これまでの研究に“時間”の概念を組み込むことで見えること

聖マリアンナ医科大学大学院
遺伝子多型・機能解析学

小田昌幸

What we can see by combining the concept of "Time" with our research.

Masayuki Oda

Department of Pharmacogenomics, St. Marianna University Graduate School of Medicine

兵庫県出身。2009年3月に岡山大学薬学部を卒業し、同大学院修士課程に進学。膜輸送分子生化学分野の大塚正人准教授(現摂南大学教授)に師事し、トランスポーターのタンパク質相互作用について研究する。

2011年3月に岡山大学大学院にて修士(薬学)を取得後、九州大学大学院薬学府の博士後期課程に編入学。薬剤学分野の大戸茂弘教授の元で、シスプラチン誘発性腎障害の投与時刻依存性の分子メカニズムについて研究。2012年5月、日本薬剤学会第27年会最優秀発表者賞を受賞。

2014年4月より、聖マリアンナ医科大学大学院 遺伝子多型・機能解析学(熊井俊夫教授)に、特任助教として着任。現在は、遺伝子多型解析やプロテオーム解析等の網羅的解析、高血圧・高脂血症自然発症ラットを用いた研究など、基礎研究を幅広く行っている。

趣味は珈琲を淹れること、美味しい珈琲を飲むこと、珈琲イベントに参加すること。

(おだ まさゆき)

1. はじめに

筆者が岡山大学でのトランスポーターの研究から、九州大学での時間治療(投薬時刻を工夫し、薬の効果や副作用を最適化する治療法)の研究にシフトしたきっかけは、DDSだった。修士課程の学生だった当時、筆者は薬局でアルバイトをしており、患者さんから「長く効く薬はないですか?」、「速く効く薬はないですか?」と始終尋ねられていたため、薬剤学・製剤学に強い興味を持っていた。そして、全国の国公立大学薬剤学系の研究室を全て調べていたとき、「Chrono DDS」という言葉に完全に心を奪われ、九州大学大学院への編入学を決めた。本稿では、筆者の九州大学大学院での仕事と「Chrono DDS」について紹介する。

2. シスプラチン誘発性腎障害が投薬時刻によって異なる機序

筆者の九州大学大学院での仕事は、抗がん剤シスプラチン(CDDP)による腎障害が、なぜ投薬時刻によって異なるのかを解明することだった。ヒトをはじめとする多くの哺乳類には、地球の自転に合わせて約24時間周期で生体機能を制御する体内時計が備わっている。体内時計の本体は、時計遺伝子群が構築する転写/翻訳フィードバックループであり、この機構により発現が制御されるタンパク質には、異物の代謝

や排泄に関わる多くの代謝酵素やトランスポーターが含まれている。そのため、薬物の吸収・分布・代謝・排泄に日内変動が生じ、薬物の効果や副作用が投薬時刻により変化することが示されている。CDDPは、固形がん幅広く使用されている白金系抗がん剤であるが、副作用として腎障害が引き起こされやすいことから、腎障害はCDDP療法における用量規制因子になっている。近年、腎臓においてCDDPを輸送するトランスポーター Organic cation transporter 2(OCT2)と Multidrug and toxin extrusion 1(MATE1)が、CDDP誘発性の腎障害に重要な役割を担っていることが明らかにされた。一方、この腎障害は、CDDPを投与する時刻によって異なることが示されており、ヒトでは昼間から夕方投与することでその発症が軽減されるが、そのメカニズムは明らかにされていなかった。そこで筆者らは、マウスを対象に、CDDP誘発性腎障害の投与時刻依存性のメカニズム解明を目的として研究を行った。

12時間の明暗周期下で飼育したマウスを用いて、9時、13時、17時、21時、1時、5時のいずれかにCDDPを投与したところ、マウスの活動期(消灯時間)で腎障害が軽減された。また、CDDPの腎臓での排泄速度を表す腎クリアラン

若手研究者のひろば

スは活動期に高値を示し、腎臓中に蓄積する CDDP の量は低値を示した。腎臓での CDDP の排泄に関わるトランスポーター OCT2 の発現量は、活動期に低値となる有意な日内変動を示したが、MATE1 は 1 日を通して恒常的に発現していた。これらのことから、腎臓における OCT2 の発現リズムが、腎臓細胞中への CDDP の蓄積に投与時刻依存性の差異を引き起こしていることが示唆された(図 1)。さらに、Luciferase assay やクロマチン免疫沈降、Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) null マウスを用いた実験から、OCT2 の発現リズムは、PPAR α を介して、時計遺伝子 CLOCK によって制御されていることも見出した。以上のことから、CDDP 誘発性腎障害の投与時刻依存性は、CDDP の腎臓での排泄速度の日内変動に起因しており、それには時計遺伝子によって制御される OCT2 の発現の日内変動が寄与していることが示唆された¹⁾。

3. Chrono DDS に見る今後の展開

Chrono DDS とは、生体の概日リズムを考慮した時間制御型の DDS をいう。例えば、抗がん剤を最適なタイミングで投与できるよう、設定した時刻に必要な量だけ投与されるクロノポンプがそれにあたる。また、Transferrin (Tf) は細胞増殖に重要な鉄と結合し、各組織に鉄を運搬する働きがあるが、がん細胞において、Tf の受容体 (TfR) の量に日内変動がある。近年この日内変動に着目し、抗がん剤オキサリプラチン内包 Tf 修飾リボソーム製剤を、TfR の多い時刻に効率的にがん細胞に送達できることが見出されている²⁾。

図 1 マウスにおける CDDP 誘発性腎障害の投与時刻依存性のメカニズム

時間を考慮した DDS が生み出されていくなか、筆者が感じているのは、体内時計の分野とそれ以外の分野との認識のずれである。さまざまな学会で発表する際、ほぼ必ず言われるコメントは、「実験するときは、時刻もちゃんと考えないといけないね。なかなか難しいけど。」である。多くの研究者が、時刻を考慮せずに動物実験を行っているため、標的に日内変動がある場合に再現性が取れていないようである。さらにいえば、通常は実験をしない夜間(夜行性動物にとっての活動期であり、ヒトの昼間に相当)に動物実験を行えば、昼間と全く異なる結果が得られる可能性もある。昨今、筆者のシスプラチンの研究を含め、DDS 製剤の利用対象となり得る受容体やトランスポーター、代謝酵素などの機能に日内変動があることが次々と明らかになっている。そのため、体内時計と薬にまたがった領域を専門とする筆者らと、DDS を専門とされる研究者の方々と連携し、これまでの DDS 製剤の質をさらに高めた Chrono DDS 製剤の開発、あるいは、

いつ投与しても一定の効果を発揮する DDS 製剤の開発の時代がやってくるかもしれない。

4. おわりに

いつも楽しく拝見し、よい刺激をもらっていた「若手研究者のひろば」に、まさか執筆の依頼を受けるとは全く思っていなかった。特任助教 2 年目の筆者でよいのかと正直執筆を迷ったが、先を行く若手研究者の方々に失礼のないよう、精一杯執筆させていただいた。この場をお借りして、関係者の皆さまに心より御礼申し上げます。

また、本研究を行うにあたり、終始ご指導・ご鞭撻を賜りました九州大学大学院薬学研究院の大戸茂弘教授、小柳悟准教授、松永直哉助教、そして実験サポートをしてくださった院生の皆さまに深謝いたします。

文献

- 1) Oda et al., Mol Pharmacol, 85, 715-22 (2014)
- 2) Okazaki et al., Cancer Res. 70, 6238-46 (2010)