

教育講演

「病院薬剤師としての医療薬科学研究」

高田 龍平 東京大学 医学部附属病院 薬剤部 教授/薬剤部長

私たちは、尿酸やコレステロール、ビタミンなどの生活習慣病発症と深い関わりを持つ栄養物質・内因性物質のトランスポーターによる体内動態制御機構について、培養細胞等を用いた *in vitro* 実験、遺伝子改変マウスなどのモデル動物を用いた *in vivo* 実験に加え、ヒトの組織検体や電子カルテから抽出した臨床情報を用いた臨床的側面からの解析を組み合わせることで、生活習慣病関連物質の生体内挙動の全体像および病態・薬物治療との関連性を解明することを目指して研究を行ってきました。いまでも、「臨床的な問題点を基礎研究により解明し、得られた成果を臨床にフィードバックする」という哲学のもと、将来的な臨床応用を視野に入れた研究を進めています。以下に、現在までの成果の代表例2つを示します：

【新規尿酸輸送体による尿酸動態制御と痛風発症リスク、薬物相互作用に関する研究】

痛風以外にも、さまざまな疾患との関連性に注目が集まっている尿酸は、受動的に細胞膜を透過できないため、尿酸の全身動態制御においては、トランスポーターによる尿酸輸送がきわめて重要な役割を果たしています。尿中への尿酸排泄については、再吸収に関わる分子として URAT1 と GLUT9 が同定されています。

一方、長く不明であった尿酸分泌トランスポーターの実体として、私たちを含む多施設共同研究の結果、薬物トランスポーターとしても有名な ABCG2/BCRP が見出されました¹⁾。また、ABCG2 が腸管から糞中への尿酸排出を担い、ABCG2 の機能低下が新たな病態分類である“腎外排泄低下型”高尿酸血症を引き起こすことが明らかになりました²⁾。さらに、ABCG2 と薬物との相互作用に着目した解析を進めた結果、フェブキソスタットは臨床濃度において ABCG2 を介した尿酸輸送を阻害しうることが示されました³⁾。その後も、新規尿酸輸送体の探索を進めています⁴⁾。

【エゼチミブによる脂溶性ビタミン吸収阻害を介した薬物相互作用に関する研究】

腸管からのコレステロール吸収において NPC1L1 は主要な役割を果たし、NPC1L1 阻害剤エゼチミブは脂質異常症治療薬として臨床で用いられています。従来、NPC1L1 はコレステロールなどのステロール類選択的なトランスポーターであると考えられていましたが、私たちは、NPC1L1 がビタミン E やビタミン K などの脂溶性ビタミンの腸管吸収においても重要な役割を果たすことを見出しました。さらに、モデル動物を用いた薬理実験と臨床情報を組み合わせた解析により、エゼチミブと抗血液凝固薬ワルファリン（ビタミン K 拮抗薬）の薬物相互作用が、ビタミン K の吸収阻害を介したものであるという新たな薬物相互作用の機序を発見しました⁵⁾。

本講演においては、これらの医療薬科学研究の成果を紹介するとともに、薬剤師教育の現状や病院薬剤師にとっての研究の重要性などについてもお話ししたいと思います。

【参考文献】

- 1) *Science Transl Med.* 1(5):5ra11 (2009). PMID: 20368174
- 2) *Nature Commun.* 3:764 (2012). PMID: 22473008
- 3) *Front Pharmacol.* 7:518 (2016). PMID: 28082903
- 4) *Proc Natl Acad Sci USA.* 117(31):18175-18177 (2020). PMID: 32690690
- 5) *Science Transl Med.* 7(275):275ra23 (2015). PMID: 25696002

高田 龍平 / TAKADA Tappei

所属	東京大学 医学部附属病院 薬剤部 教授/薬剤部長
学位	博士（薬学）（2004年3月 東京大学）
経歴	2001年4月 - 2004年3月 東京大学大学院 薬学系研究科 日本学術振興会特別研究員（DC1） 2004年4月 - 2007年3月 東京大学医学部附属病院 薬剤部 助手 2007年4月 - 2012年6月 東京大学医学部附属病院 薬剤部 助教 2012年7月 - 2022年5月 東京大学医学部附属病院 薬剤部 講師 2013年1月 - 2022年3月 東京大学医学部附属病院 薬剤部 第一副部長（併任） 2022年4月 - 現在 東京大学医学部附属病院 薬剤部長（併任） 2022年6月 - 現在 東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授
受賞歴	2011年11月 日本薬物動態学会 奨励賞 2012年3月 日本薬学会 奨励賞 2016年4月 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 2016年7月 日本動脈硬化学会 若手研究者奨励賞 最優秀賞 2016年12月 臨床薬理研究振興財団賞 学術論文賞 2017年12月 第1回 痛風財団賞 2018年6月 日本ビタミン学会 奨励賞 2018年7月 第7回 三島海雲学術賞 2020年2月 日本痛風・尿酸核酸学会 学会賞