薬物トランスポータ研究と今後の展開

乾 賢一*・寺田智祐

京都大学 医学部附属病院 薬剤部
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

Drug Transporter Research and Future Perspective

Ken-ichi Inui* and Tomohiro Terada

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital
Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Currently, it is widely recognized that drug transporters play important roles as major determinants for pharmacokinetic properties of drugs. During about 30 years, we have investigated membrane transport of drugs via carriers, with taking various novel techniques such as membrane vesicles and molecular biology into this research field, and reported some important novel findings on the intestinal absorption and renal excretion of drugs. Furthermore, we have developed clinical research of drug transporters to accomplish our motto "From Bench to Bedside". In this review, we would like to look back on the history of drug transporter research, mainly focusing on our studies, and describe the future perspectives.

Key words : drug transporter / pharmacogenetics / absorption / excretion

1. はじめに

生体に投与された薬物は、投与部位から循環血中への移行（吸収）とそれに続く臓器分布を経て、最終的に体外へ排泄される（Fig. 1）。これら薬物動態の諸過程を規定する重要な因子として、個々の臓器における生体膜（形質膜）透過性が挙げられる。生体膜は脂質二分子層によって構成されているため、脂溶性薬物は受動拡散によって生体膜を透過するが、低脂溶性のイオン性薬物は、生体膜に発現しているトランスポータによって膜透過が制御されている。薬物トランスポータとして機能する場合には、大別して次の2つのケースが考えられる。すなわち、生体にとって必要な成分を輸送するために備わっているトランスポータが、薬物を誤って基質として認識し輸送する場合、及び生体の不要物（内因性老廃物な

ど）を体内から排除するために備わっているトランスポータが、生体異物である薬物を本来の基質として輸送する場合である。我々は、約30年前、すなわち薬物生体内移行の研究が主に個体・組織レベルで行われ、薬物膜輸送が主に受動拡散によって起こると考えられていた時代から、いち早く担体を介した薬物輸送研究に取り組んできた。また、薬物トランスポータ研究に、分子生物学やゲノム遺伝学などの研究手法を早期に導入し、薬物の腸管吸収や腎排泄機構に関与するトランスポータ群の分子同定、膜輸送の機序解明、発現制御機構の解明、遺伝子多型の影響など、トランスポータを介した薬物の膜透過現象を様々な観点から究明してきた（Fig. 2）。さらに最近では、このようにして得られた基礎研究の成果を臨床に還元するため、“From Bench to Bedside”をモットーにした臨床展開を進めている。

本稿では、薬物トランスポータ研究の歴史を振り返り、各薬物トランスポータの特徴について我々の研究成果を中心に概説する。さらに、薬物トランスポータ分子情報を活用した臨床応用について紹介す

* Corresponding Author
Tel : 075-751-3577
Fax : 075-751-4207
E-mail : inui@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Fig. 1 Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drug transporters play pivotal roles as key determinants for pharmacokinetic processes such as absorption, distribution and excretion.

Fig. 2 Progress in our drug transporter research.

ると共に、今後の展望について述べてみたい。

2. 膜小胞系および培養細胞系を用いた薬物輸送研究

1970年代における薬物の膜輸送現象は、薬物の荷電状態と脂溶性に基づいたpH分配仮説を中心に考えられていた。しかし、pH分配仮説に従わない薬物も存在し、そのメカニズムを説明するため薬物輸送担体の存在が想定されていた。しかし当時の薬物生体内移行の研究は、主に個体レベル、組織レベルで行われており、膜レベルでの輸送現象を詳細に解析するための精巧な研究手法はなかった。そこで、留学

先で習得し、主に糖やアミノ酸等の栄養物質の輸送実験で利用されていた膜小胞系や培養細胞系の実験手法を薬物輸送研究に取り入れ、担体を介した薬物輸送のメカニズム解明に取り組んだ。実験の立ち上げまでに非常に多くの苦労を伴ったが、腎尿細管有機カチオン及び有機アニオン輸送系や小腸H⁺/ペプチド共輸送系が広範な基質認識特性を有し、膜内外のエネルギー勾配を巧みに利用した能動輸送系であることを実証することができた^{1~3)}。さらに、LLC-PK₁など培養上皮細胞を初めて薬物動態学・毒性学研究に導入し、経細胞輸送特性や活性調節機構を細胞レベルで明らかにした^{4,5)}。これら培養細胞系は、薬物動態研究や薬物吸収・排泄スクリーニングにお

ける *in vitro* モデル系として、現在幅広く利用されている。

3. 薬物トランスポータの構造・機能・調節に関する研究

膜小胞系や培養細胞系で得られた知見を分子的に解明するため、薬物輸送研究に分子生物学的手法を取り入れ、遺伝子クローニングを試みた。その結果、これまで新規遺伝子8種類を含む11種類のトランスポータ遺伝子のクローニングを報告し、これにはペプチドトランスポータ (rPEPT1, rPEPT2), 有機カチオントランスポータ (rOCT2, hOCT2-A), H^+ /有機カチオンアンチポータ (rMATE1, hMATE2-K) などが含まれる。これらのトランスポータを中心として、基質認識特性、構造・機能活性相関、調節機構など薬物トランスポータの生理学的・薬物動態学的役割を分子面から解明してきた。以下に、種々薬物トランスポータの概要について紹介する。

3.1 ABC トランスポータ (P-糖タンパク質/MDR1 など)^{6, 7)}

ABC トランスポータは、ATPの加水分解エネルギーを利用して細胞内から細胞外への薬物排出を営むトランスポータであり、このファミリーにはP-糖タンパク質 (Pgp), multidrug resistance associated protein (MRP) ファミリーなどが属している。これらのトランスポータは、もともとがん細胞から多剤耐性因子として同定されたものであるが、がん細胞のみならず正常組織 (小腸, 肝臓, 腎臓, 脳など) にも発現し、化学構造や作用機序の異なる多様な薬物 (抗がん剤, 免疫抑制剤など) を輸送している。Pgp は中性・カチオン性の高脂溶性薬物を代表的基質とするのに対して、MRP ファミリーはアニオン性の高脂溶性薬物を代表的基質とする。Pgp/MDR1 は最も研究の進んでいる薬物トランスポータの一つであり、構造・活性相関、発現制御機構等の基礎研究のみならず、薬物相互作用や遺伝子多型、さらには後述する個別化薬物療法への応用など多くの臨床研究も実施されている。

3.2 ペプチドトランスポータ (PEPT)⁸⁾

ペプチドトランスポータには、PEPT1 と PEPT2 の2つのアイソフォームが存在する。両トランスポータは、 H^+ 勾配を駆動力として、小分子ペプチド (ジペプチドやトリペプチド) や経口用 β -ラクタム抗生物質などペプチド類似薬物を認識し輸送する。両トランスポータの基質に対する親和性は大きく異なり、

PEPT1 が低親和性型、また PEPT2 が高親和性型ペプチドトランスポータとして機能している。PEPT1 は主に小腸の刷子縁膜に、また PEPT2 は主に腎臓の刷子縁膜に発現し、ペプチド類似薬物の腸管吸収や腎再吸収に寄与している。小腸に発現する PEPT1 は、ペプチド結合を持たない化合物をも輸送することが見出され、難吸収性薬物の吸収改善を目指した DDS への応用が注目されている。例えば、バラシクロビルは抗ウイルス薬アシクロビルの経口吸収性を改善するために開発されたプロドラッグであり、アシクロビルにバリンをエステル結合させた構造を有している⁹⁾。アシクロビルは1日5回の経口投与が必要であったが、バラシクロビルは PEPT1 によって良好に輸送されるため、1日2~3回の経口投与で十分な血中濃度が得られている。その他、抗ウイルス薬バルガンシクロビル¹⁰⁾ や、低血圧治療薬ミドドリン¹¹⁾ もアミノ酸修飾することによって PEPT1 の基質となる。この様に、PEPT1 は DDS 標的分子としての有用性が臨床的にも実証され、今後も同様の戦略に基づく難吸収性薬物のプロドラッグ開発が期待されるであろう。また最近では、PEPT1 の発現制御機構に関する知見も集積しつつあり、絶食に伴う PEPT1 の発現上昇には遊離脂肪酸を生理的リガンドとする核内受容体 PPAR α ¹²⁾ が、また PEPT1 の日周リズムには時計遺伝子 DBP¹³⁾ が関与している。

3.3 有機カチオントランスポータ (OCT)^{14, 15)}

腎臓における排泄は、糸球体濾過と尿細管分泌により構成されるが、薬物や代謝産物などの有機イオンは主に近位尿細管での分泌によって尿中に排泄される。近位尿細管での分泌過程は経上皮細胞的に進行し、血管側側底膜を介する細胞内への取り込みと、管腔側刷子縁膜を介する細胞内から管腔への放出という二段階の膜輸送によって支配されている (Fig. 3)。例えば、有機カチオンは側底膜の膜電位依存性有機カチオントランスポータ (OCT) によって細胞内に運ばれ、さらに刷子縁膜の H^+ /有機カチオンアンチポータ (MATE) を介して能動的に管腔内へ分泌されることが知られている。

OCT には OCT1, OCT2, OCT3 のアイソフォームがあり、腎臓, 肝臓, 胎盤などに発現している。ヒト腎臓では OCT2 が尿細管上皮細胞の側底膜に局在し、細胞内負の膜電位を駆動力として、カチオン性薬物 (シメチジン, プロカインアミドなど) の血液から尿細管上皮細胞内への取り込み過程を媒介している。これらの薬物は、刷子縁膜に存在する MATE によって細胞内から管腔中へ輸送され、尿細管分泌が達成される (後述)。また、OCT2 は腎毒性を示す

Fig. 3 Renal secretion of ionic drugs.

抗がん剤シスプラチンを輸送し、シスプラチンの高い腎移行性に寄与している¹⁶⁾。シスプラチンはMATEによって輸送されないため、腎に蓄積し腎毒性を示すと考えられている¹⁷⁾。これらの薬物に加えて、糸球体濾過速度マーカーとして臨床的に用いられている生体内物質クレアチニンが、OCT2を介して輸送されることが明らかになった¹⁸⁾。カチオン性薬物の併用によりOCT2を介したクレアチニン輸送が阻害され、血清クレアチニンの上昇やクレアチニンクリアランスの低下を招き、腎機能を過小評価する危険性があると考えられる。

3.4 H⁺/有機カチオンアンチポータ (MATE)¹⁹⁾

H⁺/有機カチオンアンチポータの分子実体は長年不明であり、その同定が待ち望まれていた。2005年に岡山大学の森山らのグループによって、大腸菌の多剤耐性に関与するMATEのほ乳類ホモログとして、ヒト及びマウスのMATE1並びにMATE2が同定された²⁰⁾。MATE1の臓器分布、膜局在並びに輸送特性などから、本トランスポータが刷子縁膜においてH⁺勾配によって駆動される輸送系として機能していることが示された。その後、我々の研究室を含め複数の研究室から、MATEの単離と機能解析が報告され、本トランスポータがH⁺/有機カチオンアンチポータとして機能していることが実証されるに至った。しかし、最初に報告されたヒトMATE2の機能や発現については現在のところ明らかにされておらず、我々が単離したMATE2-Kが輸送活性を有する唯一のアイソフォームとして知られている²¹⁾。

ヒトMATE1 mRNAは、腎臓、副腎>>精巣>骨格筋、肝臓、子宮に、またヒトMATE2-Kは腎特異

的に発現している²¹⁾。MATE1並びにMATE2-Kは、OCT2と類似の薬物認識特性を示し、OCT2を介して取り込まれた薬物はMATE1やMATE2-Kを介して尿細管管腔へ分泌されると考えられる。実際我々は、有機カチオン輸送系を有していないMDCK細胞をホストとしてMATE1/OCT2の共発現系を作製し、上述した薬物が尿細管分泌に対応した方向選択的な輸送を受けることを確認している。

刷子縁膜小胞を用いた輸送解析より、H⁺/有機カチオンアンチポータに存在するシステイン (Cys) やヒスチジン (His) 残基が輸送機能に必須であることが示されていた^{22, 23)}。またラットMATE1の輸送活性は、Cys残基修飾試薬によって顕著に低下することが報告された²⁴⁾。そこで、MATE1に存在するこれら必須アミノ酸残基の同定を試みたところ、MATE1の保存性Cysのうち、第1並びに第3番目の膜貫通領域に存在するCys変異体、並びに第10番目の膜貫通領域のHis変異体で輸送活性が低下した²⁵⁾。また、CysやHisのアミノ酸修飾試薬処理に及ぼす基質の保護効果について調べたところ、Cys残基は基質の結合部位として機能していることが示唆された。

3.5 有機アニオントランスポータ (OAT)^{14, 26)}

有機アニオントランスポータであるOATには、OAT1からOAT4のアイソフォームが存在し、ヒト腎臓では、OAT3>OAT1>OAT2、OAT4の順に発現している²⁷⁾。興味深いことに、OAT1は前述のOCT1と約40%のアミノ酸相同性を有し、OATとOCTは有機イオントランスポータファミリーを形成している。これまで膜小胞や培養細胞を用いた輸送研究により、血管側側底膜に存在する有機アニオントランスポー

Fig. 4 Initial dosage adjustment of tacrolimus based on intestinal MDR1 mRNA level at surgery.

タはTCAサイクルの中間代謝産物として生じるジカルボン酸との交換輸送により、血液中の有機アニオンの細胞内取り込みを媒介し、尿細管分泌の第一ステップを担っていると考えられてきた。OAT1の機能特性や免疫染色の結果はこれらの条件を満たすことから、OAT1は側底膜に存在する有機アニオントランスポーターとして機能していると考えられる。OAT1は、内因性物質としてプロスタグランジンE2、cAMP、尿酸、ジカルボン酸、葉酸などを、また外因性物質としては抗ウイルス薬、非ステロイド性抗炎症薬、利尿薬、抗がん剤メソトレキサートなどを輸送し、幅広い基質選択性を有している。OAT3も、ジカルボン酸との交換輸送体であり近位尿細管上皮細胞の側底膜に局在している。OAT3はセファロスポリン系抗生物質や胆汁酸等のアニオン性物質を輸送する^{28, 29)}。

4. 薬物トランスポーター研究の臨床展開

移植医療に必須の免疫抑制剤タクロリムスは、バイオアベイラビリティが低く、個体間・個体内変動が大きい、投与設計の難しい薬物である。そこで、タクロリムス体内動態の個体間・個体内変動の分子機序を解明するため、小腸においてタクロリムスの吸収障壁として機能すると考えられる排出ポンプP-糖タンパク質/MDR1及び薬物代謝酵素CYP3A4の発現量とタクロリムス血中濃度推移との比較解析を行った。その結果、生体肝移植患者の小腸組織におけるMDR1 mRNA発現には個体間で約100倍の違いが認められ、術後7日間における免疫抑制剤タクロリムスの血中濃度/投与量の比とMDR1 mRNA発現

量との間に良好な逆相関があることを見出した³⁰⁾。これは、小腸MDR1 mRNA発現量が、タクロリムスの吸収動態を規定する重要な因子であることを定量的に実証したものであり、現在、個別化免疫抑制療法³¹⁾の確立に活用している (Fig. 4)。

また、腎生検が施行された腎疾患患者について、腎組織における有機アニオントランスポーター (OAT1-4) のmRNA量を測定し、感染症予防のために投与されたアニオン性抗生物質セファゾリンの腎排泄速度との相関について解析した。その結果、OAT3 mRNA発現量のみがセファゾリンの消失速度定数と有意な相関を示し、OAT3 mRNA発現量が薬物腎排泄速度の規定因子であることが明らかになった^{32, 33)}。OAT3 mRNA発現量に影響を及ぼすプロモーター領域の遺伝子多型を検索したが、個体差の要因となり得る遺伝子多型は同定されなかった³⁴⁾。今後の課題として、血液や尿サンプルなどを用いて非侵襲的に薬物トランスポーターの発現量を予測できるシステムの構築が望まれる。

5. 薬物トランスポーター研究の展望

基礎研究では、腎臓の刷子縁膜に発現するH⁺/有機カチオンアンチポーターがクローニングされ、重要な多くの役者は揃ってきたが、未同定のトランスポーターもまだ残っている。一番の大きな課題は、薬物トランスポーターがどのように多くの薬物を認識し輸送するかという分子メカニズムがほとんど分かっていない点が挙げられる。結晶構造解析などを通してこの点が明らかになれば、創薬などに有用な情報を提

Fig. 5 Perspectives of drug transporter research.

供できるであろう。また薬物トランスポータの調節・制御に関わる分子機構についてもまだまだ情報は乏しいのが現状である。さらにシミュレーションによって各分子間のネットワークや、輸送機序、基質認識特性を解析することも、今後益々重要になってくると思われる。

一方、臨床研究では、散在しているゲノム情報、臨床情報、発現情報を如何にインテグレートし、医薬品の適正使用に応用するかが最重要課題だと思われる。また臨床上問題となっている薬物相互作用、臓器選択性、病態・毒性との関連についても、基礎的に究明するあるいは基礎研究の成果を応用するなど、バランスの取れた研究 strategy が肝要であろう。さらに薬物治療の最適化を簡便に行うためのバイオマーカーの探索も次の課題として挙げられる。

最終的にはこれらの研究成果をバイオインフォマティックスの手法を活用してシステム化し、安心・安全な医療を提供することによって、患者の健康増進に寄与することが最終目標であると考えている (Fig. 5)。

6. おわりに

「手法で語る生体膜研究...今昔」というシンポジウムのテーマのもと、薬物トランスポータ研究の現状と展望についてまとめてみた。30年近くの研究を振り返ってみると、当初は薬物トランスポータという概念すらなかった時代から、現在では薬物トランスポータの分子実体が明らかになったことは非常に感慨深いものがある。しかし、薬物トランスポータ研究の成果を社会に還元するためには、まだまだ多くの課題が残されており、“a little answer, more question” の感は拭えない。今後も薬物トランスポータ研究が着実に発展し、多くの課題が少しでも早く解決される日を期待している。

文 献

- 1) Takano M, Inui K, Okano T, Saito H, Hori R : *Biochim. Biophys. Acta*, **773**, 113-124 (1984)
- 2) Okano T, Inui K, Maegawa H, Takano M, Hori R : *J. Biol. Chem.*, **261**, 14130-14134 (1986)
- 3) Ohoka K, Takano M, Okano T, Maeda S, Inui K, Hori R : *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 395-401 (1993)
- 4) Hori R, Yamamoto K, Saito H, Kohno M, Inui K : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **230**, 742-748 (1984)
- 5) Saito H, Yamamoto M, Inui K, Hori R : *Am. J. Physiol.*, **262**, C59-C66 (1992)
- 6) Kimura Y, Matsuo M, Takahashi K, Saeki T, Kioka N, Amachi T, Ueda K : *Curr. Drug Metab.*, **5**, 1-10 (2004)
- 7) Haimeur A, Conseil G, Deeley RG, Cole SP : *Curr. Drug Metab.*, **5**, 21-53 (2004)
- 8) Terada T, Inui K : *Curr. Drug Metab.*, **5**, 85-94 (2004)
- 9) Han H, de Vruet RL, Rhie JK, Covitz KM, Smith PL, Lee CP, Oh DM, Sadee W, Amidon GL : *Pharm. Res.*, **15**, 1154-1159 (1998)
- 10) Sugawara M, Huang W, Fei YJ, Leibach FH, Ganapathy V, Ganapathy ME : *J. Pharm. Sci.*, **89**, 781-789 (2000)
- 11) Tsuda M, Terada T, Irie M, Katsura T, Niida A, Tomita K, Fujii N, Inui K : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **318**, 455-460 (2006)
- 12) Shimakura J, Terada T, Saito H, Katsura T, Inui K : *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **291**, G851-G856 (2006)
- 13) Saito H, Terada T, Shimakura J, Katsura T, Inui K : *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **295**, G395-G402 (2008)
- 14) Inui K, Masuda S, Saito H : *Kidney Int.*, **58**, 944-958 (2000)
- 15) Koepsell H, Lips K, Volk C : *Pharm. Res.*, **24**, 1227-1251 (2007)
- 16) Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui K : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **319**, 879-886 (2006)
- 17) Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K : *Biochem. Pharmacol.*, **74**, 477-487 (2007)
- 18) Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Inui K : *Pharm. Res.*, **21**, 976-981 (2004)
- 19) Terada T, Inui K : *Biochem. Pharmacol.*, **75**, 1689-1696 (2008)
- 20) Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, Arioka S, Omote H, Moriyama Y : *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **102**, 17923-17928 (2005)
- 21) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Kishimoto K, Katsura T, Ogawa O, Inui K : *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 2127-2135 (2006)
- 22) Hori R, Maegawa H, Okano T, Takano M, Inui K : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**, 1010-1016 (1987)
- 23) Hori R, Maegawa H, Kato M, Katsura T, Inui K : *J. Biol. Chem.*, **264**, 12232-12327 (1989)
- 24) Ohta K, Inoue K, Hayashi Y, Yuasa H : *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 1868-1874 (2006)

- 25) Asaka J, Terada T, Tsuda M, Katsura T, Inui K : *Mol. Pharmacol.*, **71**, 1487-1493 (2007)
- 26) Rizwan AN, Burckhardt G : *Pharm. Res.*, **24**, 450-470 (2007)
- 27) Motohashi H, Sakurai Y, Saito H, Masuda S, Urakami Y, Goto M, Fukatsu A, Ogawa O, Inui K : *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 866-874 (2002)
- 28) Ueo H, Motohashi H, Katsura T, Inui K : *Biochem. Pharmacol.*, **70**, 1104-1113 (2005)
- 29) Chen J, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, Inui K : *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **295**, F247-F252 (2008)
- 30) Hashida T, Masuda S, Uemoto S, Saito H, Tanaka K, Inui K : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 308-316 (2001)
- 31) Masuda S, Inui K : *Pharmacol. Ther.*, **112**, 184-198 (2006)
- 32) Sakurai Y, Motohashi H, Ueo H, Masuda S, Saito H, Okuda M, Mori N, Matsuura M, Doi T, Fukatsu A, Ogawa O, Inui K : *Pharm. Res.*, **21**, 61-67 (2004)
- 33) Sakurai Y, Motohashi H, Ogasawara K, Terada T, Masuda S, Katsura T, Mori N, Matsuura M, Doi T, Fukatsu A, Inui K : *Pharm. Res.*, **22**, 2016-2022 (2005)
- 34) Ogasawara K, Terada T, Motohashi H, Asaka J, Aoki M, Katsura T, Kamba T, Ogawa O, Inui K : *J. Hum. Genet.*, **53**, 607-614 (2008)

(Received 25 July 2008 ;

Accepted 30 July 2008)

寺田 智祐 (てらだ ともひろ)

1999年 3月 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

1999年 4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)

2000年 4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助手

2002年 4月 ハーバード大学医学部・マサチューセッツ総合病院 研究員

2003年 4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助手

2008年 4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

著者略歴**乾 賢一 (いぬい けんいち)**

1972年 5月 広島大学医学部薬学科 助手

1978年 3月 ハーバード大学医学部・マサチューセッツ総合病院 研究員

1979年 10月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助手

1984年 8月 京都大学医学部附属病院薬剤部 講師

1987年 7月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助教授

1990年 2月 東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

1994年 1月 京都大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長