

## 1. はじめに

これまでの研究成果について述べる前に、私が行ってきた研究の流れを簡単に述べさせて頂きたいと思います。私は大学で薬物代謝の基礎を学び国立病院の附属研究施設で19年間臨床薬理学の研究に従事しました。9年前に大学に戻り、基礎的な研究に関わるようになりましたが、4年ほど前から医薬品の副作用と遺伝子多型の研究を始め、現在に至っています。

これまで行ってきた研究は薬物代謝、臨床薬物動態学、神経毒性学、薬理遺伝学など多岐にわたりますが、いずれも薬物動態関連分野であり、どこかで臨床的な応用につながる、そしてつながった結果に「臨床的な意義がある」研究を目指して研究を続けています。

これまで行ってきた研究内容が多岐にわたるため、成果を短くまとめることは困難ですので、ここでは現在行っている医薬品の副作用の研究に関連した、これまでの研究成果と狙いについて述べさせて頂きたいと思います。

## 2. これまでの研究の狙いと成果

### (1) MPTPの神経毒生発現機構

私がカリフォルニア大学に留学した頃、サンフランシスコ周辺で若年性のパーキンソン病が多発し、その原因が合成麻薬の副産物である1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP)であることがScienceに発表され大きな話題になっていました。私を与えられたテーマはこの物質がどのような機構でヒトにパーキンソン病を引き起こすのかというものでした。私がかたてた作業仮説はこの物質が脳のドーパミン神経内部で代謝活性化を受け神経毒性物質に変わって毒性を発揮するというものでした。途中経過は省略しますが、作業仮説の半分は結果的に正しく、私はMPTPが脳のMAO-Bにより代謝を受け真の神経毒性物質であるMPP<sup>+</sup>に変わることを見いだすことができました<sup>1)</sup>。さらに、この物質がドーパミン神経終末で特異的かつ能動的に取り込まれることも明らかにし<sup>2)</sup>、この物質が脳のドーパミン神経に対し選択的な毒性を発揮するメカニズムの一端を明らかにすることができました。

### (2) オメプラゾールの代謝とCYP2C19の遺伝多型

CYPの遺伝多型の研究はCYP2D6が先行して始まり、CYP2C19については1990年代初期の時点で、メフェニトイン、ジアゼパムなど数種の薬物との関連性が知られているのみでした。その様な時期に、当時新薬であったオメプラゾールの体内動態について、代謝の遅い個体が存在し、そのような個体ではジアゼパムとの相互作用が認められないことがClin Pharmacol Therに発表されました。これはオメプラゾールとジアゼパムが同じCYP分子種で代謝を受けるためであり、オメプラゾールの代謝が遅い個体とはCYP2C19のpoor metabolizer(PM)であろうと推定し、オメプラゾールの代謝とCYP2C19の関係について検討を始めました。その結果、オメプラゾールの酸化的代謝にCYP2C19が関与していることをヒト肝ミクロソームを用いたin vitro系と<sup>3)</sup>、CYP2C19のPMとEM(extensive metabolizer)を対象としたパネル研究の両方で明らかにすることができました<sup>4)</sup>。

### (3) スタチンによる横紋筋融解症の原因遺伝子と多型

スタチンはまれに副作用として横紋筋融解症を引き起こします。その原因として薬物相互作用や高齢、軽体重、糖尿病性腎障害などが危険因子となることが既に知られていましたが、遺伝因子の影響については全く知られていませんでした。私たちは厚生労働省の班研究の一環として、この副作用の原因となる遺伝子とその多型の検討を始めましたが、研究開始にあたりかたてた作業仮説は次の二つでした。1)スタチンによる横紋筋融解症はまれな遺伝性疾患である先天性横紋筋融解症の原因遺伝子をヘテロ接合体として持つ個体がスタチン服用により横紋筋融解症を起こすのではないか。2)スタチンの体内動態に関連する遺伝子に変異が存在する個体では、通常量のスタチンが投与されていても高濃度のスタチンに暴露されるため横紋筋融解症が起こりやすくなるのではな

いか。途中経過は省略しますが、1)の作業仮説から検討した遺伝子の多型には Case と Control の間に差が認められなかったのに対し、2)の作業仮説に基づき検討した遺伝子と変異の中で肝臓に特異的に発現しているトランスポーターである OATP1B1 の遺伝子変異の一つ (*SLCO1B1\*15*) がプラバスタチン又はアトルバスタチンにより筋肉障害を起こした患者さんに有意に多く認められることを見いだしました。さらに *SLCO1B1\*15* の変異によりプラバスタチン及びアトルバスタチンの輸送能が約 1/4 以下に低下することを HEK293 細胞を用いた一過性発現系で明らかにすることができました<sup>5)</sup>。

### 3. この研究を将来どのように進めていこうとしているのか

スタチンによる横紋筋融解症の原因遺伝子についての研究は現在進行中であり、いくつかの課題が残されています。その一つはプラバスタチン又はアトルバスタチンにより筋肉障害を起こした患者の中に *SLCO1B1\*15* を持たない患者が含まれていることです。これは、これらの患者に OATP1B1 の機能低下を引き起こす新規の変異を見いだしたことで一部説明がつかいましたが、もう一つの課題として、*SLCO1B1\*15* の日本人による遺伝子発現頻度は 10 数%と高く、患者のほとんどがヘテロ接合体であったため、この遺伝子と変異だけで横紋筋融解の危険因子のすべてを説明するのは無理であることがあげられます。この点については、最近、*SLCO1B1* とは異なる遺伝子で Case に有意に高い頻度で認められる変異を見出し、この変異遺伝子によって説明できる可能性が出てきました。現在、この変異遺伝子がスタチンによる横紋筋融解症とどのように関係しているかを検討中です。

将来の計画ですが、横紋筋融解症に限らず薬物治療に妨げになるような副作用の数は多く、QOL の低下や重篤な障害の原因になっています。副作用の原因は薬物自身の持つ潜在的な毒性にあります。その発現には薬物動態が密接に関連していることが多いと思います。今後は、まだ解決されていない医薬品の有害作用の発現にどのような薬物動態に関連した機構が絡んでいるのか、継続して研究を進めていきたいと考えています。

## 文献

1. Chiba K, Trevor A, Castagnoli Jr N: Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 120: 574-578, 1984.
2. Chiba K, Trevor AJ, Castagnoli Jr N: Active uptake of MPP<sup>+</sup>, a metabolite of MPTP, by brain synaptosomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128: 1228-1232, 1985.
3. Sohn D-R, Kobayashi K, Chiba K, Lee K-H, Shin S-G, Ishizaki T: Disposition kinetics and metabolism of omeprazole in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation recruited from an oriental population. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 262: 1195-1202, 1992.
4. Chiba K, Kobayashi K, Manabe K, Tani M, Kamataki T, Ishizaki T: Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes: cosegregation with S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266: 52-59, 1993.
5. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K: Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1\*5*, *SLCO1B1\*15* and *SLCO1B1\*15+C1007G*, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenetics* 15:513-522, 2005.

## 1. はじめに

私は30年間薬物動態の関連分野で研究に関わってきましたが、この30年間に薬物動態研究がどのように進歩してきたかを振り返るのは「21世紀の薬物動態の研究がどのようになるか」を考える上で重要と思われるので、初めに、薬物動態研究がこの30年にどのように進歩してきたかを簡単に振り返り、次に薬物動態研究の21世紀における展望を考えてみたいと思います。

## 2. 薬物動態研究の最近30年間の進歩と動向

私が薬物動態の関連分野で研究を始めたのは1970年代の後半ですが、その当時、薬物動態研究の中心はファーマコキネティクスでした。私は臨床薬理学の研究室に在籍し臨床薬物動態の研究に従事していましたが、これまで経験的に理解され設定されてきた医薬品の投与量や投与間隔が、ファーマコキネティクスを用いることにより、きわめて理論的に説明され、また設定が可能なことに大きな魅力を感じたのを憶えています。

ファーマコキネティクスは血漿中の薬物濃度の動きをいかに数学的に表すかということが研究の主要なテーマですが、その基本的な部分の構築は1970年代に終了し、1980年代はその応用や血漿中濃度の時間推移を決定する生体側の実体に研究の中心は移っていったように思われます。

一方、医薬品の血漿中濃度を規定する、吸収、分布、代謝、排泄の研究は1970年代においてはまだそれほど進んでおらず、代謝で言えば、臓器としての肝臓が医薬品を代謝分解するというのが薬物動態的な理解であったように思います。しかし、1980年代に入り、CYPの遺伝的な多型性の存在が明らかにされ、同時にCYPの分子多様性の全貌が次第に明らかにされていったのに従い、薬物代謝に関係する種々の薬物動態的な現象が、個々のCYP分子種の特徴としてとらえることができるようになりました。さらに1990年代に入って、ヒトCYPの発現系が研究に使用できるようになり、ヒト肝ミクロソームとともに使用することによって、ヒトの薬物代謝を*in vitro*の系である程度予測できるようになったのも大きな進歩でした。現在、薬物代謝の研究の中心は発現調節と誘導の予測に移っています。

トランスポーターは薬物動態を決定するもう一つの重要な実体の一つですが、1990年代に多数のトランスポーターの存在と機能が明らかにされたのに伴い、トランスポーターの研究は医薬品の吸収、分布、排泄を考え、さらに代謝との連関を考えるうえで最も重要な研究対象となっています。

以上、かなりおおざっぱな概観ですが、このような薬物動態研究の流れをふまえ、私の専門外の領域も含めて、21世紀の薬物動態の展望について以下に述べたいと思います。

## 3. 21世紀の薬物動態研究の展望

### (ア) 近い将来の展望

現在トランスポーターの研究は興隆期にあり、近い将来でも薬物動態研究の中心の一つとなることは間違いのないことと思います。現在、トランスポーターは多数存在する分子種の整理が行われるとともに、薬物動態における個々のトランスポーターの役割の解明が行われつつあると思われる。これをCYPの研究の進展に照らし合わせてみると、多数存在するトランスポーターのうち医薬品の動態に関わる重要なトランスポーターと薬物動態にはあまり関係しないものが漸次整理されていき、重要なトランスポーターについては、基質となる薬物、薬物相互作用、多型性、年齢や性の影響、人種差、発現調節機構などが次第に解明されていくものと思われる。また、そのようなトランスポーターについては、評価のための*in vitro*系の構築が進み、医薬品開発の過程で一部のトランスポーターについてHTPに乗せるようになることも容易に予想されます。

一方、薬物代謝については現在、誘導に関連して発現調節の研究が盛んに行われていますが、将来的には非誘導時も含めた発現調節の解明が進み、調節に関わる因子が整理

されることによって、薬物代謝酵素の臓器特異的な発現、発達や加齢にともなう発現量の変化、薬物投与の影響、病態の影響などを理解し予測できるようになると思われます。また、このような研究が進展するのに伴い薬物代謝酵素の存在意義をもう一度問い直すような方向性の研究も進んでいくように思います。

本来、医薬品は 20 世紀以降に合成された生体外物質であり、薬物代謝酵素の本来の存在意義は食品に含まれる化合物やステロイドホルモンなどの生体内物質の代謝に関わることであると思われます。そのように考えた場合、生体内物質の代謝に関わる薬物代謝酵素は比較的厳密な発現調節を受けているのに対し、食品中の化合物の代謝を担うために存在する酵素は必要なときだけ誘導を受け発現量が增大するような調節を受けている可能性があります。

また、ビリルビンなどのように脂溶性が高い生体内物質は肝臓で代謝され胆汁中に排泄されます。その際、肝臓に取り込まれる過程と代謝物が胆汁中に排泄される過程にトランスポーターが関わっており、代謝酵素とトランスポーターが連携して生体内の機能を担っていると考えられます。医薬品はこのような生体内物質の処理機構によって代謝・排泄されているものと考えれば、これからの薬物動態研究は、生体内物質や食品中の化合物の輸送、代謝（合成）、排泄などの過程と薬物動態を総括的に概観し理解しようとする方向性を目指して進んでいくのではないかと考えられます。

#### (イ) 中期的な展望

オーダーメイド医療は将来の薬物療法の姿と考えていますが、その普遍的な実現には現在考えられているよりはずっと時間がかかると考えられます。その理由として、1) 関係する遺伝子と変異の同定に要する費用、時間、手間が膨大であること、2) 原因となる変異が同定されてもそこからの道のりが意外と長く時間とエネルギーがかかること、などがあげられます。たしかに、SNP 解析にかかる費用は次第に低下しており、ゲノムのホールスキャンも可能になりつつあるものの、その費用が数百万円くらいまで低下しないと、少なくとも大学の研究者にはなかなか手が出しにくいと思われます。また、原因遺伝子と変異が同定されても、遺伝子の機能と変異の影響については従来と同じような地道な研究が必要であり、オーダーメイド医療の普遍的な実現は容易ではないと思われます。ただし、遺伝子診断が薬物治療の成否に密接な関連性を有するような医薬品の一群については、先行してオーダーメイド医療化されることは十分に考えられると思えます。

薬物動態で未解決のまま残されている課題の一つに、ヒトの組織、さらには作用部位における薬物の動態に関する知見の少なさがあげられます。これは非侵襲的に組織や標的部位における薬物濃度を測ることができないためであり、このようなことを可能にする技術が開発されれば標的部位における薬物濃度の時間推移に関する知見が集積し、血漿中濃度の推移からは適切に推測できなかった薬効や副作用発現の時間推移をより正確に推定することが可能になってくると考えられます。最近 PET を利用して作用部位における薬物濃度推移をヒトで測定する試みが行われていますが、より簡便な方法が開発されれば、この課題に関する大きな進歩につながる可能性が考えられます。

#### (ウ) 長期的展望

薬物動態研究の進展とともに製剤学の進歩も薬物動態研究の将来に大きな影響を与えると考えられます。現在、医薬品の投与経路としては経口投与が一般的ですが体内に貯留させ一定量の医薬品を経時的に放出し、さらにバイオマーカーの増減を指標に放出量を自動的に調節できるような投与方法が出現すれば薬物動態の役割は現在とはかなり異なったものになると考えられます。