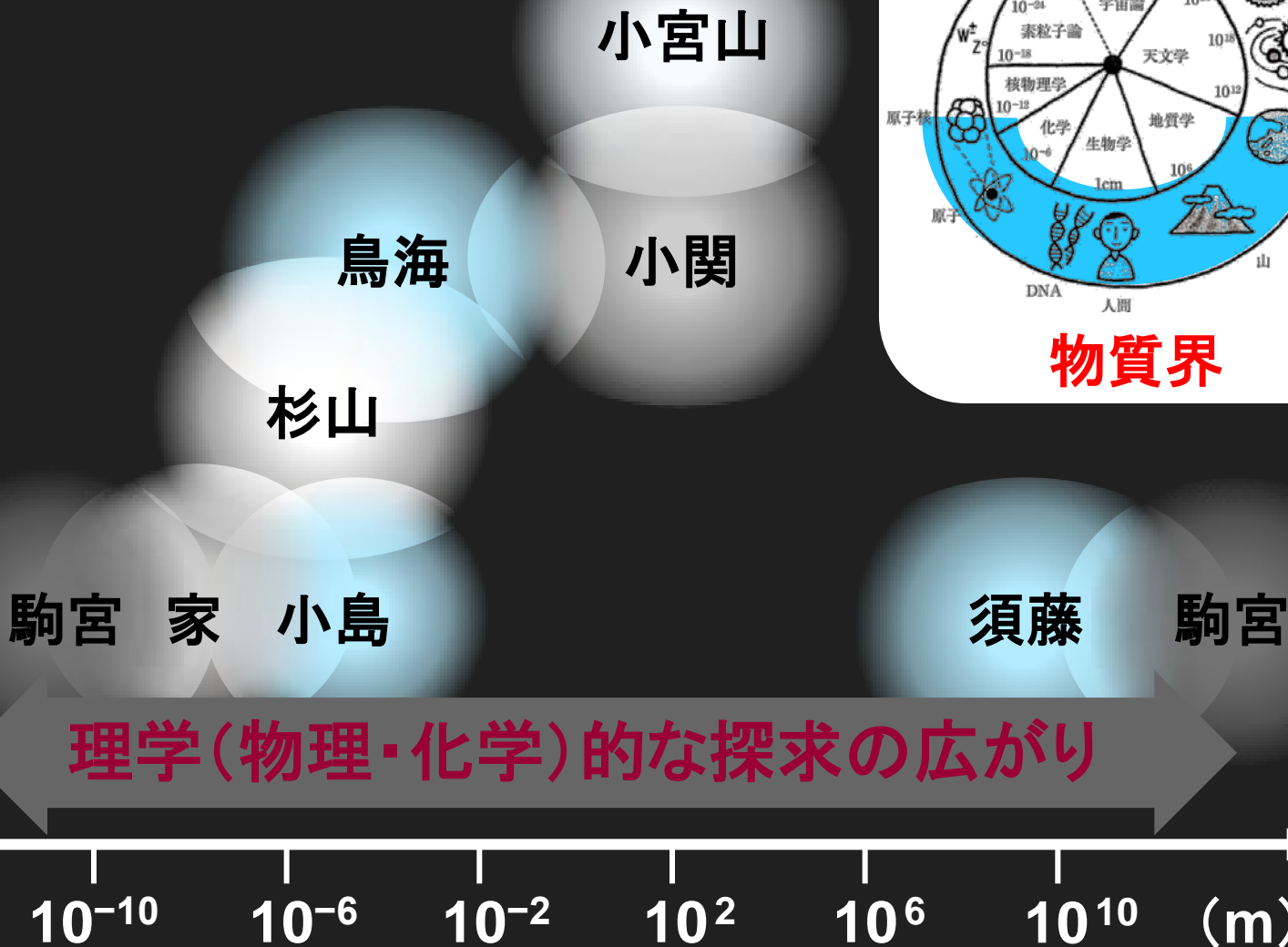


物質界を把握する2つの軸

人間・社会との関わり

統合性・応用の広がり



望ましい性質を持つ物質の探索と創成 —創薬科学の分野から—

薬はどのように効くのか？
薬のトランスポーター
薬とヒトの相性

杉山雄一

東京大学大学院薬学系研究科 教授

東京大学 学術俯瞰講義

駒場キャンパス 18号館ホール

「†:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」

薬の感受性の個人差はどうして起きるの？

* 遺伝的要因

* 生理学的要因

(年齢、性、肥満、肝機能、腎機能)

* 環境要因

(喫煙、飲酒、仕事環境、気候、ストレス、
食べ物、飲み合わせの薬 etc.)

薬効別治療効果の得られない割合

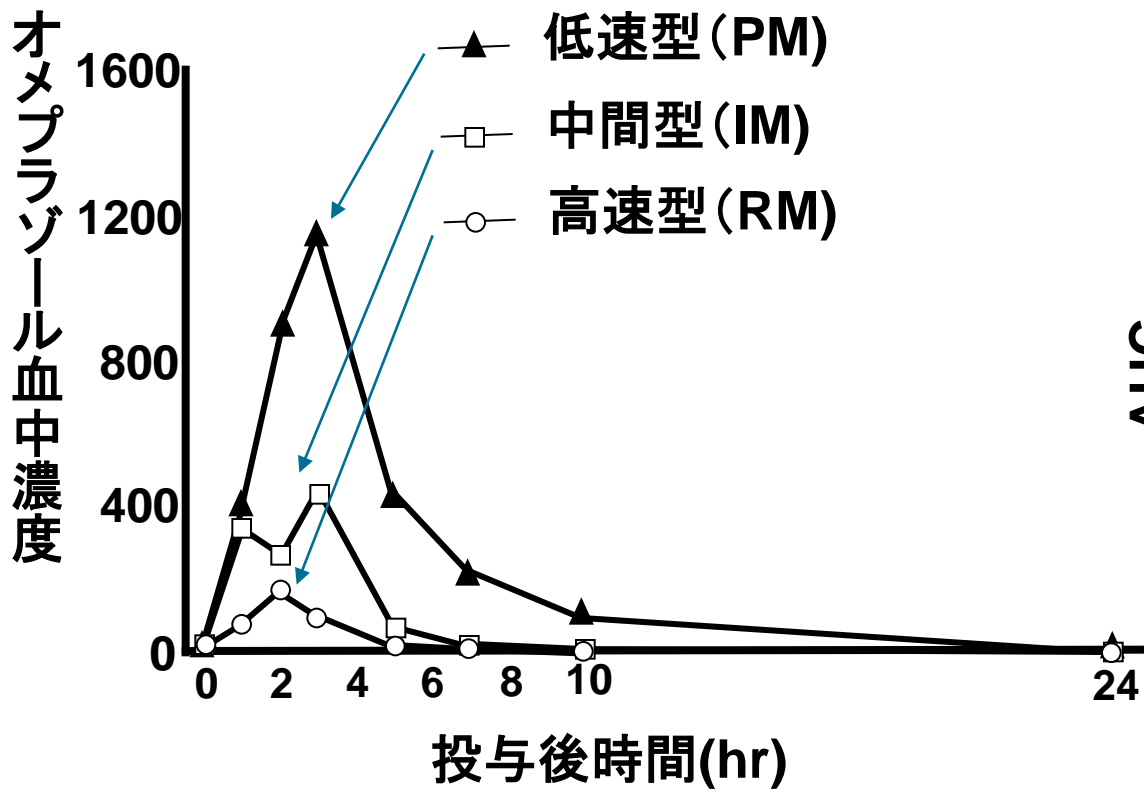
薬物群	治療効果が得られない割合 (%)
β ブロッカー (降圧剤)	15—35 %
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (降圧剤)	14—37 %
アンジオテンシン II 受容体阻害剤 (降圧剤)	12—29 %
HMG CoA 還元酵素阻害剤 (高脂血症治療薬)	11—33 %
5HT1 (喘息治療薬)	20—45 %
α -インターフェロン (C 型肝炎治療薬)	30—70 %
抗がん剤	20—80 %

† HSレポートNo.37(2002年4月)

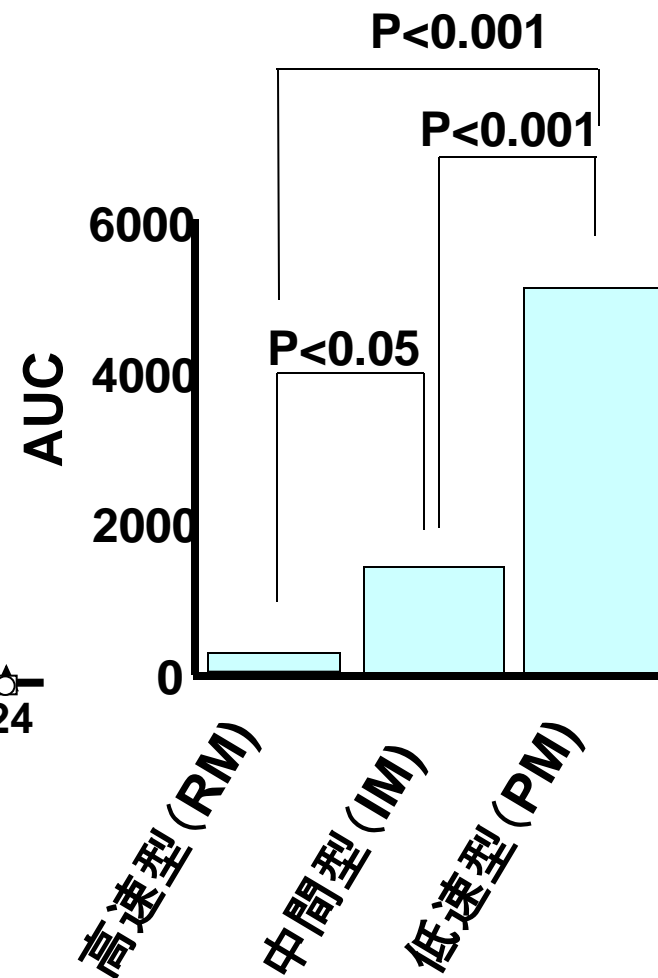
CYP2C19の遺伝子型とオメプラゾール血中濃度

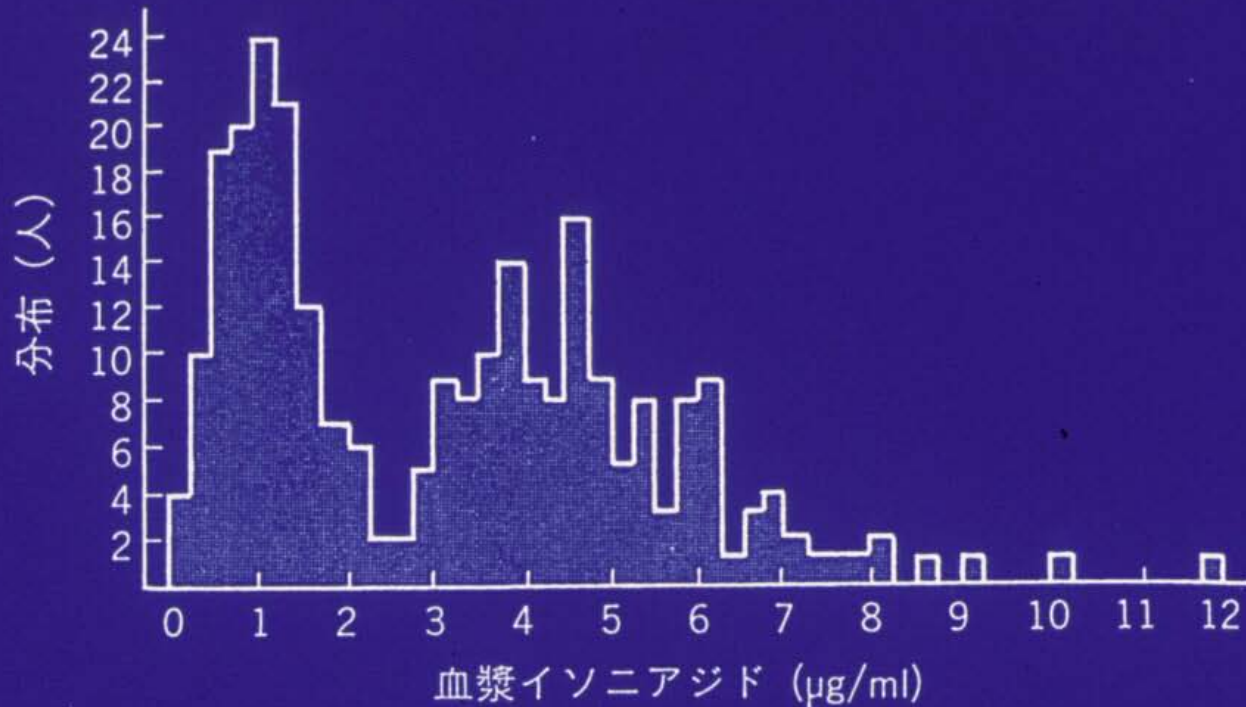
オメプラゾール 20mg投与

(ng/ml)



AUCの比較

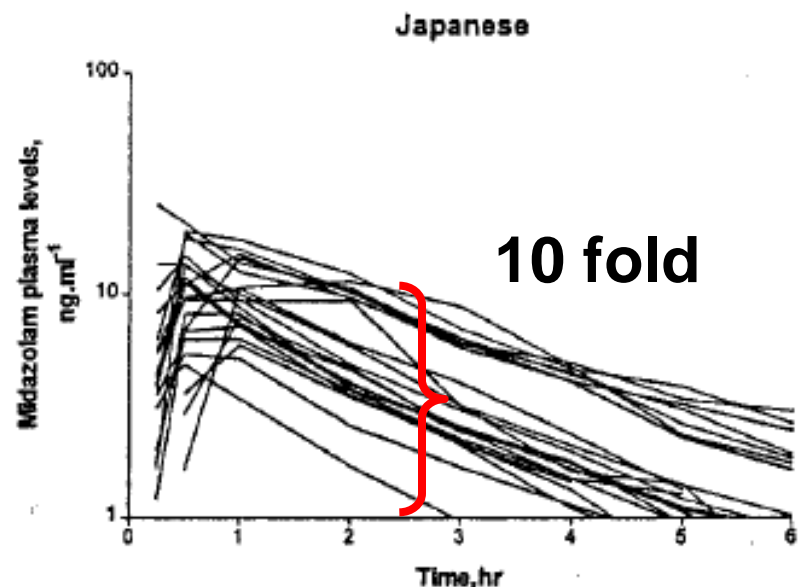
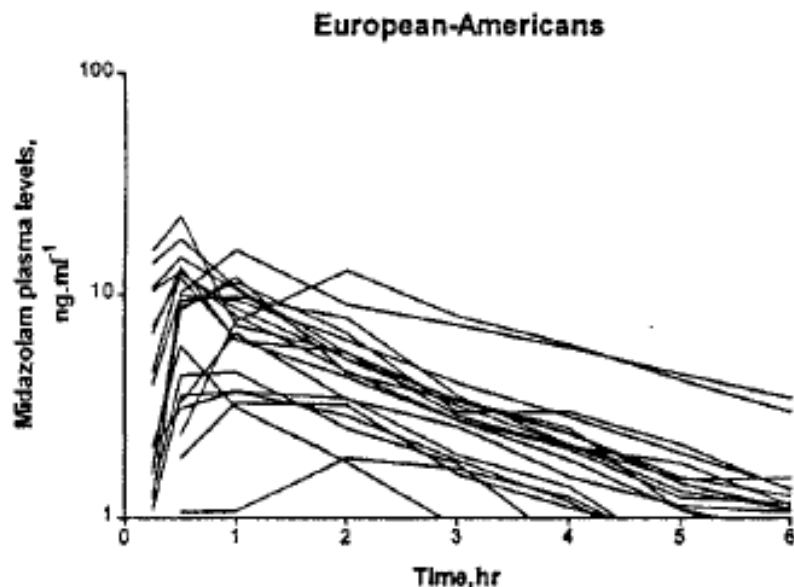




53 家系 267 人の白人についての血中 INH 濃度の
二峰性分布のヒストグラム

† (加藤隆一 臨床薬物動態学、南江堂、1998)

ミダゾラム 2mg 経口投与時の血漿中濃度推移



Clin Pharmacol Ther. 69, 333, 2001

明確な遺伝多形の認められていないCYP3A4の基質
においても約10倍の個体差が認められる

TDM(Therapeutic Drug Monitoring)

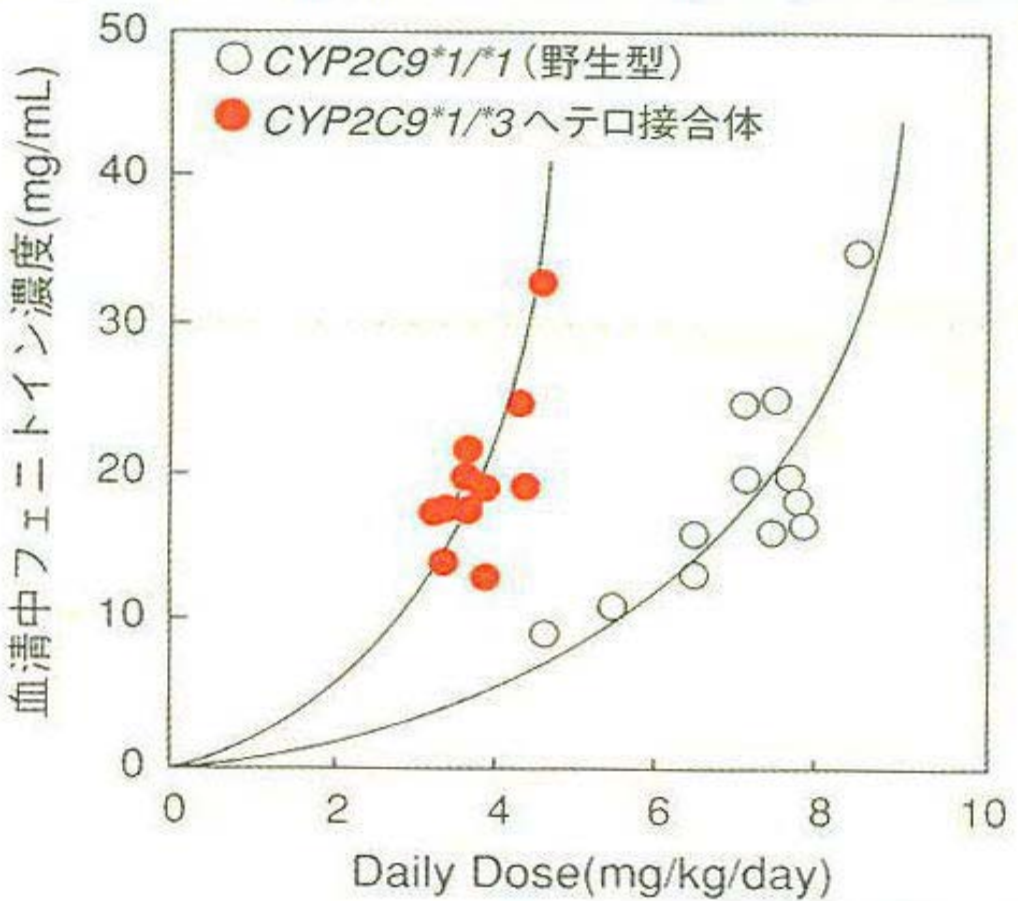
とは？

治療的薬物血中濃度モニタリング

個々の患者の薬物血中濃度を測定し、望ましい有効血中濃度域<治療域>に収まるように用量を個別化する方法論。

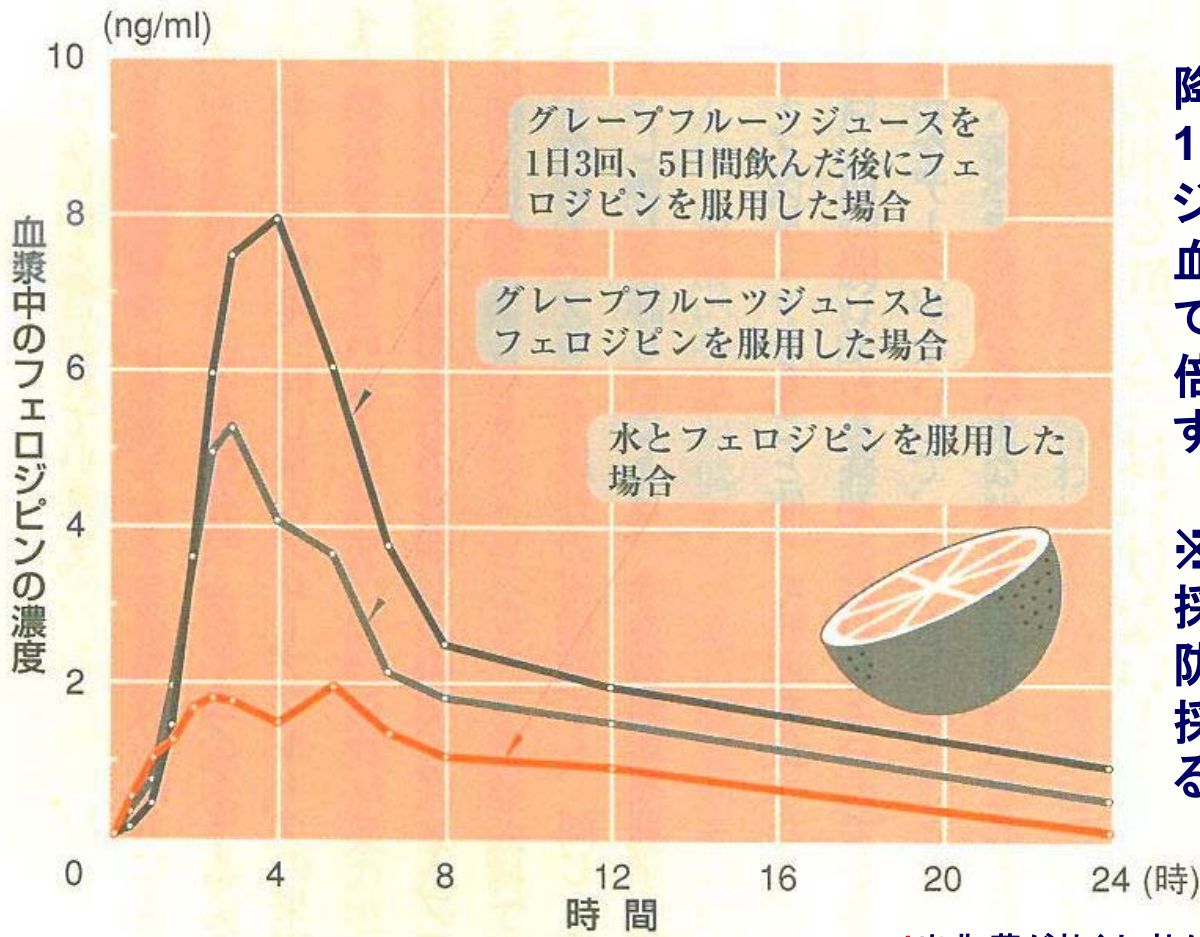
「さじ加減」の難しい薬物に対して活用される。

フェニトイン血中濃度と遺伝子多型の関係



※出典「薬に弱いヒト」と「困ったクスリ」たち, 東 純一, じほう, 2001年

グレープフルーツジュースと降圧薬で 血圧が下がりすぎる！ (降圧薬がフェロジピン10mgの例)



降圧薬のフェロジピン錠10mgとグレープフルーツジュースを飲んだ場合、血漿中の薬の濃度が水で飲んだ時に比べて2~5倍高くなり、血圧が下がりすぎてしまう。

※血漿とは、循環血液を採血する際に血漿凝固を防ぐ薬品を添加してから採血し、その後得られる液体成分のことをいう。

※出典 薬が効く人 効かない人, 高田寛治, ホーム社, 2000年

喫煙による薬の臨床効果および副作用の発現の変化

薬	作用の減少	発現頻度 (%)		
		NS	light S	heavy S
プロポキシフェン	鎮痛効果	10.1	15.0	20.3
クロルプロマジン	眠気	16	11	3
ジアゼパム	中枢抑制	7.9	7.7	2.8
クロルジアゼポキシド	中枢抑制	9.7	6.1	3.5
フェノバルビタール	抗てんかん	9.3	5.9	4.8
テオフィリン	有害反応	12.9	10.8	7.0

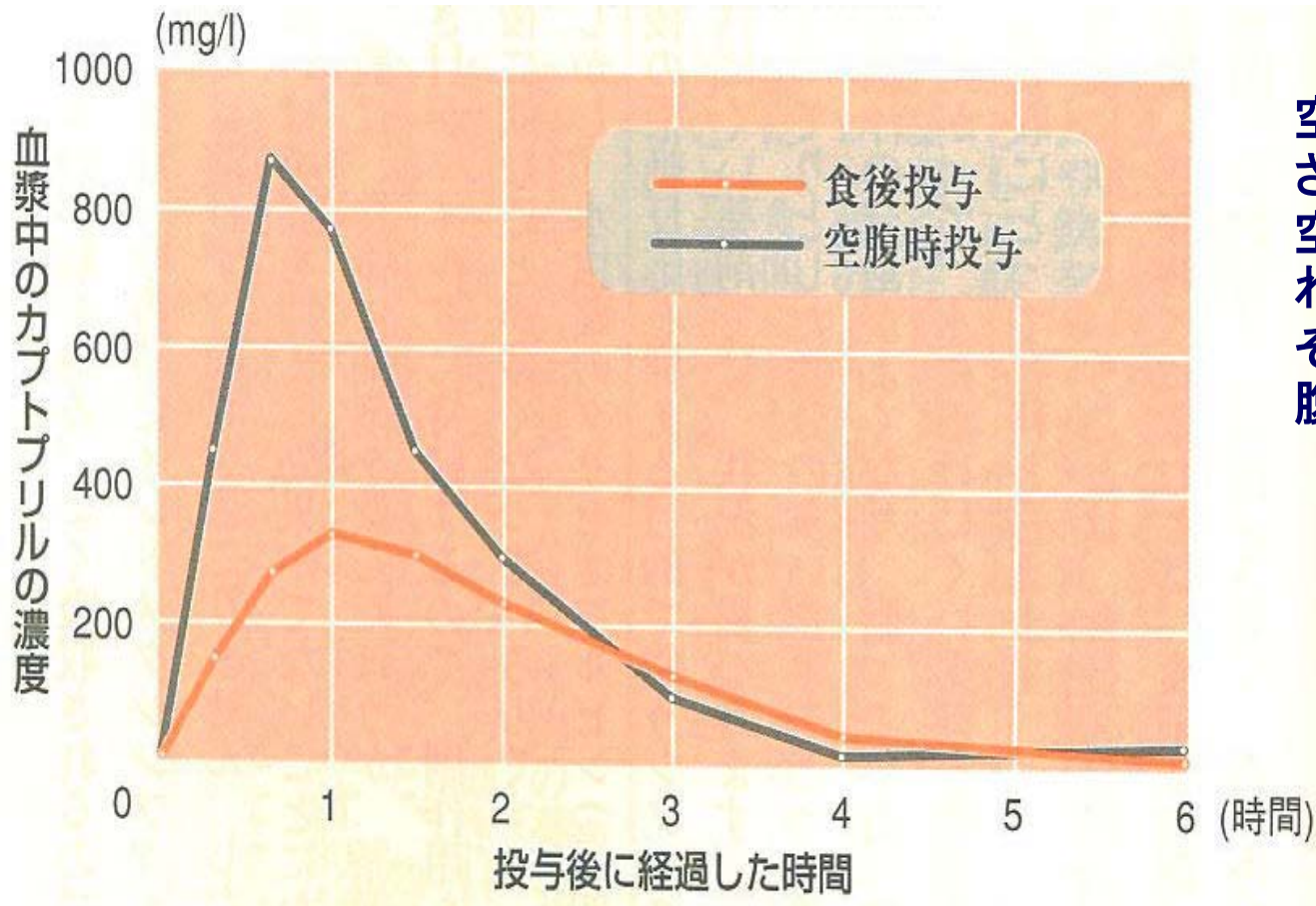
*(加藤隆一 臨床薬物動態学、南江堂、1998)

50歳、男性、自営業。

喘息でテオフィリンを常用していた。20歳頃より喫煙を始め、最近まで1日平均40本以上吸っていた。期するところがあり禁煙したところ、頭痛、食欲不振、動悸を感じるようになった

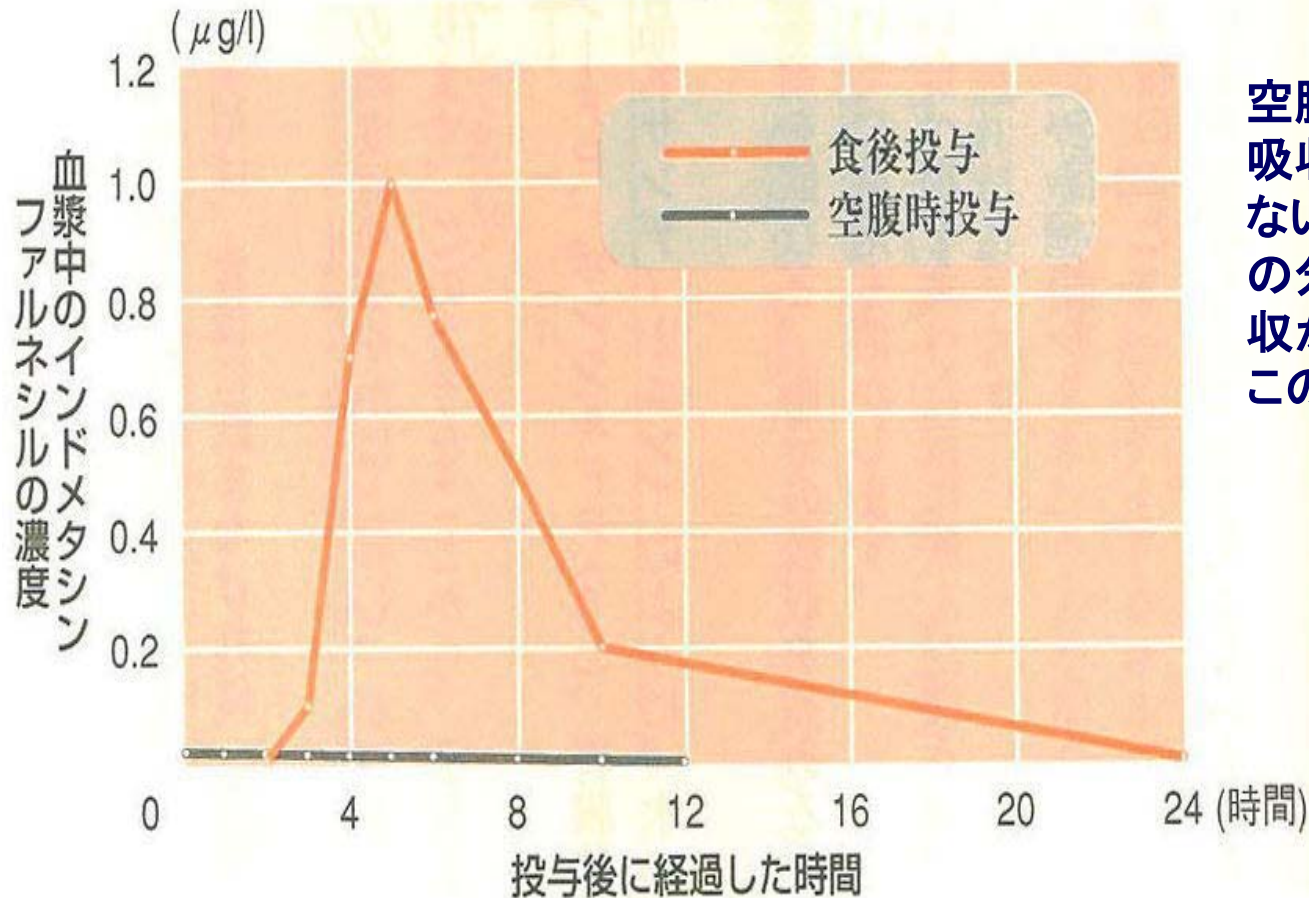
澤田康文先生より資料ご提供

空腹時に飲む薬剤の特徴



空腹時に飲むと薬が吸収されやすく、食後に飲むと空腹時よりも薬が吸収されにくい。
そのため、この薬剤は空腹時に飲む。

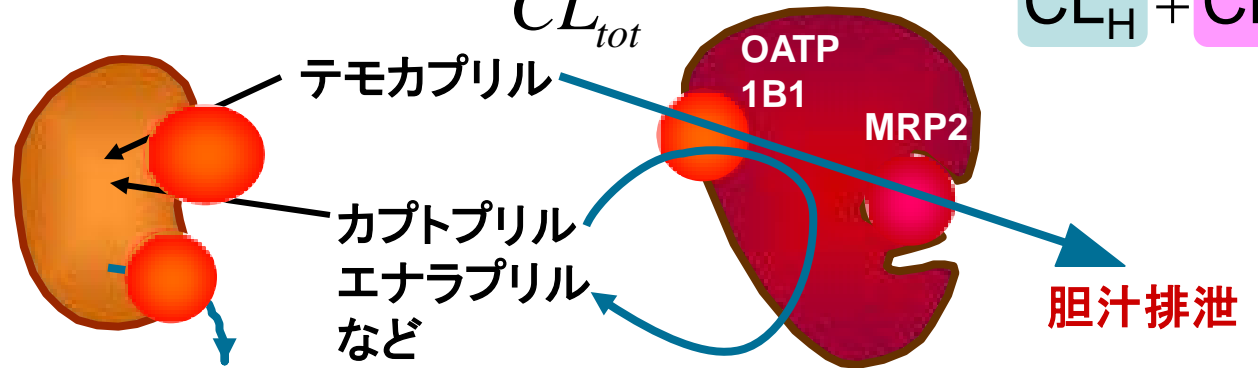
食後に飲む薬剤の特徴



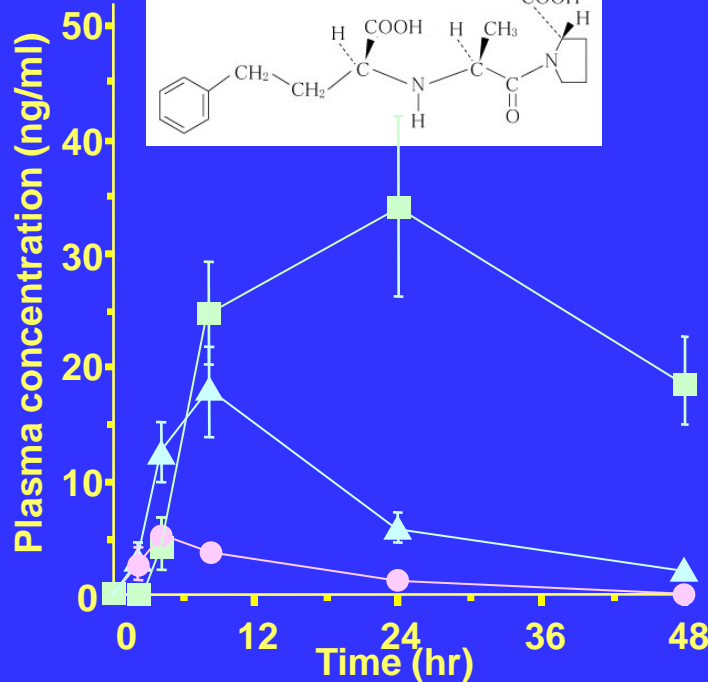
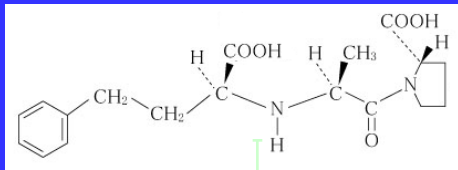
空腹時に飲むとほとんど吸収されないので効果がない。食後に飲むと胆汁の分泌が上がり、薬の吸収がよくなる。すなわち、この薬剤は食後に飲む。

$$= \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL_R} \left\downarrow \right.$$

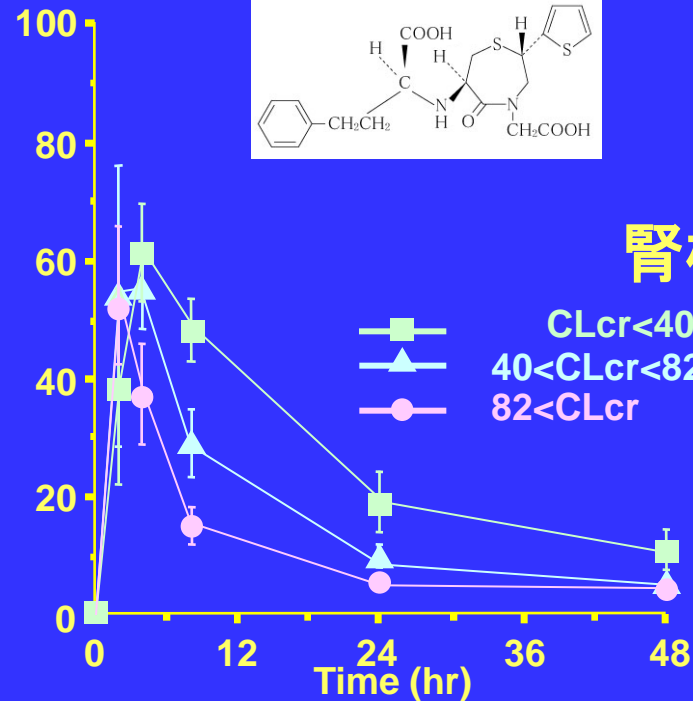
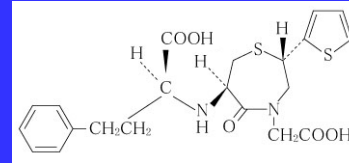
$$\leftarrow AUC_{oral} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL_{tot}} \rightarrow = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL_H + CL_R} \left\downarrow \right.$$



エナラプリル (腎排泄型)



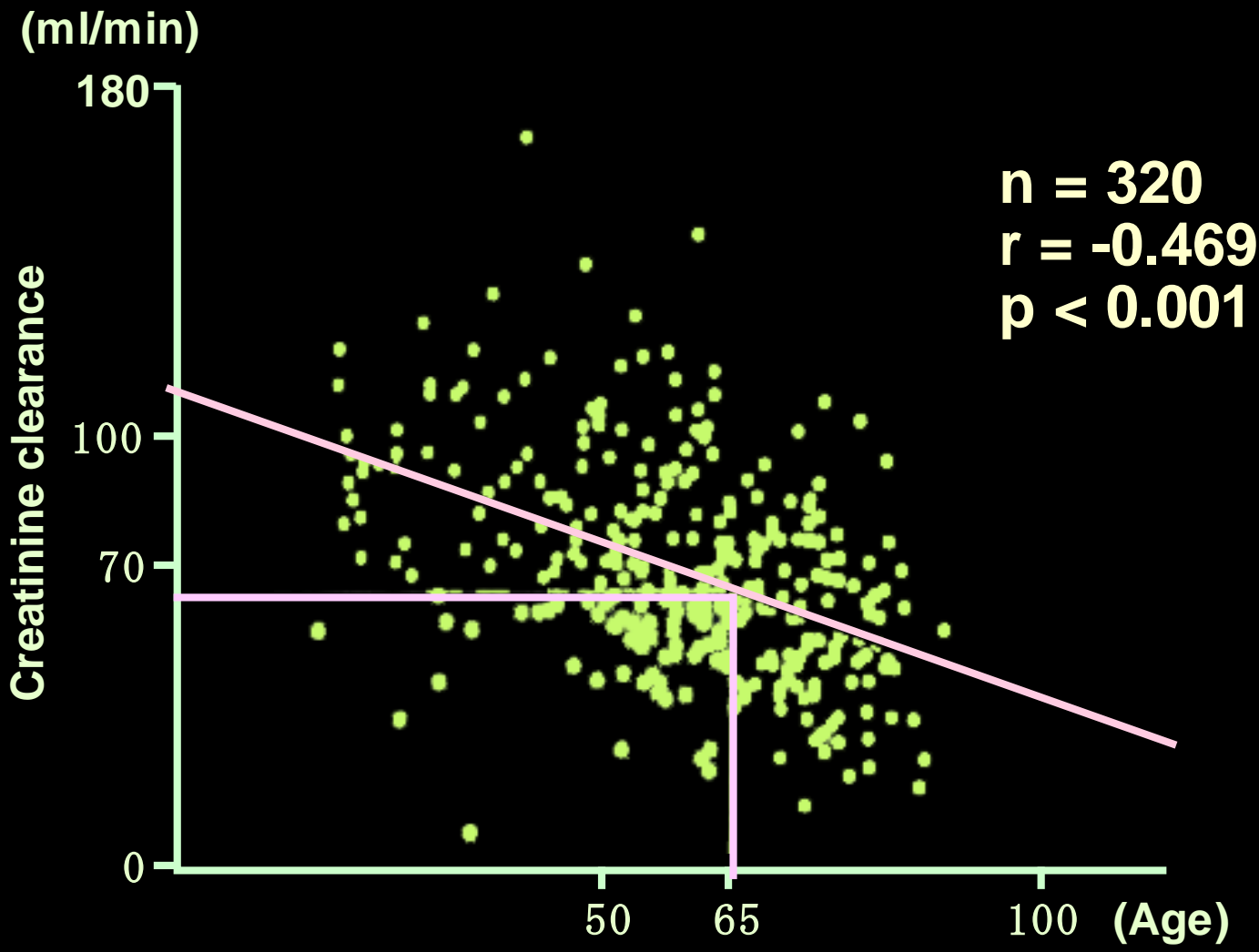
テモカプリル (肝・腎排泄型)



腎機能

- CLcr < 40 低
- ▲ 40 < CLcr < 82 ↓
- 82 < CLcr 高

†アンジオテンシン変換酵素阻害剤の血中濃度と腎機能との関係,
東京大学総合研究会編集, 相性 (東京大学公開講座 ; 72), 東京大学出版会, 2001



Relationship between Aging and Renal function (Japanese)

東京大学総合研究会編集, 相性 (東京大学公開講座 ; 72), 東京大学出版会, 2001, P115 図8

まとめ

- 1) 薬物代謝酵素、輸送担体能力の能力を支配する要因は以下のように分類できる。
 - (a) 遺伝的要因
 - (b) 生理学的要因 (年齢、肥満、肝・腎機能など)
 - (c) 環境要因 (喫煙、飲酒、食べ物など)
- 2) 肝臓の代謝能力、腎臓での排泄能力の低い人においては、血中濃度、受容体近辺の濃度が高くなり、薬効・副作用も大きくなることもあり注意する必要がある。

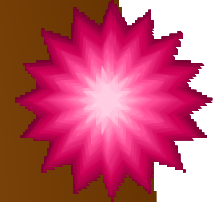
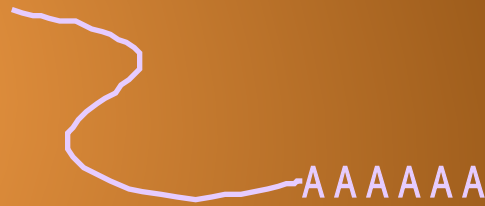
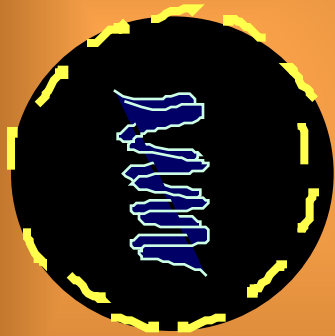
細胞

核 : 0.01 mm

染色体: 46個

DNA: 人間が持っている四六個の染色体の上に
乗っているDNAを全部つなぎ合わせると、
一個の細胞で二メートルもの長さになる
幅は髪の毛の四万分の一くらいのサイズである

相似形を保ちながらもしカセットテープのテープにしたとして、二メートルの長さがどれだけの長さになるかということ、三〇〇〇キロメートルという莫大な長さになる。テープならば読み取りに2年かかる。遺伝子から蛋白質が読み取れるということはちょうどテープを再生しているのと同じである。



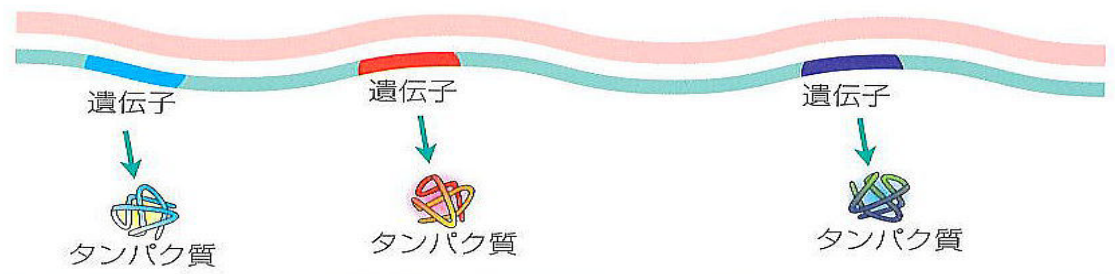
遺伝子

mRNA

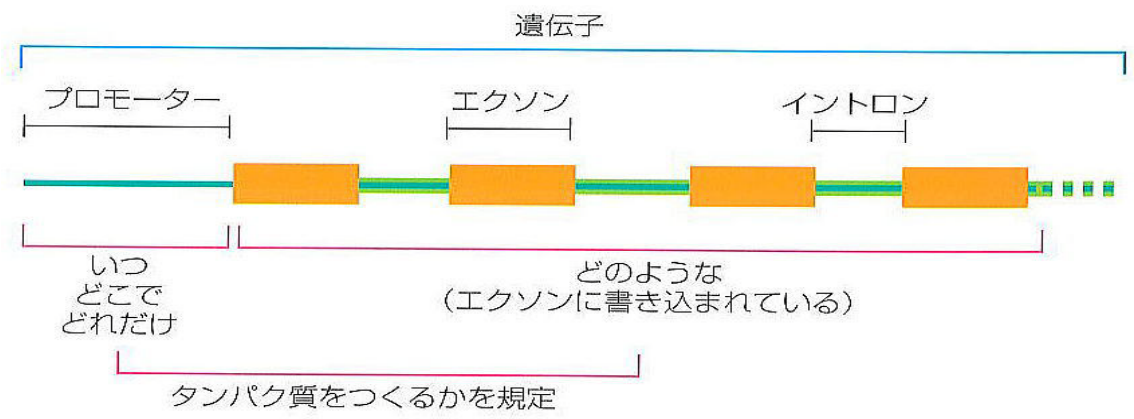
蛋白質

セントラルドグマ

遺伝子とは



遺伝子 = { いつ (When)
どこで (Where)
どれだけ (How much) } どんな性質のタンパク質をつくるのかの情報



※出典 先端のゲノム医学を知る, 中村祐輔, 羊土社, 2002年

SNP (Single nucleotide polymorphism)

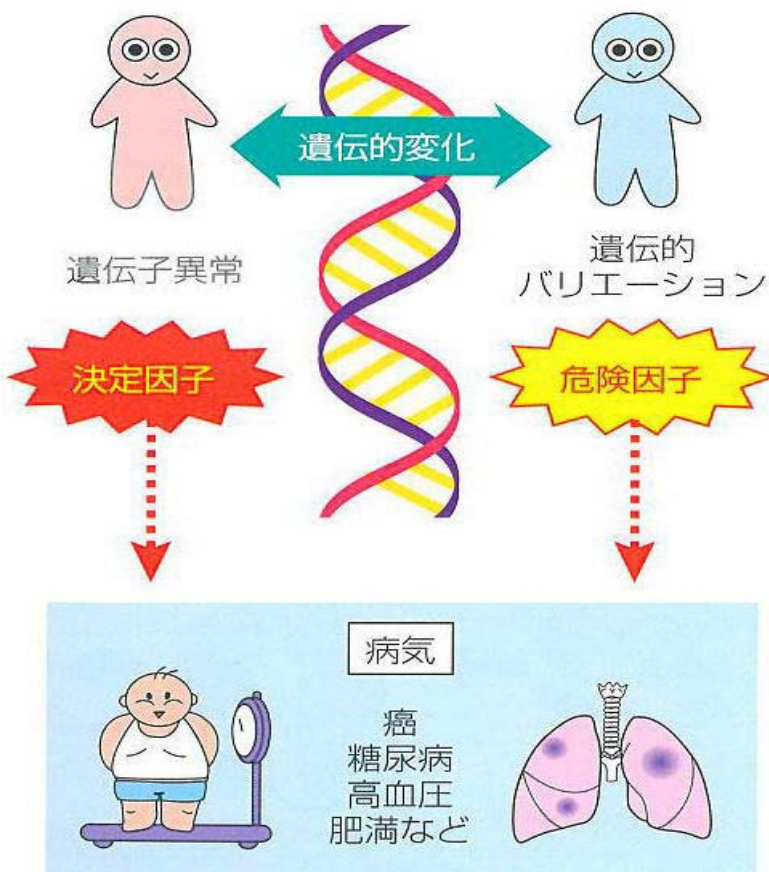
数百—1000塩基対に1か所程度の割合で存在
ヒトゲノム中には、300万—1000万のSNPが存在

40歳、主婦。

海外旅行中の機内で、主人の常備薬ベンゾジゼピン系
抗不安薬 ジアゼパムを1錠服薬したところ、ふらふらに
なり機内食もとれなかった。

澤田康文先生より資料ご提供

病気になりやすさ



#出典 先端のゲノム医学を知る, 中村祐輔, 羊土社, 2002年

隣の爺さんはよー、
100まで煙草吸ってたけどよー



テーラーメイド医療

単一遺伝子疾患

一つの遺伝子の変異

例

筋ジストロフィー
家族性アルツハイマー病
のう胞性繊維症
ゴーシェ病
ADA欠損症

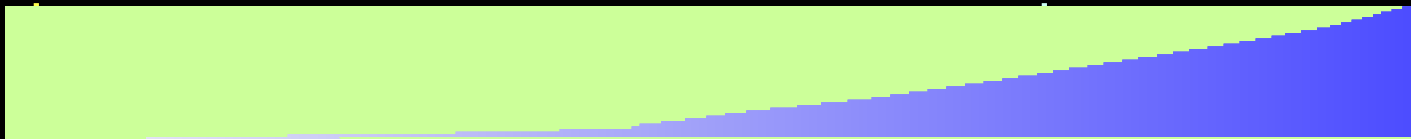
多因子遺伝子疾患

複数の遺伝子の変異
+
環境因子

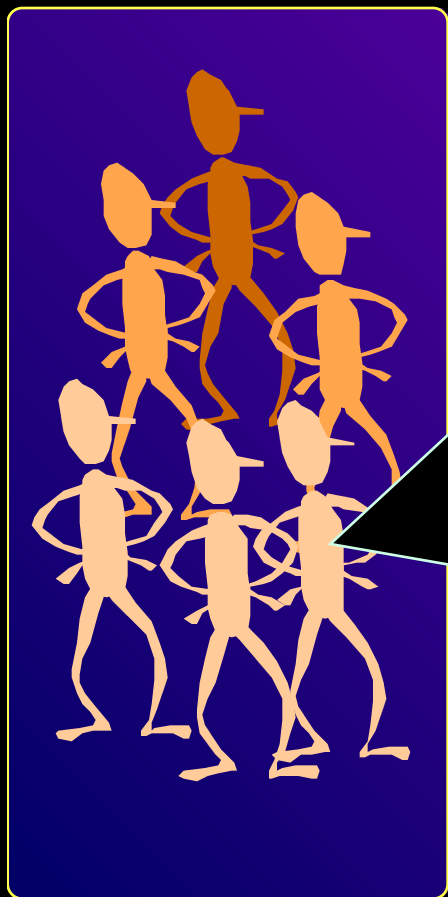
高血圧
糖尿病
高脂血症
虚血性心疾患

遺伝因子

環境因子

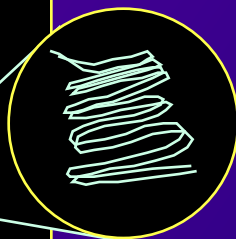


個人



患者

遺伝子診断
(ゲノム解析)



ゲノム



疾病の細分化(疾病遺伝子)

薬の効き方の個別化

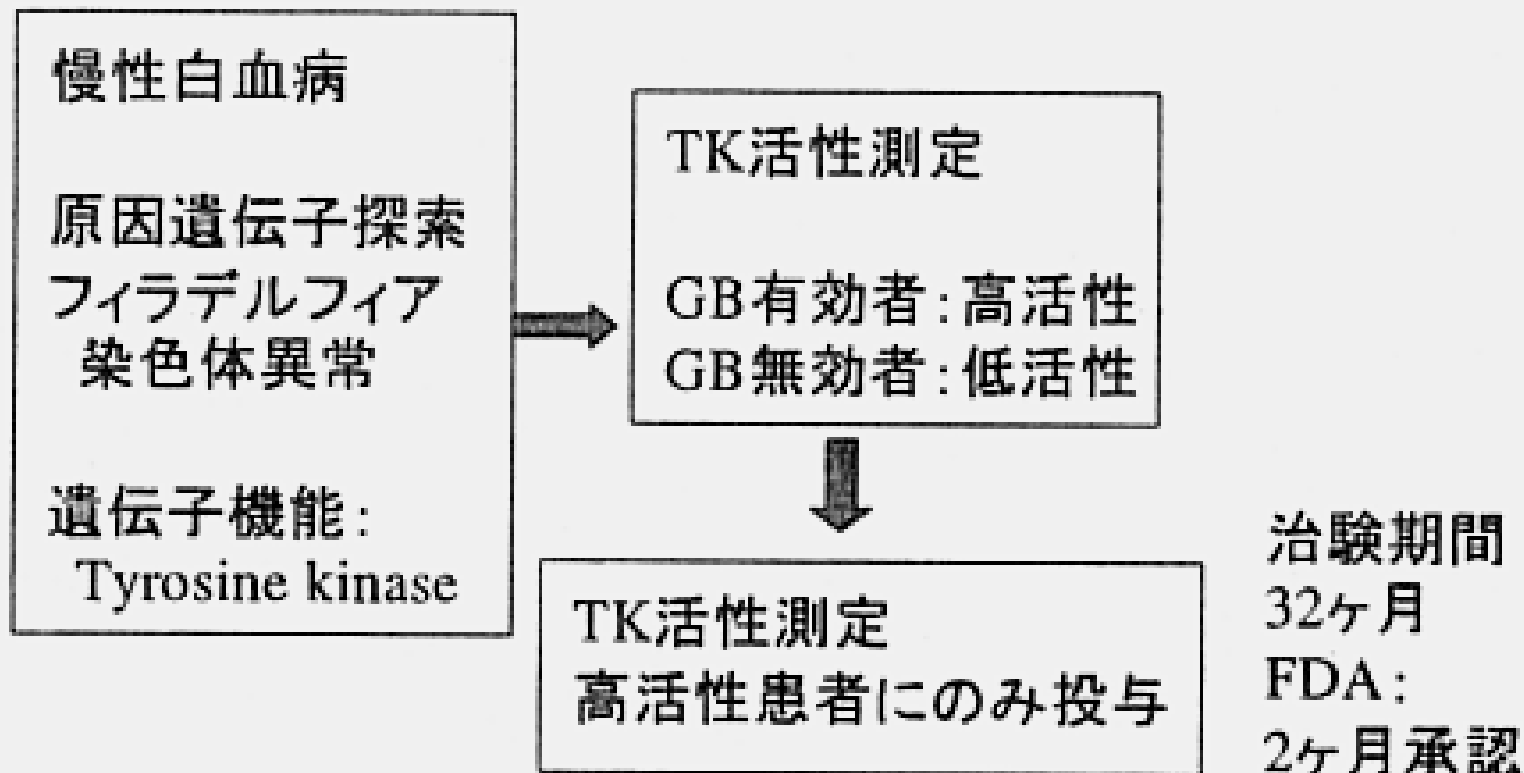
(受容体・代謝酵素の遺伝子)

薬の種類と投与量の決定

テーラーメイドの
薬物療法

ゲノム解析と薬物療法

慢性白血病治療薬：グリベック



† HSLレポートNo.37(2002年4月)

Herceptin: 乳がん治療薬

Genentech研究開発: Roche販売
Herceptin: HER2(ヒト上皮細胞増殖因子受容体)に
特異的結合する抗体医薬

転移性乳がん

検査薬 (キット)

70~80%

HER2正常発現

他剤投与

20~30%

HER2過剰発現

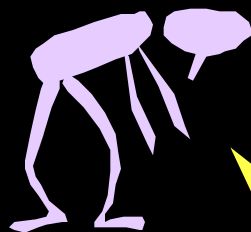


Herceptin投与
23%生存期間延長

† HSLレポートNo.37(2002年4月)

近未来の理想的薬物治療

患者



インフォームドコンセント

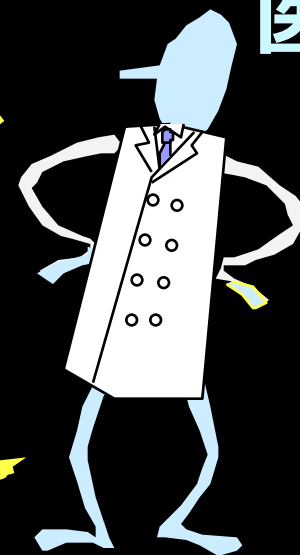
<同意書>

薬剤師



TDM
遺伝子解析（代謝酵素・受容体）
病体の把握
薬物動態特性の解析

医師



診断
治療

遺伝子解析の必要性

薬剤選択および投与設計の議論

まとめー2

- 1) 代謝酵素の遺伝的多型により薬に対する個人の感受性が決まる
Poor metabolizer
Extensive metabolizer
- 2) 遺伝的多型の存在の知られている代謝酵素は、Phase-1酵素 (P-450)、Phase-2酵素 (抱合酵素) を始め多くのものが知られており、薬効・副作用の個人差の原因であることが実証されている。
- 3) 遺伝的多型の発現頻度には人種差も存在する。
- 4) 薬効発現に直接関与する受容体に関しても、遺伝的多型の存在することが知られているものもある。

結論

- 1) 近い将来、薬物代謝酵素のみではなく、薬物トランスポーター、薬物受容体をコードする大部分の遺伝子診断および疾病特性の遺伝子診断が可能になれば、有効性が高くかつ副作用の少ない薬を選択し、適量投与するとおいう「テーラーメイド薬物療法」が確立されるようになるだろう。
- 2) さらに将来としては、医薬品開発過程において、どのような人に対しても相性のいい八方美人的特性<個人差が少ない>という特性を持つ薬を迅速に選択するための手法が開発され、夢の医薬品ができることが期待できる。

Fork in the Road Session



Yuichi Sugiyama

Dept of Molecular Pharmacokinetics,
Graduate School of Pharmaceutical
Sciences
The University of Tokyo

**The Controlled Release Society's 33rd Annual Meeting
and Exposition in Vienna, Austria, 22-26 July 2006.**

最初のFork;

**栗津先生の
大学院講義**

第2のFork;

**Kaplowitz教授
のもとへの留学**

Fork in the road - どっち？

迷うときは、前向きな道を選ぶ

ダメモト

Generalistか Specialistか

自分で経験し、多くの論文を読み自分自身で考えぬくことにより体得した事柄のどれだけが頭の中に整理され、必要な時に引き出して実際の研究、医薬品開発に活かせるかということ、言い換えれば**智慧の容量**が要求されている

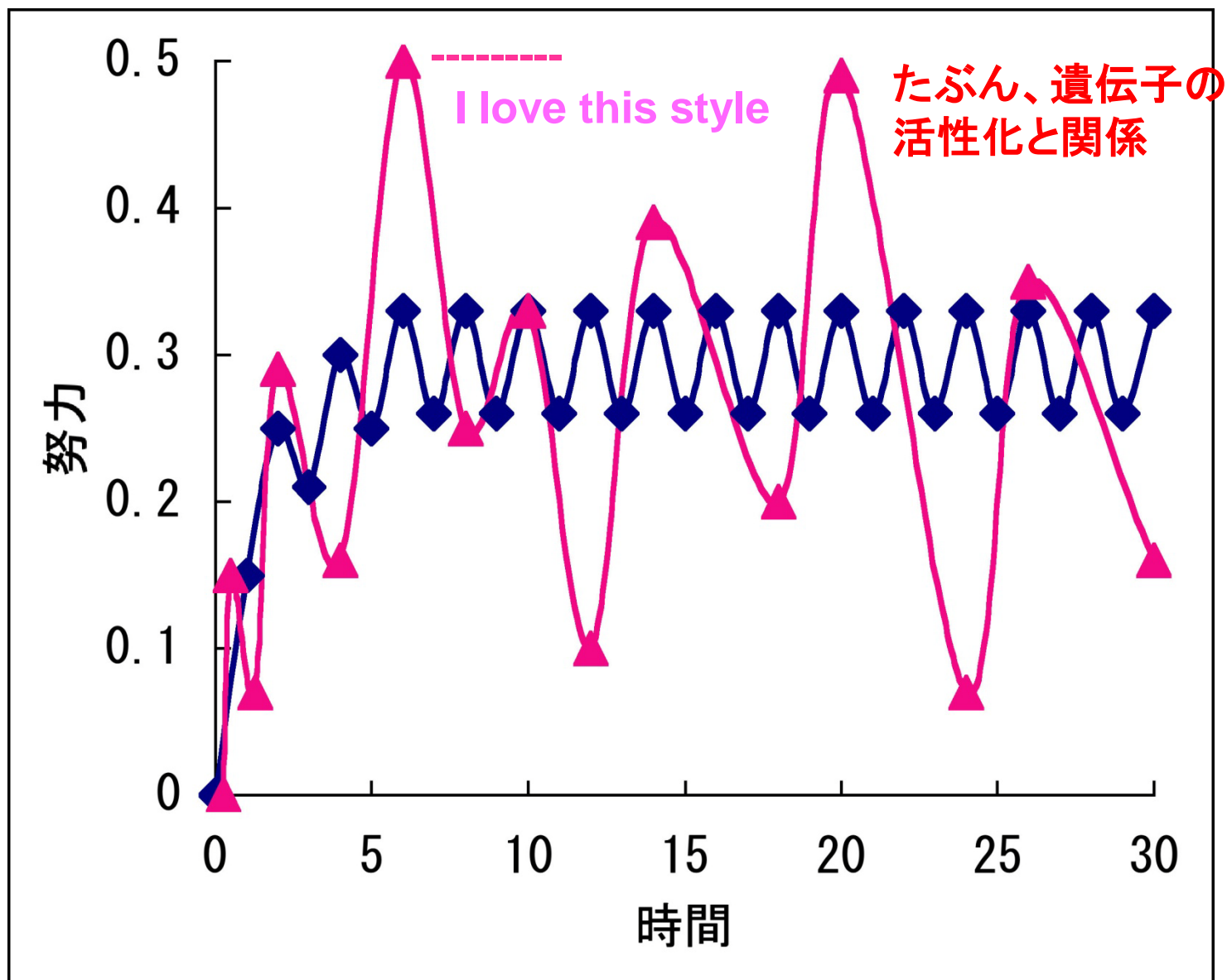
アカデミアであれ、企業研究者であれ、“質の高い研究経験を通して深いサイエンスの基盤（狭い領域でよい）を持ったうえで、俯瞰的に多くの領域を理解し統合できる研究者である”ことを望む。

言い換えれば、**Specialistである経験を有したgeneralistである。**

ある時期（5年程度）、徹底的なspecialistになる努力とのめり込みが必要

ある年齢まではspecialistであることを極めればよいだろう。その後、specialistに固執するのではなく、generalistであろうとする柔軟性を持つことにより、真に良い研究が展開できるし、医薬品開発に貢献できる。

目いっぱい行う経験が必要 → 自信



重要なこと

- 智慧の要領を増やす、Vmaxを大きくする
- 前例がない？ ならば、前例を作ろう
- 国際性（英語力、ヒューマンスキル・コミュニケーション能力）
- 議論と共同作業を楽しむコツ
- 企業研究者
- 女性研究者
- 前例のないこと、真にオリジナリティのあることへの果敢なチャレンジ、
粘り強さ（これがないと、セレンディピティは期待できない）

信条

- I am OK and you are OK
- （自分も他者も肯定すること。あるがままの自分でいること）
- It flows naturally
- Tomorrow is another day
- （今、ベストを尽くす。うまくいかなければ、また明日があるさ、と考えること）
- 日々是好日

結論

- 1) 将来の研究ビジョンを持つ（自分の意見、夢を語れるように）
- 2) これからの研究の大きな潮流を自ら発信する野望と持続性
- 3) 他領域との積極的協力体制
- 4) 頻繁に個人単位、組織単位でのBrain storming meetingの必要性
- 5) 新しい概念を外に向けて発信する表現力、リーダーシップを持つ国際的な人材になる（英語力が極めて重要）

* 智慧の容量を増やす

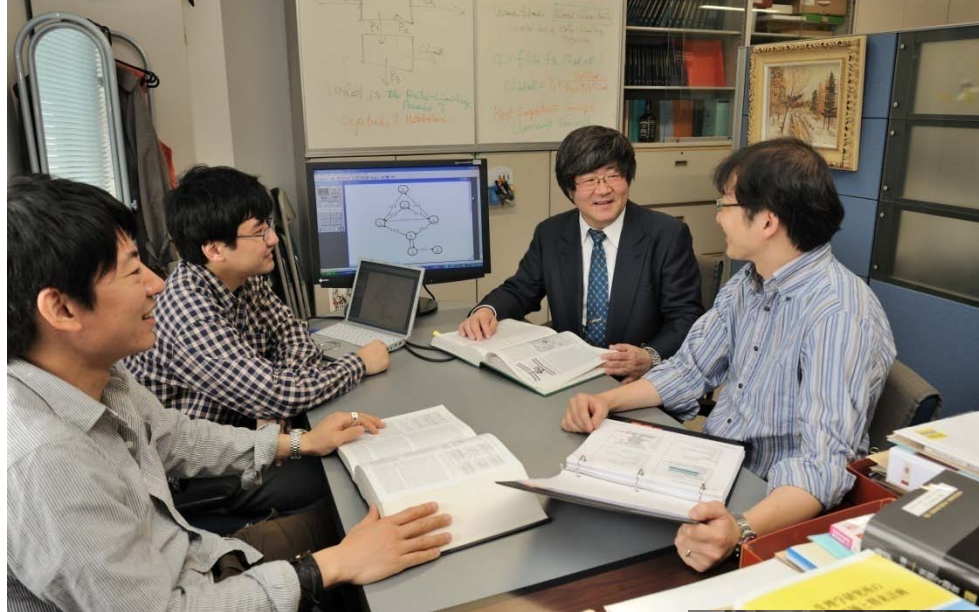
* 5年程度は、Specialistであるべく最大に研究にのめりこもう！

* 100%の負荷に近いところでの努力の積み重ねの経験が必要（自己実現）



‡

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学 杉山雄一
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/index.html>



← **Faculty Member**
Dr. Hiroyuki Kusuvara
Dr. Kazuya Maeda
Dr. Hisamitsu Hayashi

Lab members

