

臨床薬学教育

准教授：米澤 淳



研究概要

これまでに多くの医薬品が開発され、薬物治療の発展に大きく貢献してきました。他方で、日本の医療は、高齢化、医療費の高騰、疾患や医薬品の複雑化、難病・希少疾患の増加など様々な課題を抱えています。近年、遺伝子情報、生活環境やライフスタイルにおける個々人の違いを考慮して疾病予防や治療を行う“Precision Medicine”が注目されています。臨床薬学教育分野では、実臨床の薬物治療で発見される課題を解決するための科学的基盤を構築するリバース・トランスレーショナルリサーチと、基礎的研究成果に基づいて新しい薬物治療を開発するトランスレーショナルリサーチを推進し、それぞれの患者に最適な医療を実現する個別化治療の開発を目指しています（図1）。以下に、当分野で展開している研究テーマについて概説します。

1) 抗体医薬の個別化療法を目指した臨床薬理学的研究

薬物治療における抗体医薬の重要性が近年に高まっています。他方、抗体医薬は50種類程度しか承認・販売されていないにもかかわらず、2014年医薬品売上高TOP10の半数を占めるなど、医療経済学的な点が社会問題となっています。すなわち、臨床効果を予測するバイオマーカーを開発し、個別化医療を実現することが急務となっています。

我々は、TOF-MSを用いた抗体医薬の構造解析法を確立するとともに、Flow Cytometryや次世代Flow CytometryであるCyTOFを用いた免疫細胞活性化マーカーの革新的評価手技を用いて、薬物動態（PK）および薬力学（PD）解析による個別化療法の開発を行っています（図2）。細胞や動物実験だけでなく、京都大学医学部附属病院の診療科との共同研究より臨床研究も鋭意進めています。さらに、抗体医薬の効果を増強する医薬品を探索するにドラッグ・リポジショニングにもチャレンジしています。本研究成果は、抗体医薬の適正使用に繋がるとともに、医療費抑制やバイオ後続品等の抗体医薬の開発促進にも貢献するものと考えています。

2) トランスポーターを対象とした薬物動態学および薬理学研究

2-1) 薬物の副作用発現に関わる腎有機カチオントランスポーターの関与

薬物の副作用は薬力学的な要因だけでなく、薬物動態学的要因にも起因します。我々は腎臓の有機カチオントランスポーターOCT2（取込型）とMATE（排出型）に着目して研究を行ってきました。その成果として、MATEファミリーに属するヒト腎特異的トランスポーターMATE2-Kの同定に成功しました。また、シスプラチンの腎特異的毒性発現やメトホルミンによる乳酸アシドーシス誘発に、OCTの発現分布と基質認識特性、ならび

にMATEの機能変化が重要な因子となることを明示してきました。これらトランスポーターが寄与する副作用発現のメカニズム解明は、様々な病態の患者における薬剤選択に有用な情報になるとともに、創薬における副作用回避法の立案にも繋がると考えています。

2-2) 新規リボフラビントランスポーターRFVTの同定と希少疾患BVVLSの病態解明

我々は哺乳類で初めてのリボフラビントランスポーターRFVT1（旧名称RFT1）およびRFVT2（旧名称RFT3）の同定に成功してきました。また、海外との共同研究により本遺伝子欠損により、希少疾患であるBrown-Vialetto-Van Laere syndrome (BVVLS)を発症することを見出しました。BVVLSは筋緊張低下や呼吸不全を引き起こす疾患であるが、そのメカニズムの詳細は不明でした。症例で見つかった遺伝子変異の機能解析や動物実験を実施することで、RFVT2欠損では血中リボフラビン濃度が不変、RFVT3欠損ではリボフラビン濃度低下を来し、重症度の異なるBVVLSの病態を呈することを明らかにしました。この研究成果に基づき、それぞれの遺伝子疾患がBVVLS2 (OMIM# 614707)、BVVLS1 (OMIM# 211530)として、ヒトの遺伝性疾患データベースOMIMに登録されました。現在、ノックアウトマウスを作製してBVVLSの病態解明と治療法の開発を進めています。

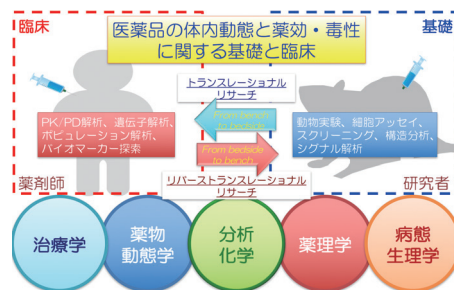


図1 医薬品の体内動態と薬効・毒性に関する基礎と臨床

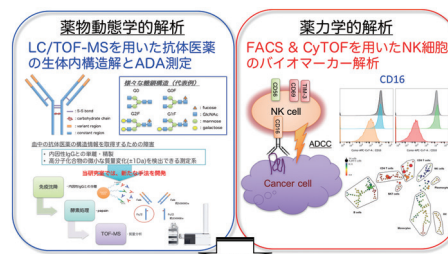


図2 個別化療法を目指した抗体医薬の臨床薬理学的研究

主要論文

- Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K, Yao Y, Sugano K, Nakagawa S, Imai S, Omura T, Nakagawa T, Yano I, Masuda S, Inui K, Matsubara K. Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep* 6:27557, 2016
- Yonezawa A, Duft S, Chester C, Kim J, Kohrt HE. Boosting Cancer Immunotherapy with Anti-CD137 Antibody Therapy. *Clin Cancer Res* 21:3113-3120, 2015
- Yoshimura K, Yano I, Kawanishi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in Nagase albuminemic rats: Evaluation of protein binding effects using the modeling and simulation approach. *Drug Metab Pharmacokin* 30:441-448, 2015