及び nifedipine は低リスクに分類され、臨床で報告されているリスク分類とほぼ一致していた。すなわち、「覚醒モルモットを用いた J-T<sub>peak</sub> 間隔の評価」は、QT 間隔延長作用のみでは予測が困難なマルチチャンネル阻害薬の TdP 催不整脈リスクを評価することが可能で、かつ少ない原末量で *in vivo* 評価が可能となることから、創薬の早期段階での有用性は非常に高い。

野川氏による本研究は、前臨床段階における *in vivo* 評価系の重要性を改めて示すものであり、得られた成果は、薬物誘発性致死的不整脈リスク評価に大きく貢献するものと期待される。以上のように野川氏による本研究は、新規性及び独創性が高く、博士 (薬科学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上