

とある薬学のクロノバイオリジスト

楠瀬 直喜[✉]

山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部

株式会社サクラサイエンスの吉田さんからバトンを受け取りました山陽小野田市立山口東京理科大学の楠瀬です。吉田さんと出会ったのは2011年の生物リズム若手の会だったと思います。吉田さんが自宅に実験室を構えてリズム研究を行っているという話にはとても感銘を受けました。どんな場所でも研究は続けられる、そう思い始めたきっかけの一つです。この考えはいまだに私の研究活動を支えてくれています。また、リズム研究者といってもバックグラウンドは人によって様々です。私は研究生活の大部分を薬学部で過ごしてきたので、薬学ならではの仕事を大事にしたいという思いがあります。本稿では薬学研究者としての私が何を目指してリズム研究と向き合っているかを少しでも伝えることができれば幸いです。

私は大戸茂弘先生(九州大学薬学研究院)のもとでリズム研究をスタートしました。与えていただいた研究テーマは神経障害性疼痛の概日リズム制御メカニズムの解明でした。神経障害性疼痛はがん・糖尿病・ウイルス感染などによって神経細胞がダメージを受けることで発症し、きっかけとなった病態が治癒した後も痛みが持続します。神経障害性疼痛に分類されるヘルペス感染患者や糖尿病患者における疼痛は夜間に増悪すると報告されていますが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。一方、モルヒネやNSAIDsといった既存の鎮痛薬が効果を示しづらいため、神経障害性疼痛に対する新たな医薬品の開発が必要とされています。医薬品開発を志向した基礎研究では病態モデル動物が頻用されますが、遺伝子発現解析や薬効評価は昼間に行われることがほとんどです。よっぽどの理由が無い限り、わざわざ夜間に動物実験を行う研究者はごく少数だと思います。ところが、夜間に発現が最も高まるような概日リズムを示す遺伝子も多く存在します。これまでのような昼間のみを対象とした病態解析ではいくつかの重要な因子を見逃してしまってきた可能性が否定できません。つまり、

神経障害性疼痛モデル動物における遺伝子発現を24時間にわたり解析し疼痛の概日リズム制御メカニズムを明らかにすることで、新たな治療標的分子を特定できると考えました。実際に神経障害性疼痛モデルマウスを作成し解析を行った結果、脊髄アストロサイトに発現する serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) が疼痛の概日リズム制御に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。現在のところ、SGK1 を標的とした鎮痛薬はありません。引き続きSGK1 が創薬ターゲットとして有望か否か評価し、リズム研究由来の医薬品開発に繋げていきたいと考えています。

新薬を開発して問題を根本的に解決することはもちろん重要ですが、今現在疼痛で困っている患者さんのケアも必要です。そこで、病態の概日リズム解析を行うかたわら、神経障害性疼痛に対する鎮痛薬の時間薬理的検討にも取り組みました。神経障害性疼痛に対しては既存の鎮痛薬が効きにくいといわれていますが、投与する時間を変えたら効果が高まるかもしれないというアプローチです。薬の効果を規定するのは薬物動態と薬の感受性という2つの要素です。特に薬物動態は薬学研究者の得意分野の一つでしょう。大戸研は積極的に薬物動態関連遺伝子(薬の吸収・分布・代謝・排泄を司る遺伝子)の発現リズム制御機構の解析に取り組み、時間薬理学の確立に力を注ぎます。神経障害性疼痛と直接関連はありませんが、私も BCRP・OCTN1・PEPT1 といった薬物輸送トランスポーターや、CYP1A1・CYP2D6 といった薬物代謝酵素の発現リズム解析に携わらせていただきました。薬学研究者が目指すゴールの一つはプレジジョン・メディシン(精密医療)だろうと思います。プレジジョン・メディシンとはそれぞれの患者に合った最適な治療を行う医療のことです。時間薬理学が深まることで、それぞれの患者に合った最適な治療を「最適なタイミングで」行うことが可能になると考えています。

✉ naoki-0207@umin.ac.jp

2019年から私は「生薬学・漢方分野」という看板の研究室で活動しています。まったく畑違いの領域に移ったかのように思われるかもしれませんが、扱う薬が西洋薬から東洋薬に変わっただけなので個人的には違和感はありません。漢方薬の時間薬理学的検討は当然取り組むべき課題の一つですし、体内時計に作用する漢方薬も報告されているのでその作用機序を突き詰めていくのも面白そうです。一方で、医薬品の多くは植物由来の化合物からヒントを得たものが多いことや生薬や漢方のように植物そのものを薬として用いることから、薬学部では植物について学ぶ機会が意外とたくさんあります。また、薬用植物の多くは輸入に依存しているため、医療安全保障上の観点から薬用植物の国産化・安定供給は喫緊の課題とされています。例えば、7割以上の医療用漢方薬に利用される甘草はほとんどが中国からの輸入品ですが、需要の拡大・生

産コストの増加により供給価格が高騰しています。なので、最近では植物の体内時計にも興味を持っています。よくよく観察してみると薬用植物たちも体内時計を持っています。体内時計は細胞周期に関与するため、薬用植物の成長も体内時計の制御下にある可能性があります。また、薬効成分の合成に関わる遺伝子の発現もリズムカルに変動している可能性があり、薬効成分の含量が時刻依存的に増減するかもしれません。つまり、体内時計を有効利用することで薬用植物自身の成長や薬用植物による創薬活動を効率化・低コスト化できるのではないかと妄想しています。出来たばかりの薬学部なので研究室に学生も配属されておらずまだまだ立ち上げの段階です。いずれ、ここでの研究成果について皆様と議論できるのを楽しみにしております。

