



Title	Contribution of human organic anion transporter 3-mediated transport of a major linezolid metabolite, PNU-142586, in linezolid-induced thrombocytopenia
Author(s)	王, 丹妮
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101842">https://hdl.handle.net/11094/101842</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Wang Danni
論文題名 Title	Contribution of human organic anion transporter 3-mediated transport of a major linezolid metabolite, PNU-142586, in linezolid-induced thrombocytopenia  (リネゾリドによる血小板減少症におけるヒト有機アニオントランスポータ3を介したリネゾリド主要代謝物PNU-142586の輸送の寄与)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕  Thrombocytopenia, a common adverse effect of linezolid, often occurs in patients lacking typical risk factors. In this study, we investigated the key risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia using two real-world clinical databases and explored its underlying mechanism through in vitro and in vivo experiments.	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕  In a retrospective analysis of 150 linezolid-treated patients, multivariate analysis identified coadministration of lansoprazole, a proton pump inhibitor, as a significant independent risk factor for thrombocytopenia (odds ratio: 2.33, p = 0.034). Additionally, analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database revealed a reporting odds ratio of thrombocytopenia for lansoprazole of 1.64 (95% CI: 1.25-2.16). In vitro studies showed that the uptake of PNU-142586, a major linezolid metabolite, was significantly higher in human organic anion transporter 3-expressing HEK293 (HEK-hOAT3) cells compared to HEK-pBK cells. The apparent IC50 value of lansoprazole against hOAT3-mediated transport of PNU-142586 was 0.59 ± 0.38 μM. In a pharmacokinetic study using rats, coadministration of linezolid with lansoprazole intravenously resulted in approximately a 1.7-fold increase in the area under the plasma concentration-time curve of PNU-142586, but not linezolid and PNU-142300. Moreover, PNU-142586, but not linezolid, exhibited concentration-dependent cytotoxicity in a human megakaryocytic cell line.	
〔総 括(Conclusion)〕  These findings suggest that linezolid-induced thrombocytopenia should be due to delayed elimination of PNU-142586. Furthermore, delayed elimination of PNU-142586 due to renal failure and hOAT3-mediated transport inhibition by lansoprazole should exacerbate linezolid-induced thrombocytopenia.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Wang Danni			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	奥田 真弘 署名
	副 査	大阪大学教授	日比野 浩 署名
	副 査	大阪大学教授	織田 順 署名

論文審査の結果の要旨

抗MRSA薬リネゾリド（LZD）の投与患者では血小板減少の発現が問題となる。後方視的研究及びFDAの有害事象報告データベース解析から、血小板減少の有意な危険因子としてプロトンポンプ阻害薬ランソプラゾール（LPZ）の併用が有意な危険因子として抽出された。ヒト有機アニオントランスポータ3（hOAT3）の発現細胞を用いた輸送実験から、LZDの主要代謝物PNU-142586はhOAT3の基質であり、その輸送はLPZの共存により低下した。ラットを用いたin vivo薬物動態実験では血中PNU-142586濃度がLPZ併用により上昇し、ヒト血小板前駆細胞MEG-01を用いた検討では、PNU-142586による細胞毒性が明らかとなった。本研究は、hOAT3を介したPNU-142586の輸送低下がLZDによる血小板減少リスクとなることを初めて示唆するとともに、LZDの安全使用に向けた重要な知見を提供しており、学位に値するものと認める。