

最終講義抄録



薬物代謝酵素に導かれて

大 森 栄

信州大学医学部附属病院薬剤部

大森 栄 教授 略歴

[履 歴]

- 1977年3月 千葉大学薬学部薬学科卒業
1982年3月 千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了
1984年3月 千葉大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学
1984年4月 文部技官 千葉大学教務職員 薬学部薬効・安全性学講座（薬物学研究室）
1988年4月 文部教官 千葉大学助手 薬学部医療薬剤学講座（病院薬学研究室）
1990年8月 海外研修旅行（米国ヴァンダビルト大学医学部）
1993年5月 文部教官 千葉大学助教授，医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
2000年12月 文部教官 信州大学教授，医学部附属病院薬剤部部长
2003年4月 信州大学医学部附属病院治験管理センター長併任（現・臨床研究試験センター）
（～2014年9月）

[学 会]

- 日本薬物動態学会（前会長，代議員）
日本薬学会（元理事）
日本医療薬学会（監事，代議員）
日本医薬品情報学会（元幹事）

[省庁等の委員会関係]

- 厚生労働省 国家試験出題委員 2003年～2009年
厚生労働省 医道審議会臨時委員（薬剤師分科会） 2009年～2011年
厚生労働省 市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業） 2008年
文部科学省 大学設置・学校法人審議会 専門委員（大学設置分科会） 2011年～2014年
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査・安全業務委員会 委員 2016年～2018年
公益財団法人薬学研究奨励財団 選考委員 2015年～2017年
一般社団法人薬学教育評価機構 評価実施員 2017年～2018年
一般社団法人薬学教育協議会 病院・薬局実務実習関東地区調整機構・調整機構委員会 委員 2004年～2011年
一般社団法人薬学教育協議会 病院・薬局実務実習関東地区調整機構 病院委員 2009年～2011年

薬物代謝酵素に導かれて

大 森 栄

信州大学医学部附属病院薬剤部

私は、1976年4月に千葉大学薬学部薬物学研究室に学部4年生として配属となりました。その当時、薬物代謝酵素に興味を抱き、その代表的酵素の1つであるチトクロム P450（以下、P450, CYP）の酵素学的性質を明らかにすべく研究室を選択いたしました。研究室は北川晴雄教授の下、佐藤哲男助教授、鎌滝哲也助手、北田光一教務職員と、そうそうたるメンバーが揃っておられました。私は、鎌滝先生の指導の下、薬物代謝に関する基礎知識を学びつつ P450 の単離/精製に臨みました。

そうして P450 を 4 種単離致しましたが、体調を壊したこともあり、それ以上研究を続けることが叶わなくなると共に、研究結果も世に出すこともなく私の最初の研究課題は終了してしまいました。体調を回復し北川教授のご配慮により研究室に大学院生として復活するまでに3年を費やしましたが、この挫折は私に研究を継続させるエネルギーともなりました。そうして、北川教授のご配慮の元、その時には他の研究室に移動されていた北田先生に指導していただく環境を整えて下さったおかげで、研究課題を再開、継続することが出来ました。北田先生は自身の留学直前であったにも拘わらず快諾して下さいました。こうして、私の CYP 研究が本格的にスタートしたのです。

CYP に関する私の最初の研究課題は CYP の精製、機能解析といったものでありました。その当時、新薬開発に際し薬物体内動態に関して齧歯類と霊長類では大きく異なる部分があり、その一端として、代謝過程における動物種間での違いが大きいことが問題となっておりました。しかしながら、霊長類の CYP に対する酵素学的研究は十分ではなかったことから、P450 への酵素学的アプローチを、霊長類の CYP に焦点を絞り検討致しました。

臨床研究は、相互作用解析、薬物投与設計が含まれます。まず、基礎研究の中で、CYP の単離精製については、数種類の新規 CYP を報告しその性質について明らかにすることが出来ました。それまで、医薬品開発に汎用される齧歯類の情報は豊富でありましたが、Non human primates の CYP については十分とはい

えておりませんでしたことから、高い評価を得ることが出来ました。

その後、縁あってヴァンダビルト大学のグエングリッチ博士の下へ留学させていただき *E. coli* 中での P450 の大量発現を試みましたが、中々困難なテーマでゴールにたどり着くことは出来ませんでした。しかし、留学中に経験した細胞系を用いた研究は後にとでも役立つことになりました。

留学から帰国後、私の研究の場は大学病院薬剤部へと移りましたが、そこでは学生時代に研究者としての私を育てて下さった北田光一教授にご指導いただき、研究課題はそれまでの薬物代謝酵素に関する研究を活かした臨床研究にシフト致しました。

1990年代初頭の臨床においては、医薬品適正使用が問題とされてきている時期でありました。しかしながら、学術的な情報が乏しいものであり、その中で、明確な情報が欲しかったものの1つとして、薬物の代謝に関わる酵素についての情報でありました。そういった状況の中で、基礎研究室で培った *in vitro* の系を用いてイミプラミン、ゾニサミド、ダカルバジン、ピモベンダン、ブニトロロール等を代謝する P450 分子種の同定を行い報告致しました。これらの報告の中には、医薬品添付文書記載情報に示された情報も見られます。一方、薬物相互作用に関しては P450 を介するものが多く認められるという点から、臨床にフィードバックできる薬物相互作用に関する情報創出にも取り組みました。

私の研究課題の1つとして「胎児期における異物/薬物代謝能の解明」があります。これは、北田教授の主要研究テーマである、胎児 P450 に関する研究に協同研究者として手を染めてからのものです。しかし、実臨床では妊娠時の母体への薬物投与の可否の情報、胎児におよぼす影響に関する情報は皆無に近いものでありました。そこで展開を始めたのが上述の課題であります。大きなテーマとして、胎児の器官形成期から誕生までの胎児の異物暴露への防御機構解明を掲げて研究を開始致しました。器官形成期に分化してくる肝芽細胞から肝小葉が形成され胆汁排泄までを夢見て研

究を開始致し、そのほんの一部についての情報を提供することが出来ました。これらの一連の研究は、胎児肝細胞を用いた細胞系を勝負基盤として松永先生、中村先生と共に病院薬剤部内で実施致しました。現在では、山折先生が彼らに代わり研究を推進してくれております。胎児肝におけるP450の機能、誘導阻害に対する情報について私が示し得たことはほんの僅かですが、このような情報の蓄積により、胎児の安全が確保された母胎への薬物投与がなされるようになればと思います。これからの発展に期待致します。

2000年12月16日に20世紀最後の人事として信州大学医学部附属病院に赴任して以来、教育、研究、業務の向上に努めて参りました。教育に関しては、赴任して直ちに当時の薬理学教室を主宰されていた千葉茂俊名誉教授を訪れ、薬理学の講義の中で薬物動態に関する講義を受け持たせていただきたい旨の相談を致しました。そこで、これからの薬物療法には薬物の動態を正しく理解しての薬物の選択、処方重要と考え薬物動態に関しての講義を薬理学の講義の中で分担して受け持たせていただきたい主旨を伝えました。千葉先生は、先生の講義の中の数コマではありましたが、私の希望を叶えて下さりました。これが医学部学生への教育の端緒となりました。その後、臨床実習を3日間（後に2日間に短縮）薬剤部の実習として受け持つこととなりました。ほんの2、3日間の実習ではありますが、薬の剤形の正しい理解、体内動態解析、処方解析そして、薬理遺伝学の要素を取り入れてのCYP2C19の遺伝子解析まで分単位のスケジュールで行って参りました。現在では、医学部学生への講義として、ユニット講義で『臨床薬理学』や、看護学専攻学生への「薬理学」を受け持たせていただいております。最初の一步を踏み出させていただいた千葉茂俊名誉教授に深謝致します。

大学院教育では、分子薬理学講座（薬剤部）として医学部大学院（医科学修士課程を含む）に開講し、医科学修士課程においては、15名の修了生を送り出しま

した。1期生の大場延浩君は、修士課程修了後研鑽を重ねられ、現在は日本大学薬学部教授として活躍されております。当講座における医学博士取得者も甲号乙号含めて10名になりました。その過半数は学位取得後他の組織において皆さん活躍されております。18年の間に学位審査にも携わる機会をいただき、博士課程では53名の審査（主査：6名、副査：47名）を、修士課程では51名の審査（主査：15名、副査：36名）を経験させていただきました。

病院における薬剤部運営は、最も重要な役目であります。赴任してきた時から、適切な医薬品管理、供給、医薬品適正使用、安全管理に尽力してまいりました。最終講義ということもあり、多くを割くことは控えますが、赴任して以来、薬剤部の業務、人材の資質向上に務め、信州大学医学部附属病院の薬物治療に貢献して来たつもりです。その間に、育成した人材を長野県を中心とした多くの施設に輩出することについては、富士見高原病院を始めとして、安曇総合病院、城西病院、長野市民病院に薬剤部長を送り出すことが出来ました。また、新外来棟新築に伴う薬剤部の移転は大きな出来事でありました。薬剤部は地下一階を中心とした配置になりましたが、病棟薬剤管理、持参薬管理、病棟常駐、外来ガン化学療法と患者、病棟中心の業務への展開への大きな転機になった時期でもあり活気に満ちた薬剤部を実感したものです。これらの業務が全てにおいて順調に立ち上がり、推進することが出来たのは部員の高い意識と行動力の賜物であります。現在では、病院内に留まらず、地域との吸入連携等、病院外での活躍も目立つようになってきており、今後の展開がさらに期待されるところであります。

以上、前任者の全田 浩名誉教授からバトンを受け継ぎ、18年間走り続けて参りました。この間には多くの方々の励ましと協力があり、またそれが私にとってのエネルギーにもなってきたと思います。最後に、ここで共に時を過ごし教育、研究、業務に手をさしのべて下さいました全ての方々へ感謝致します。