

ヒトと環境と心配り

牛島健太郎[✉]

自治医科大学医学部 薬理学講座臨床薬理学部門

はじめに

学術奨励賞募集案内を見て、まず応募年齢制限を確認した。2015年8月末時点で37歳、学位取得後10年目(私の学部生時代は、薬学部はまだ4年制であった)、そろそろ制限に引っ掛かる。所属長の藤村先生に背中を押していただき、同門の先輩方を追いかける気持ちで挑戦することにした。

九州大学大学院の博士3年生の時、学位論文をまとめつつ修了後の進路に悩んでいた。その翌年度には薬学部が6年制に移行することが決まっており、基礎研究のスキル習得と薬剤師のキャリアアップのどちらに重点を置くか決心できなかった。わがままを貫いているうちに、就職先が決まらぬまま無事に学位を取得した。その後、九州大学に(無給の)研究員として在籍だけさせてもらい、非常勤講師や薬剤師アルバイトをしながら就職先を模索していた。その最中、大戸先生から呼び出しの電話が鳴った。教授室に入り、最初に聞いた言葉は「自治医大の藤村先生」であった。教員として採用いただけるだけでも嬉しい事であるが、薬剤師のキャリアも捨てきれなかった私は、先のがまを伝えてみた。すると、自治医科大学附属病院には臨床薬理センターが設置されており、大学職員との兼務が可能であるとのことのお返事を頂き、決心した。西から東へ移動したのが2006年9月であり、あれから早10年が経過した。

生体リズム研究の開始

九州大学の学部生時代は、細胞生物学を研究する教室に在籍していた。当初より、まずは基礎研究の実験技術を学び、薬剤師免許を取得した後の大学院では医療薬科学の研究に携わりたいと考えていた。私が薬学部4年生であった2001年、大戸先生らによりインターフェロン- α がSCN内の時計遺伝子発現を投薬時刻依存的に破綻させることがNature

Medicineに発表された[1]。このことは新聞でも紹介されたために大学内でも高い関心を集め、私をはじめ読んで読んだ時間薬理学の学術論文でもある。当時、大戸先生は薬物動態学分野(樋口駿教授)で助手をされており、1つの教室で医療薬科学の基本となる薬理学と薬物動態学を修学できる環境は、私にとって理想的であった。

時間薬理学研究に出会った私は、大学院より薬物動態学分野に移籍した。先輩や後輩達とともに行う終夜実験は、ちょっとした合宿気分であった。肝心の研究テーマであるが、当時ほとんどの教室員が抗がん薬に関連した時間薬理研究を行っていた中、私は個人的に興味を持っていた抗うつ薬の研究を行いたいと直訴し、そのチャンスを頂いた。修士1年目の大学院生が研究をゼロからスタートすることは、今考えれば非常に稀であり、決して楽なことではなかった。しかし、自分自身で選択した研究テーマであるからこそ粘り強く実験を行うことができ、情報収集のノウハウを身につけることができた実感している。この経験は教員となってから大変役に立っている。

大学院時代の初期は、実験時間の多くを強制水泳法に費やした。行動解析センサー等を使用すれば自動的にマウスの無動時間を計測することも可能であるが、私たちは地道にストップウォッチを片手に動物舎へ1日6回入室していた。抗うつ薬を投与されたマウスでは無動時間が短縮するが、活動期の前半(ZT14)に抗うつ薬を投与するとその効果が最も増強された。このような時間薬理学的特徴が出現する要因について、薬物動態や薬物作用分子の発現リズムなどから考察し、私の時間薬理研究の第1報を発表することができた[2]。

私の抗うつ薬の時間薬理学研究は、10年余り足踏み状態である。学位論文審査の際、副査の先生から

✉k-ushijima@jichi.ac.jp

「臨床では抗うつ薬の効果を認めるまでに最低でも2週間を要する。一方、強制水泳試験は単回投与で速やかに薬効が出現する。この隙間をいかに説明するかが今後の課題である。」とご指摘いただいた。つまり、強制水泳法は薬物スクリーニングでは大変有効な方法であるが、無動時間短縮効果≠抗うつ効果であることを認識しておく必要があり、抗うつ薬の時間治療の有用性を証明するためには、より適切な疾患モデルが必要であった。後述するように、自治医科大学に着任後は主に循環器系薬、内分泌系薬および抗がん薬を用いた研究を展開した。その際にも疾患モデル動物を使用するが、これらの疾患モデル動物における病態生理や薬効発現機構は、臨床像を良好に反映している。適切なモデル動物が存在するか否かで、薬理学実験の結果を解釈する際や普遍性を論じる際の説得力が異なることを実感するのである。

200日間連日投薬した時間薬理研究

自治医科大学では大学の近辺に教職員住宅が設置されていたので、研究室から自宅の往復は自転車ですら約5分である。この地理的便利さが新入教員の私にとって、終夜実験の合間の休息に、休日の急用発生時に(決して急ぎでない要件もあったが)、深夜に数匹の動物に薬を投与するために、とてもよい環境であった。

自治医科大学臨床薬理学部門には学内外から多くの医師・研究者が集まっており、研究の専門領域には多様性があった。このような環境も手伝って、着任後に取り組んだ時間薬理学研究はステロイド誘発性骨粗鬆症[3]、男性型脱毛症に使用されるDHT阻害薬の有害作用[4]、抗がん薬による消化管障害[5]、骨粗鬆症治療薬による凝固・線溶系活性の変化[6]などであり、多方面にわたった。成果をまとめるために最も時間を要した実験は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を用いた研究であり、これについて少し詳しく紹介したい[7]。

このプロジェクトは私が着任前から開始していたものであり、中国からの留学生らと一緒に取り組んだ。ARBは多くの高血圧患者の治療に用いられる薬物である。この研究で私たちは、脳卒中易発性高血圧自然発症ラットを用いて、バルサルタンは暗期に投与するよりも明期に投与した方が降圧効果の持続時間は長く、生存日数は有意に長いことを明らかにした。一方、他のARBであるオルメサルタンでは、降圧効果の持続時間および生存日数に投与時刻

による差は見られなかった。したがって、ARBには投与時刻により治療効果が変化する薬と変化しない薬があり、ARBの時間治療を行う場合には薬の時間薬理学的/時間薬物動態学的特徴を把握する必要があることが明らかとなった。簡潔にまとめると味気ないが、薬を与えたラットの生存日数予想以上に伸びてしまい、半数以上が200日を超えた。その期間中、毎日決められた時刻に投薬するため、チーム全体で取り組まなければ達成できない研究プロジェクトであった。実験補助員の方や留学生のLiuさんが辛抱強く日々動物者に入舎して投薬してくれたお陰である。このLiuさん、予定していたプロトコルを勘違いするなどのドタバタ騒動はあったが(お互い不慣れな言語でコミュニケーションをとっていたので恐らく誤解から生じたものと思うが)、帰国する数日前までラットの総頸動脈にカテーテルを挿入して実験に取り組んでくれた。Liuさんと一緒に仕事が出来たことは私の貴重な財産であり、大変感謝している。(Liuさんは帰国後、しばらくして製薬企業に就職された。この話は本人から聞いたのではなく、九州大学で同時期に学位を取得した社会人の方から突然、「Liuさんって知っている?」と電話が鳴った。グローバル化した時代では、日本ではなく世界も狭い)

そして臨床研究へ

前述の基礎研究で得られたARBの時間薬理学的特徴を検証するために、高血圧患者を対象とした臨床研究を実施することにした。附属病院臨床薬理センターの日常業務を通じて、治験の事前ヒアリングや学内臨床研究の予備審査を担当しているので、臨床研究の申請時に整備すべき情報は理解していたつもりでいた。しかし、初めて臨床研究を立案して計画書を作成するとなると筆が進まない(現在ではキータッチが進まない、というべきか)。今回の臨床研究の準備では全面的に安藤先生にお力添えいただき、無事に実施することができた[8]。

高血圧の分野では、24時間自由行動下血圧測定法(ABPM)の普及に伴って血圧日内リズムの特徴および病態学的意義が明らかになった。昼間に比べて夜間の血圧降下が十分ではないnon-dipper型の血圧日内リズムを有する患者では、高血圧性臓器障害がより進展することが示されている。今回の臨床研究においても、高血圧患者の血圧日内リズムを測定するために全被験者にABPMを実施する。このABPMでは、血圧測定用のマンシエットを巻いた状態で

1-2日間生活する必要がある。そこでABPMがどの程度の負担であるのか、予め自分自身で体験してみた。当日の日勤帯はデスクワークに専念したので支障はなし。入浴できないのがやや不快であったが、時期が初春であったので許容できる(真夏に実施した方は大変不快であったらと思う)。夜間、いつも通り入眠できたが中途何度も覚醒する。30分おきに枕元から空気を送り込むモーター音とその振動が伝わり、さらに左腕が締めつけられるわけだから当然である。

今回の臨床研究では、バルサルタンを朝に服用中で血圧日内リズムがnon-dipper型である高血圧患者を、①バルサルタン-夜投与、②オルメサルタン-朝投与、③オルメサルタン-夜投与の3群に無作為に割付け、血圧日内リズムパターンおよび腎機能の推移を評価した。その結果、予想された通り、オルメサルタンは朝-夜いずれに投与しても血圧日内リズムを是正し、腎機能を改善させた。一方、バルサルタンを夜投与に切り替えた場合、血圧日内リズムは改善したが腎機能の改善は認めなかった。これは、血圧日内リズムはDipper型になったが夜間の降圧が十分ではなかったためと考えられた。したがって、バルサルタンを用いて時間治療を行う場合は血圧日内リズムを改善させるだけではなく、昼間-夜間の血圧値を適切に是正することが重要であることが明らかとなった。

この臨床研究は4つの医療機関で実施し、自治医科大学附属病院では藤村先生の外来に通院中の患者さんにもご参加いただいた。診察室で研究参加の同意が得られれば研究室の私に連絡があり、ABPMの手配や検査スケジュールの説明を行っていく。この臨床研究の期間中、藤村先生に厳しく注意された事が一度ある。その日はいつも通り、患者さんから同意が得られた連絡を受けたのだが、午後から行う実験の準備を行っていた最中であったので(もちろん途中で切り上げたが)、診察室の到着がいつもより1-2分遅くなった。この遅れはその後の診察に影響するだけでなく、臨床研究に協力していただける被験者に(診察前の待ち時間に加えて)余計な時間を消費させてしまうのである。この日以降、被験者の診察が終わる前に診察室のバックヤードで待機するように心がけた。研究者として、そして医療者として大切な心配りを、教えていただいた臨床研究であった。

おわりに

時間薬理学研究では、一般的な薬理学研究よりも実験動物の使用数は多くなる。このことは研究の性質上やむを得ないことであるが、動物実験の適切な施行の原則である3Rs (Replacement, Reduction and Refinement) の推進と普及が唱えられている。このことは時間薬理学研究を行っている我々も例外ではなく、非侵襲的生体イメージングを利用するアプローチや、modeling & simulationの活用を検討する必要がある。最近の私の実験状況をみると、20代の頃と比較して最近では終夜実験を行う頻度が少なくなっている。これは決して体力が低下したためではなく、このようなステップアップの過程であるためだ(と自身に言い聞かせている)。病院内で、還暦を過ぎた外科系の教授が長時間の手術を行い、頻繁に当直もこなしている姿を目にすると、体力の変化を理由にはいけないと痛感する。

現在も、自治医科大学附属病院の移植外科および歯科口腔外科と時間治療の臨床研究を行っており、その成果は近年中に本学会で紹介したいと思う。今後も、本学術奨励賞の受賞者として時間生物学ならびに時間薬物療法の発展に貢献できるよう尽力していきたい。

謝辞

この度、第13回日本時間生物学会学術奨励賞を受賞することができましたのは、自治医科大学 藤村昭夫先生、安藤仁先生(現、金沢大学医薬保健研究域医学系)、九州大学大学院 大戸茂弘先生、小柳悟先生、富山大学大学院 藤秀人先生をはじめ、多くの先生方や先輩方、にご指導頂いたおかげであり、心より御礼申し上げます。また、昼夜を問わず実験に取り組んでくれた研究室の大学院生、これまでの研究を通して出会えた研究者の方々、そして常に精神的な支えとなってくれた家族に感謝いたします。

引用文献

1. Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H. *Nat Med* 7(3): 356-360, 2001
2. Ushijima K, Sakaguchi H, Sato Y, To H, Koyanagi S, Higuchi S, Ohdo S. *J Pharmacol Exp Ther* 315(2): 764-70, 2005
3. Takahashi M, Ushijima K, Hayashi H, Maekawa T, Ando H, Tsuruoka S, Fujimura A. *Life Sci* 86(1-2): 24-9, 2010
4. Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, Maekawa T, Motosugi Y, Takada M, Tateishi M, Fujimura A. *J Pharmacol Exp Ther* 338(2): 718-23, 2011
5. Obi-Ioka Y, Ushijima K, Kusama M, Ishikawa-Kobayashi E, Fujimura A. *J Pharmacol Exp Ther* 347(1): 242-248, 2013
6. Ando H, Otoda T, Ookami H, Nagai Y, Inano A, Takamura T, Ushijima K, Hosohata K, Matsushita E, Saito T, Kaneko S, Fujimura A. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40(3): 227-232, 2013
7. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, Takada M, Tateishi T, Ando H, Fujimura A. *J Pharmacol Sci* 115(2): 196-204, 2011
8. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, Harada K, Ioka T, Ishikawa S, Ando H, Fujimura A. *J Pharmacol Sci* 127(1): 62-68, 2015