

CMSI Seminar オーガナイザー
前田和哉（薬学系研究科）

去る 2011 年 11 月 15 日（火）、CMSI-GCOE セミナーが学内・外の参加者を多数集めて開催された。本セミナーは 2008 年 7 月より実施されているグローバル COE プログラム「学融合に基づく医療システムイノベーション（CMSI）」（拠点リーダー：片岡一則教授）の一環として企画、開催されている。

今回のセミナーは、米国ファイザー社の薬物動態分野の研究者として、R. Scott Obach 博士をお招きし、“ALDEHYDE OXIDASE IN DRUG RESEARCH”という題目で講演をしていただいた。

Obach 博士は、製薬会社の研究者の中でも、非常に薬物動態学に造詣が深く、これまで薬物動態に関わる各プロセスについて、*in vitro* 実験データに基づく *in vivo* における体内動態パラメータの予測法を多数開発しており、会社の研究者としては異例な数の論文を発表している。今回は、特に薬物動態分野でもまだなじみのない、aldehyde oxidase という酵素による代謝について、新薬開発中に体験したことも踏まえてお話しいただいた。通常、薬物の体内における代謝としては、cytochrome P450 (CYP)に代表される酸化代謝反応であり、CYP はミクロソーム画分に局在することから、通常、製薬企業においては、肝ミクロソームによる代謝実験を行い、代謝安定性として評価を進めることが多い。今回の話の中では、複数の創薬事例において、肝ミクロソームの代謝クリアランスから代謝安定性が高く、低クリアランスと推定された薬物が、実際にヒト臨床試験で体内動態データを取得してみると、思いがけず高いクリアランスが見られたことが語られた。さらに、肝サイトゾル(aldehyde oxidase は、サイトゾルに局在する酵素)を用いて検証してみると、はるかに高いクリアランスが再現できたこと、また、aldehyde oxidase の阻害剤によってその代謝が阻害されたことから、通常のみクロソーム実験だけからでは、代謝安定性を予測するのは危険であることを示した。最近では、ヒト肝細胞を用いての代謝実験により、全ての代謝をあらかじめ考慮する動きもあるようであるが、高価であることから、やはり肝ミクロソームの需要は高く、このような見誤りを防ぐためにも、現在では、化学構造式から、aldehyde oxidase による代謝を受ける部位の推定にも取り組んでいるようである。これまでの代謝に関する常識を破るような知見に対して、内部生に加え学外の方の参加もいただいた本セミナーは、活発な討論がなされ、非常に有意義なセミナーになったと考えている。

最後に、本セミナーに多大なるご支援をいただきました CMSI セミナーの関係各位に深謝いたします。

