

大阪大学大学院薬学研究科

応用医療薬科学専攻 臨床薬効解析学分野



研究室紹介

東 純 一*

Clinical Evaluation of Medicines and Therapeutics Department of
Applied Biopharmaceutical Sciences Graduate School of
Pharmaceutical Sciences Osaka University

Key Words : Clinical Pharmacology, Pharmacogenetics,
Heart Failure, Drugs for the Heart, Taurine

1. はじめに

研究室紹介の執筆依頼を受けたとき、誌名が『生産と技術』と知り、研究内容がそぐわないように感じた。ご推薦頂いた薬学研究科今西教授に此のことをお伝えしたが、終には説得されてしまった。そこで「生産」および「技術」を権威ある広辞苑で引いてみた。いずれも司馬遷の「史記」に出典があり、「生活の資を作り出す仕事」および「物事をたくみに行うわざ」とあった。もうひとつピンとこず、他の辞書の解説とも併せると、生産は「人間が自然に働きかけて人にとって有用なものを新しく作り出すこと」、技術は「科学知識を自然の事物の改変・加工に実地に応用する方法・手段、人間生活に役立てるわざ」となる。研究主題の一つ「薬処方匙加減」は、医薬品適正投与を実践するための科学的な新しい知識体系を構築することであり、『生産と技術』に矛盾しないと自らも納得した。なお、研究室は3年間の胎生期を経て産声をあげ、漸く初めての誕生日を迎えたばかりの幼い研究室である。

2. 研究室の誕生

薬学領域において、薬物治療学の教育研究の充実が緊急の課題となり関心が高まるなか、真弓前薬学

部長(現副学長)、馬場現薬学研究科長等のご尽力により、平成7年4月に薬学部臨床薬効評価学(大正)寄附講座が大学院重点化構想の一環として設置された。私自身、幾つかの新たな研究テーマを抱いて、少数の乗組員と共にこの新しい船に乗船する機会を与えられたが、風吹けど進めぬ、マストだけの帆船さながらの船出であった。しかし、直ちに研究室の工事、整備を行って頂き、梅雨明けには追い風を帆に孕んで航海できるようになった。この間、大学院生福田君は国立循環器病センター(バイオサイエンス部)で分子生物学実験手法の修得を行った。薬物代謝酵素の遺伝子多型を研究主題の一つに決めたからである。また、それ以前から行っていた心筋不全の病態に関する実験を、曳船である世話講座の薬理学教室(馬場教授)の一角で高橋研究員を中心に続けさせて頂いた。当時の構成員は、私の他、医学部第三内科(岸本忠三元教授、現総長)から共に移ってきた山本勇助教授と高橋京子研究補佐員、前期大学院生2名、4年学生2名の計7名であった。

当初の予定では寄付講座の設置期間は5年間であったが、平成10年4月の大学院薬学研究科の重点化に伴い、当初の目標が達成されたとして4年間で発展的に閉講された。その教育研究理念は、応用医療薬科学専攻医療薬物科学大講座の臨床薬効解析分野として正規の専任分野となり継承されることになり、全員がそのまま新しい船に乗り込ませて頂いた。なお、平成9年4月、薬学部2号館が竣工し、その4階にある部屋の大半を占有する機会も頂いた。教授室以下大小8室を有する立派な機帆船での航海は、それ迄のように順風に頼って漂うばかりではなく、自ら燃料を補給しつつ操舵しなければならなくなっ



* Junichi AZUMA
1945年5月1日生
昭和46年大阪大学医学部卒業
現在、大阪大学大学院・薬学研究科、
教授、臨床薬理学、循環器内科学
TEL 06-6879-8258
FAX 06-6879-8259
E-Mail azuma@phs.osaka-u.ac.jp

た。平成11年4月現在、構成員は上記3名の他、博士課程後期11名、前期9名、4年学生5名、(研究員1名、研究生2名)で、平均年齢は男性 36 ± 13 歳(N=18)、女性 27 ± 8 歳(N=13)である。研究室の年齢とは逆に、在籍者の平均年齢が高めで標準偏差が大きいのは、国立大学医学部名誉教授をはじめとする多士多才な博士後期課程(特に社会人特別選抜)の「学生」が多いためである。

3. 研究内容・その目的と展望

I. 心筋不全の発現機序と病態修飾因子

近年、慢性心不全の薬物治療が大きく変化した。アンジオテンシン(AT)変換酵素阻害薬が第一選択薬となり、さらにATⅡ受容体拮抗薬も臨床の場に供されるようになった。現在、ラット心臓由来初代培養細胞を実験材料として、心筋不全に対する生体内成分や薬物(漢方薬を含む)の作用機構、病態解明に向けての研究を行っている。

1. ATⅡによる心筋不全

ATⅡにより心筋細胞内 Ca^{2+} および $[^3H]$ -phe取り込み量の増加、細胞サイズ増大が起こり、一方特異的遺伝子が誘導される。線維芽細胞ではATⅡによる細胞数および $[^3H]$ -thy取り込み量の増加がみられる。

2. 虚血負荷による心筋不全

低酸素・嫌氣的呼吸の環境下で心筋細胞を培養すると、拍動異常、形態変化が起こり、細胞内ATPが枯渇し細胞壊死をきたす。細胞核断片化やラダーが発現しアポトーシス現象も観察される。

3. 機械的負荷による心肥大

シリコン膜上で培養した心筋細胞に長期間、周期的伸展・弛緩負荷を加えると、細胞は肥大してくる。これに先行し特異的な遺伝子発現の変化がみられる。

4. Ca^{2+} パドックス Ca^{+2+} 過負荷心筋傷害

心筋細胞を一定時間無 Ca^{2+} 環境下におき、再び Ca^{2+} 環境下に戻すと、細胞内 Ca^{2+} 濃度が異常に高くなり細胞傷害が起こる。

病態の進展を抑制する物質の探索を行い、薬効や作用機序を検討することは、心筋不全の病態の解明にもつながる。含硫アミノ酸タウリンや一部の漢方薬により上記の変化が抑制されることを確認している。タウリンは哺乳動物の全身に隈無く存在し、心臓では遊離アミノ酸の50%以上を占め、心不全では

心筋内含量が増加する。タウリン生合成能の乏しい猫をタウリン欠乏食で飼育すると、心不全に陥り死亡する。因みに鼠はタウリンを豊富に含有する動物である。

II. 薬処方の匙加減と薬物代謝酵素

医薬品に対する反応の個体差、すなわち有効性や副作用の程度、発現頻度は薬物の血中濃度に左右される場合が多い。薬物血中濃度の主規定因子は薬物代謝酵素活性で、この酵素の遺伝子に変異があれば代謝活性が欠如し、薬物濃度が異常な高値に達して副作用が発現する。これは薬物代謝酵素の遺伝子多型とよばれ「クスリに弱いヒト: Poor Metabolizer (PM)」の原因となる。逆に代謝活性が高くなると、薬が効き難く「クスリに強いヒト」となる。また、ソリブジン薬禍で社会的にも注目されるようになったが、多剤併用投与による相互作用で重篤な副作用が発現する。これらは薬物代謝酵素の誘導あるいは阻害に起因するものである。

遺伝子多型、酵素活性および薬物動態を統合して解析することにより、各個人の薬物代謝酵素の量・質(活性)と有効性・安全性との関係を明らかにできる。すなわち、ゲノム薬理学的アプローチにより個人の医薬品適正投与設計が可能となる。現在、研究の対象としている薬物代謝酵素は、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4およびN-アセチルトランスフェラーゼ-2(NAT-2), グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)で、これらにより大半の医薬品が代謝される。

1. ヒト薬物代謝酵素遺伝子多型と臨床薬効解析

1) 日本人における薬物代謝酵素遺伝子多型の臨床的意義

上記薬物代謝酵素のうち、現在までに報告されているPMの原因遺伝子多型の判定法をほぼ確立した。特に、日本人では臨床的意義が乏しいとされてきたCYP2D6に注目し、この酵素で代謝される薬物の血中濃度の明らかな個体差が一遺伝子変異型CYP2D6*10で説明できることを報告した。爾来、我が国でにわかにCYP2D6*10が注目されるようになった。薬物代謝酵素の遺伝子多型には変異部位や出現頻度に人種差が存在するため、欧米人のデータをそのまま日本人に適用できない。日本人独自の特性や頻度を明らかにする必要がある。また、常に新規変異遺伝子の検索を行う必要がある。

2) NAT-2 遺伝子多型と副作用発現の関連性

抗結核治療(リファンピシンとイソニアジド併用投与)による肝障害の発現が、NAT-2遺伝子多型により予測できる可能性を見出した。また、炎症性腸疾患の治療薬サラゾピリジンによる副作用の発現とNAT-2遺伝子多型との関連性を調べ始めた。

3) 血漿型血小板活性化因子(PAF)アセチルヒドラーゼ(PAFAH)遺伝子変異

糖尿病患者を対象として、頸動脈エコー図による動脈硬化の進展度とPAFAH遺伝子変異との関連性を検討し、興味ある結果を得つつある。

4) 精神分裂病・悪性症候群とCYP遺伝子多型の関連性

2. ヒト薬物代謝酵素誘導・阻害と臨床薬効解析

臨床的に最も重要なCYP3A4には遺伝的多型は知られていないが、酵素活性には数倍以上の個体差がある。リファンピシン等による酵素誘導、またグレープフルーツジュースによる酵素阻害のほか、多数の医薬品による阻害が臨床的に問題を起こしており、CYP3A4酵素活性の予測は重要な研究課題である。また、喫煙やダイオキシンにより誘導されるCYP1A酵素活性の予測も興味ある課題のひとつである。ヒトの代謝酵素誘導に基づく薬物相互作用は、末梢血リンパ球mRNA(CYP1A2, CYP3A4)の発現量から検討を試みている。CYP3A4の誘導および阻害の解析には尿中6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール値を経時的に測定する。これら相互作用の検討には、併用投与される頻度の高い漢方製剤も取り上げている。

3. 変異遺伝子発現系細胞における薬物代謝

日本人で頻度の高い変異CYP2D6*10を異種細胞

に発現させた。今後は、その特性、基質特異性等を検討し、個々の医薬品についての変異の臨床的意義を予測するための基盤研究を行う。

4. 酵素誘導・阻害機構の基盤研究

個々の医薬品(漢方薬を含む)のCYP誘導作用の有無の検討、CYP3A酵素誘導機序の解明を進めている。

5. 医薬品の代謝酵素の同定

ヒト肝ミクロソーム、酵素発現細胞を用い、個々の医薬品の代謝酵素の同定を進めている。

6. 薬物による肝傷害発症機序の解明

ヒトHepG2細胞を用い、肝傷害発症に関する仮説を立て、その検証を試みている。

4. おわりに

近年、特に薬物相互作用による副作用が注目されるようになり、一方、薬物に対する反応の個体差が薬物代謝酵素の遺伝子レベルで捉えられるようになってきた。臨床薬効評価学講座の設置目的は「臨床医学と直結した医療薬学を新たに興し、大阪大学薬学部における学際的な教育研究を推進すると共に、薬学の教育研究に新しい学問的潮流を創ること」であった。これまで、ヒト薬物代謝酵素の遺伝子判定や薬物相互作用の基盤研究を行い、同時に医療機関との連携による臨床試験を実施し、医学と薬学の融合した学際的な研究を行ってきた。現在の研究教育活動を通じ、新しい潮流としての科学的な「薬処方」の学問体系を構築し、幾つもの友船を創りこの潮流に沿って浮かべ、満潮時には風を孕ませて一緒に馳せて行きたい。この紙面を借り、共同研究に応じて頂いている多数の医療機関のスタッフの方々および研究室の面々に深謝いたします。

