

薬物体内動態を数理モデルにより定量的に予測。試験管データから、個体ごとの薬効の違いや併用薬の可否までがわかる日は近い。

東京大学大学院薬学系研究科

研究室紹介 分子薬物動態学教室

***** 国際薬学連合の権威ある薬科学賞 Hoest-Madsen Medal受賞 *****

2009年は、日本の薬学界にとって画期的な年となった。国際薬学連合(FIP)の薬科学賞である「Hoest-Madsen Medal」(ヘスト・マドセン賞)を東京大学薬学系研究科の杉山雄一教授が受賞したのである。この賞はFIPのサイエンス部門で最も権威のある賞で、2年に1度、世界からたった1名だけに授与される。1955年に本賞が設けられて日本人としては2人目の受賞である。

杉山教授が目指しているのは、「薬物トランスポーター(薬物を種々の細胞に運び入れたり運び出したりするタンパク質)の機能を分子レベルで解明。速度論を基盤に細胞、臓器から個体まで連結した解析を行うことで、医薬品開発の促進と薬物治療の最適化のための方法論を確立する」こと。創薬を効率的に行うための手法の開発である。とりわけ、「医薬品の体内動態」「薬物間相互作用」「遺伝子多型による個体間変動の予測」に関する研究成果が高く評価されている。

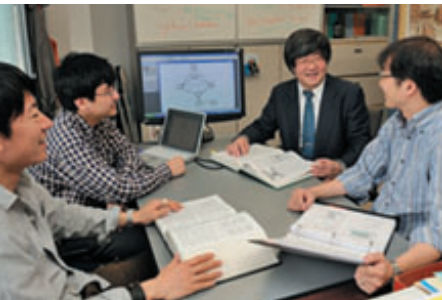
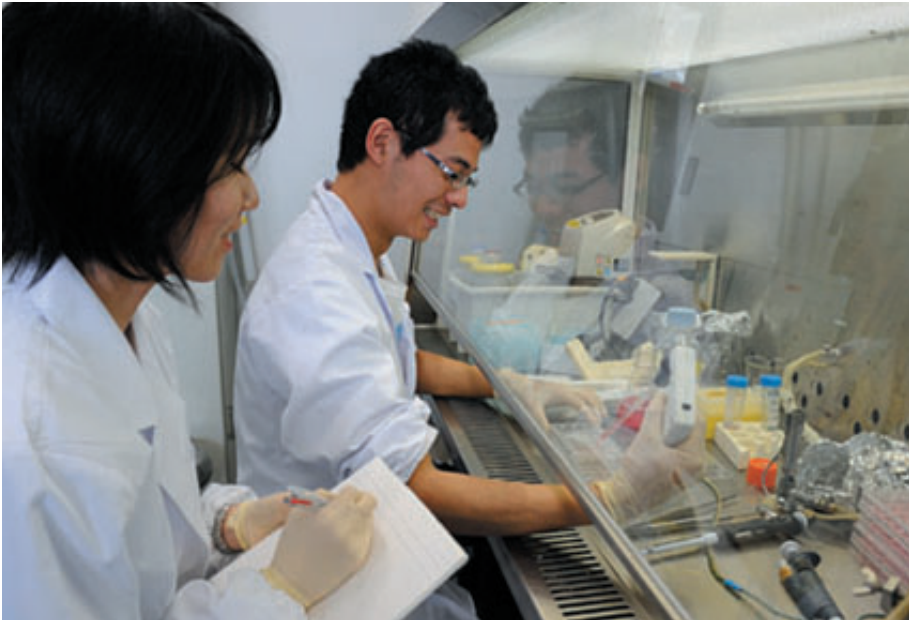
「薬剤師の職能とサイエンスの両立を重視しているFIPの賞ですから、患者さんの治療にかかわっている研究であること。そして、数理モデルを使って定量的に予測するという部分を評価してもらったのではないのでしょうか」と杉山先生は語る。

早速、中心課題としている「薬物体内動態の解析」を中心に紹介してもらおう。

***** ADME特性のよさこそが、 よい医薬品になるための条件 *****

最近の創薬では、薬を効かせるべき相手の分子(タンパク質)に医薬品候補化合物が結合して作用するかどうかをインビトロ(in vitro=試験管内など人工的に構成された条件下)の試験によりスクリーニングして最適な化合物を選別している。「無数の化合物を素早くつくり出すコンビナトリアルケミストリー」という方法論がここ20年で確立したのです。製薬業界ではターゲットとするタンパク質に向けて極めて多くの化合物をつくっています。さらに、ハイスループットスクリーニングという素早くインビトロで薬効をスクリーニングする方法論もあります」

ところが、こうして化合物をつくり出し、10年



間も掛けて検証してきても、医薬品になり得ないという事例が数多く生じてきたのである。なぜだろうか？

「ADME特性(アドメ=吸収・分布・代謝・排泄)の良くないものばかりできてしまったからです」と杉山教授。

医薬品が効果を発揮するには、抗がん剤ならがん細胞に、アルツハイマーの薬なら脳に到達するのが最低条件である。ところが、インビトロではよくても、インビボ(in vivo=体内など)では、分子が大きかったり溶解性が悪かったりして、吸収されなかったり、代謝が速すぎたりして、投与された薬物が対象の受容体の存在する組織に到達できず、従って薬効を発現できないケースがあるのである。

「多くの医薬品は経口で投与されます。吸収される際に最初に肝臓で著しい代謝を受けて、循環血まで到達しないことがあります。そこで、



薬学博士 杉山雄一 教授

肝臓で大きな代謝を受けずにターゲットにきちんと到達する。消化管の吸収もいい、きちんと排泄されるというADME特性のいい化合物を、早い段階から選ばないとならないのです」

***** インビトロのデータを 数理モデルを使って解析する *****

こうした特性を医薬品の探索・開発段階で考慮しても、医薬品として市場にでてからドロップアップしていく化合物もある。そこで問題になるのが、「薬物間相互作用」であり、「遺伝子多型による個人間変動」である。

「医薬品は単独で使用するわけではありませんから、併用薬品が投与されることにより副作用が起こっては困るのです。また、人により医薬品に対する感受性に違いがあります。それは各人の遺伝子が均一でないためで、同じ量の医薬品を投与しても



血中濃度が20倍も30倍も違うことがあります」

実際に、日本で開発されたII型糖尿病に効く画期的と言われた医薬品が、ごく少ない確率ではあるが重篤な肝臓毒性を起こすケースがあったことから、市場から姿を消している。

そこで、杉山研究室では、「15年近くにわたって遺伝子多型の個人間変動や薬物間相互作用による反応性の違いや副作用の違いの研究を積み重ねてきました」という。さらに、「ここ5年間はトランスポーターにおける遺伝子多型の個人間変動やトランスポーターの関与する薬物間相互作用の程度を予測する技術を開発してきたのです」と強調する。

特徴は、試験管の中で得られたデータを基にして、数理モデルを活用することで臨床において起こり得ることを予測していくことである。

「30年前には多くの研究者から、試験管の中のデータから人の中の定量的な予測ができるはず



はない、と批判されたものです。しかし、きちんとしたモデルを使い、試験管内のデータをきちんと取ればうまくいくはずだと考え、実例を数多く示してきました。数多くの動物実験により、試験管から動物体内の個体レベルの変化が正しく予測できているかどうかは容易に実証できるのです」

数理モデルゆえに実証し得ない仮説もある。もしその仮説が違っていれば、インビトロのデータから予測した結果とインビボのデータとは合わなくなってしまう。

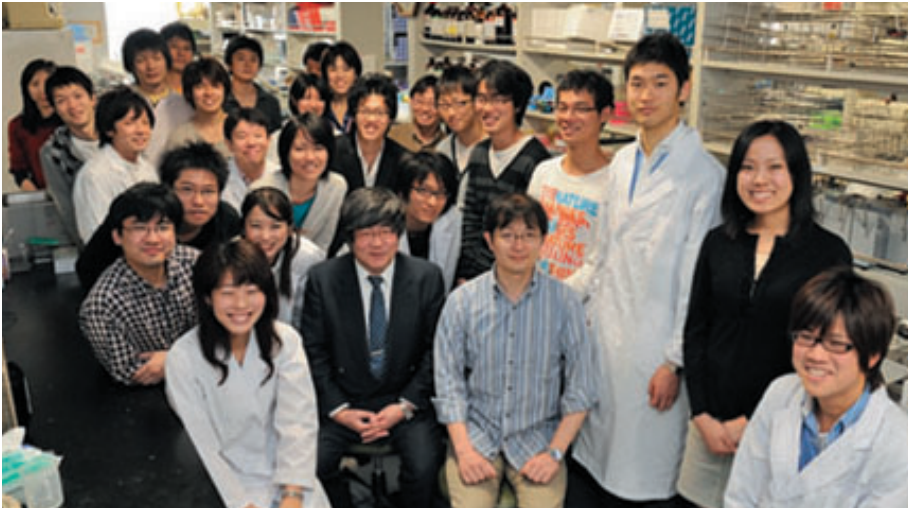
「どこを補えば、インビトロからインビボへの予測性がよくなるか。これが最大の関心事です。動物実験を通じて、問題点は見えてきています」

現段階の数理モデルでも、優れた医薬品開発のために、数十万個の候補化合物を10個程度に絞り込むうえでは効果を発揮している。ただし、その中での有望性のランク付けには、モデル解析だけでは難しいようである。

***** マイクロドージングと インビトロ・インビボ技術の融合 *****

「昨年10月に経済産業省のNEDOプロジェクトに私の研究提案が採択されました。それは、マイクロドージング、PETイメージング、インビトロ・インビボ補外(VIVE)の3つをキーコンセプトとして『マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的な創薬技術の開発』で、プロジェクトリーダーとして3年がかりで開発を進めていきます」

すべての動物実験を行った後のフェーズ1では、健康人の臨床試験を行う。そのうち医薬品と



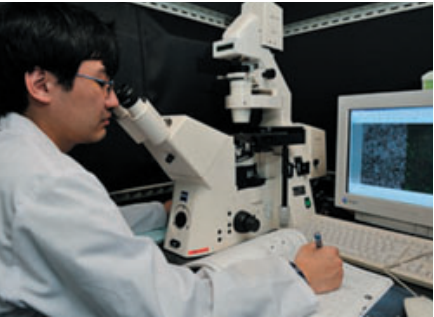
して市場に出せるようになるものは、10%以下と確率が低い。その原因は、体内動態、とりわけ組織への移行性に問題があることが多い。そこで注目されるのが、マイクロドージングである。これは予想薬効量の1/100以下というごく微量の化合物を健康者に投与して、人間にとって最適な薬物動態を示す候補化合物を効率的に選ぶもの。また、がん検査などで知られているPETイメージングにより、アイソトープを使って標識化合物が体内のどこにあるかが簡単にわかる。

「マイクロドージングやPETイメージングにより薬物動態特性のいい化合物を選ぶわけです。これまで蓄積してきたインビトロ・インビボ補外の技術を活用すれば、マイクロドーズの結果を基に、複数の候補化合物の中からどの化合物を医薬品として開発していけばいいのか、治療薬物量をどの程度にすればいいのか、また、推測通りに薬物が効果があるのかも予測できます。この3年間にわたるプロジェクトで、人の組織内の薬物濃度推移まで測れるようになるのです。私が長い間かけて積み上げてきたサイエンスが、いよいよヒトで実証できる時がきました。近い将来には、吸収・分布・代謝・排泄実験などの試験管内データをコンピュータに入力すれば、『こういう遺伝子特性を持った人に投与すると、どういう血中濃度と組織中濃度が得られて、この薬



剤と併用するとう変わる」といったところまで、描き出せるようになるでしょう」

これがバーチャルクリニカルトライアル。1万人のクリニカルなトライアルには莫大な費用が掛るが、コンピュータを用いてバーチャルで言えばコストを掛けずに1万人の患者さんのデータをコンピュータ上で簡単に予想できるようになるのである。



***** 薬学サイエンスの能力 +議論ができる英語力を育む *****

薬学研究科長・薬学部部長でもある杉山教授に若者に期待するものを聞いてみよう。

「国外の製薬企業における薬物動態学の研究者のほとんどはPh.D(博士号)保有者です。東大は修士90%、博士50~60%の進学率ですが、博士課程進学を80%以上にしたいと思っています。6年制の薬学部生も、医師と対等に議論ができる薬剤師を目指して、博士課程まで行ってほしいですね。医薬品業界も、グローバルに活躍する時代ですから、英語が自在に扱えるようになることが必須です。そこで、20年以上前

から私のゼミでは、英語で議論しています。また、毎年10数名の海外からの研究者が研究室を来訪しますが、彼らとも大学院生が議論をする機会を設けています。『薬学サイエンスの能力+議論ができる英語力』をぜひ身につけていただきたい」

