

セミナーの発表から先端研究の内容を全員が共有。互いに意見を出しあい、刺激しあう環境が魅力。

広島大学大学院医歯薬保健研究院

研究室紹介 生体機能分子動態学研究室



薬学博士 太田 茂 教授

ラットの脳内からテトラヒドロイソキノリン類を発見

太田先生の教室(研究室)は「神経毒性」と「薬物代謝」をテーマにしている。

「まず神経毒性に関する研究ですが、私たちはパーキンソン病の発症や防御のために働く、脳の内在性物質をいくつか見つけました。例えば低分子生化合物テトラヒドロイソキノリン(TIQ)類のシリーズです。これらの物質は化学構造が近いのですが、僅かな構造の違いでパーキンソン病の発症に関わるもの、防御に役立つものがあることが分かっています。テトラヒドロイソキノリンは、ラットの脳内から偶然みつけたもので、ヒトの脳内にも存在することを確認しました。テトラヒドロイソキノリンをマウスなど実験動物に投与するとパーキンソン病の症状が現れます。コントロール脳とパーキンソン病患者の脳脊髄液を比較して、パーキンソン病患者の脳内の方がテトラヒドロイソキノリンをより多く蓄積していることを確認しました。さらに、この化合物を実験動物に投与するとパーキンソン病類似症状が発現することを明らかにしました。また1メチルTIQという化合物はパーキンソン病患者の脳内では減少していることが分かっています。前処置によってパーキンソニズムを防御する作用があることを明らかにするなど確実に業績を残しています。この研究は19年ほど前、広島大学に赴任する前から続けてきた研究です」という。

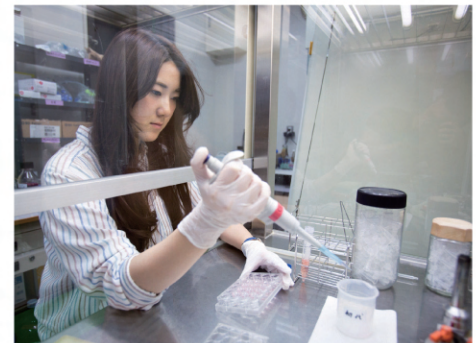


ヒト型肝臓をもつキメラマウスを使う精度の高い代謝研究

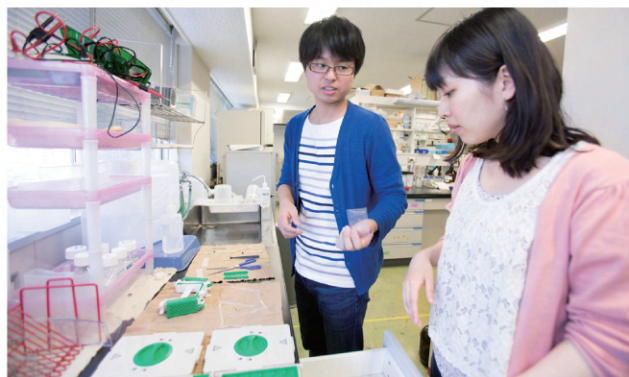
「環境化学のグループは、神経毒性をもつ環境化学物質をシリーズで研究しています。環境ホルモンに神経毒性をもつものがあると考えており、環境化学物質の毒性を研究しています。この研究は環境系のほか、動物に投与するとどんな影響があるか、発現するとどうなるかをみています」と太田先生。

教室には脳内在性物質を研究するグループや環境化学を研究するグループ。そして代謝について研究するグループがある。代謝研究のグループの研究について聞いた。

「代謝のグループはキメラマウスを使った研究を行っています。人工的にヒトの肝臓を移植したマウスで、広島大学とコラボレーションするベンチャー企業がつくりました。今まで薬物代謝は人に投与しなければ分から



ず、創薬・開発の課題でした。人では身体の負担があるため、できれば代替動物で予測ができればと考えられてきました。それをヒト型のキメラマウスが可能にしました。このマウスを使って様々な医薬品、医薬品候補の代謝が高い精度で予測できるようになりました。製薬企業でも、研究・開発の早い段階で使用すればヒトの負担を軽減し、代謝を検討できるでしょう。これに関しては、複数の会社と共同研究を進めています。例えば、肝炎の薬は肝臓でみるのが困難ですが、そんなケースでも使えます。肝炎に関しては広島大学の内科で研究しており、教室は動態を担当しています。キメラマウスを使うことで、いろいろなことが分かってくると思います」という。





★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★
薬物代謝酵素・アルデヒドオキシダーゼに関する研究
★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

太田先生は「代謝といえばシトクロム P450という薬物代謝酵素の研究が多く、それ以外の酵素の研究はマイナーな研究といわれてきました。次第にシトクロム P450について分かってきて、製薬会社はシトクロムP450に引っかけられないような薬を開発するようになりました。

私たちが研究してきたのは薬物代謝酵素・アルデヒドオキシダーゼ(AO)です。この酵素に代謝されると薬効が変わったり、毒性が発現したりします。今は私たちのもとにアルデヒドオキシダーゼに関する製薬会社からの問合せが多くなりました。マイナーといわれた研究ですが、地道に研究しているうちに注目をいただく存在になりました。インフルエンザの

治療薬がエボラ出血熱に効果があるという事例がありました。この薬がアルデヒドオキシダーゼに影響を与える医薬品でした。どのような代謝能で毒性が出るかについて製薬企業のお手伝いをすることもあります。患者さんには、代謝する人と代謝しにくい人がいて、代謝しにくい人は薬効成分が体内に留まります。代謝は人によって変わりますから、患者の特性に合わせた創薬が求められています。とくに代謝能が欠損していると効き過ぎたりします。アルデヒドオキシダーゼは、研究人口が少な



かったため個体差に関する情報が少なく、研究を進めていかなければなりません。種差、性差、年齢差を調べ、さらに原因となるメカニズムの解明につながる研究も進めています。その研究が薬物代謝の全体像の解明につながると考えています」という。



★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★
**学生同士が刺激しあう
研究室の仕組み**
★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

教室の人気はいかがですかと意地悪な質問をしてみた。

「教室に所属する学生は院生を含めて26人程度います。各研究室が引き受けられる学部生は5人までですが、毎年5人きてくれていますから、学生の人数では1番でしょう。教室配属は3年次の10月ですから、それまでは同じ教育を受けます。6年制

の学生の中には実務実習の経験から、臨床の問題点を研究に活かしたい、代謝について理解を深めたいという学生がいます。教室で行うセミナーは全員が参加して実験報告を聞きます。ここでは教員だけでなく学生も質問します。質問するには勉強していなければなりませんから、それぞれが周りの研究に興味をもっていることがわかります。刺激しあう教室という魅力があるのかもしれない。6年制の学生は、臨床や薬剤師の視点で指摘します。4年制から修士に上がった学生には参考になっているようです」と太田先生。

教室では社会への貢献度が高い研究も進められている。研究を通じて周りの人に育ててもらっているという。実践的な取り組みをする教室(研究室)だ。

