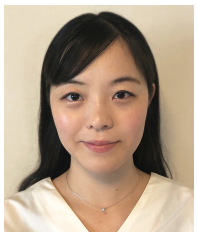
薬 剤 学, **81** (4), 296–299 (2021)

≪若手研究者紹介≫



研究者人生における分岐点

村　田　祐紀子*　Yukiko Murata
田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 薬物動態研究所

1. は　じ　め　に

私は現在，田辺三菱製薬株式会社薬物動態研究所で創薬研究に従事している．大学で“薬物動態学”に出会ったことをきっかけに，研究室でのトランスポーター研究，会社での創薬初期から開発後期に至る薬物動態研究，イギリス留学を経験し現在に至る．私は製薬企業で平凡に過ごしてきたような気がしているが，今回このような執筆の機会をいただいたので，自身の研究生活を振り返り，これまでに出会った人々との繋がりや経験，人生の分岐点における思いをご紹介したいと思う．読者の皆さんに興味を持っていただけると幸いに思う．

2. “薬物動態学”研究との出会い

研究室選びの大学 3 年生時，薬物動態学研究室（金沢大学・玉井郁巳教授）に配属になったことが間違いなく私の研究者人生における分岐点だったと言える．当時の私は，「薬学部でしか学ぶことのできない学問を研究してみたい」という漠然とした想いから，“薬物動態学”は最も気になる学問であった．金沢大学には“薬物動態学”を専門領域に研究されている先生方が多くいらっしゃり，人気の領域であった．薬物動態学研究室は厳しいらしい，大変らしい，覚悟のない者は入ってはいけないという噂もあったものの，将来企業研究者になりたいと思っていた私にとっては，とことん研究に向き合える環境に身を置けるとポジティブに捉え，また，先生方の人柄や，先輩方の楽しい雰囲気に惹かれ，トランスポーター研究で著名な玉井先生の研究室を希望した．

研究室に入って初めにいただいた研究テーマは，有機アニオントランスポーターの遺伝子多型の研究であった．配属された当初は，英語論文を読むことに苦戦し，知りたいことはたくさんあるのに思ったように情報を集めることができず，苦労した記憶がある．そんな中，同様の研究内容が海外のチームから発表され，初めての研究テーマは中断という形で終了した．私はこの苦い経験から，研究のスピードが如何に重要であるかを痛感した．当然のことではあるが，新しく投稿される論文をこまめにチェックし世の中の動向を追うことはとても大切だと学んだ．

その後，玉井先生，白坂善之先生の下で，トランスポーターが仲介する薬剤輸送とフルーツジュース（FJ）の相互作用の検討を行った．ヒト臨床試験において，FJ 併用時は水での服用時に比べて抗アレルギー薬フェキソフェナジンの血漿中濃度が低下することが知られていた[1]．所属研究室ではこの点に着目し，ヒト小腸に発現する有機アニオントランスポーター 2B1 が医薬品の吸収に働き，またその活性が FJ（グレープフルーツジュース，オレンジジュース，アップルジュース）の影響を受けることを，トランスポーターを発現させた *in vitro* の試験系において明らかにした[2]．

幸いにも博士前期課程 2 年生の秋，カナダのトロントで行われた International society of the study of xenobiotics（ISSX）にて研究成果を発表する機

*2014 年 3 月金沢大学大学院医薬保健学総合研究科博士前期課程修了，同年 4 月田辺三菱製薬株式会社薬物動態研究所入社，2019 年 2 月～2020 年 12 月 The University of Manchester Visiting Scientist．趣味：旅行，プランター菜園．連絡先：〒227–0033 横浜市青葉区鴨志田町 1000　E-mail: murata.yukiko@ma.mt-pharma.co.jp

会をいただいた．初めての海外発表ということで入念に準備をしたが，質疑応答においてインドの研究者から質問攻めにされ，答えは持っているのにうまく答えることができず，もどかしい思いをしたことを鮮明に覚えている．伝えたいことを伝えるための“ツール”としての英語力の重要性を体感した出来事だった．

3年間を過ごした研究室は，どちらかといえば体育会系の研究室であり，先生方からは熱い研究指導をしていただいた．投げ出してしまいたいと思ったことは何度もあったが，諦めずに可能性や仮説を一つ一つ検証していく，研究とは何かを一から学ぶ大切な経験をすることができたと思う．その後の進路を考えた折に，各製薬会社の所長さんたちによる，「企業における薬物動態学研究者とは」を題材にした討論会を聴講する機会があった．もともと企業研究者に憧れのあった私だったが，会社における研究員とは何かをイメージするよい機会であったように思う．その後，田辺三菱製薬に入社．会社員生活がスタートした．

3. 企業研究者としての始まり

入社後は，開発後期テーマの薬物動態業務を行う部署に配属された．主に，臨床試験入りを控えた化合物の薬物相互作用リスク評価を中心に信頼性基準下を含む薬物動態試験を担当し，企業における薬物動態の役割を学んだ．気になったことはすぐに試してみたい自分にとって，綿密に計画し取るべきデータを取りに行く，企業の開発後期ステージにおける試験の進め方にとても衝撃を受けたことを覚えている．なぜそのデータを取るか，いつ取るか，結果をどう考察するか，自部署に留まらず，他部署と連携を取りながら化合物のステージアップを目指すという過程を通じて，企業で創薬研究をしているという実感を得ることができた．また，初めて試験を担当した化合物が臨床試験入りした時は，この化合物が病気で苦しむ人を救うかもしれないと何とも言い表せない気持ちを感じた．企業研究者として創薬に携わることの意味がここにあると思った．

また，肝臓に濃縮的に取り込まれる化合物を担当したことがあった．カルボン酸がついた骨格であり，トランスポーターの関与が疑われたが，発現細胞を用いた輸送試験の結果では，有機アニオントランスポーターの基質ではないとの結果を得ており，そのメカニズムを明らかにすることがミッションであった．論文情報を参考に，肝細胞を用いた検証実験を行うことにしたが，吸着性の高い化合物であったことから評価にとても苦労を要し，試験条件の最適化を考える上で，大学時代の研究経験を活かすことができたと思う．その後，その化合物は順調に臨床試験が進んでおり，自身の検討が少しは候補化合物の課題解決に貢献できたのではないかと思っている．

入社3年目，社内の組織体制の変更により，創薬初期，開発後期といったステージによる業務分担がなくなり，創薬初期から申請，上市後まで幅広い非臨床薬物動態業務を担当するということになった．広い視野で仕事ができるようにはなったが，その反面企業研究者としての専門性の軸をどこに置くか悩んだ．大学院でトランスポーター研究を行い，会社に入ってからも主にトランスポーターに関わる評価業務を多く担当していたため，専門領域を広げ，深めていきたいと考えた．当時の上司の勧めもあり，ご縁があって杉山雄一先生（現，城西国際大学）主催の，企業研究者が会する PKPD セミナーに参加させていただくこととなった．知識不足の私に対して，杉山先生を始めとしたセミナーに参加されている先生方には感謝しきれない程，丁寧にご指導いただいた．“薬物動態学研究室”出身でありながら生理学薬物速度論（PBPK）が苦手だった私であったが，セミナー内で実施していたテーマに取り組むうちに，その基本を理解することができるようになった．会社で触れるデータ以上の解釈，解析方法に触れることは，自己研鑽の場として非常に有意義なものであり，大きな刺激を受け，貴重な経験となった．

4. マンチェスターでの多くの出会い

入社5年目，自身にとって大きな転機が訪れた．PBPK モデルを始めとしたモデル解析を行う中で，もっと自分の専門性として深めていきたいと考えていた折に，約2年間，マンチェスター大学の Amin Rostami 教授のところへ留学する機会を得たのである．Amin 先生は PBPK モデル研究の第一人者であり，マンチェスター大学 The Centre for Applied Pharmacokinetic Research（CAPKR）の所長を務められている．CAPKR は，薬物動態研究に特化し，製薬企業が関心のある問題に取り組むことを目的と

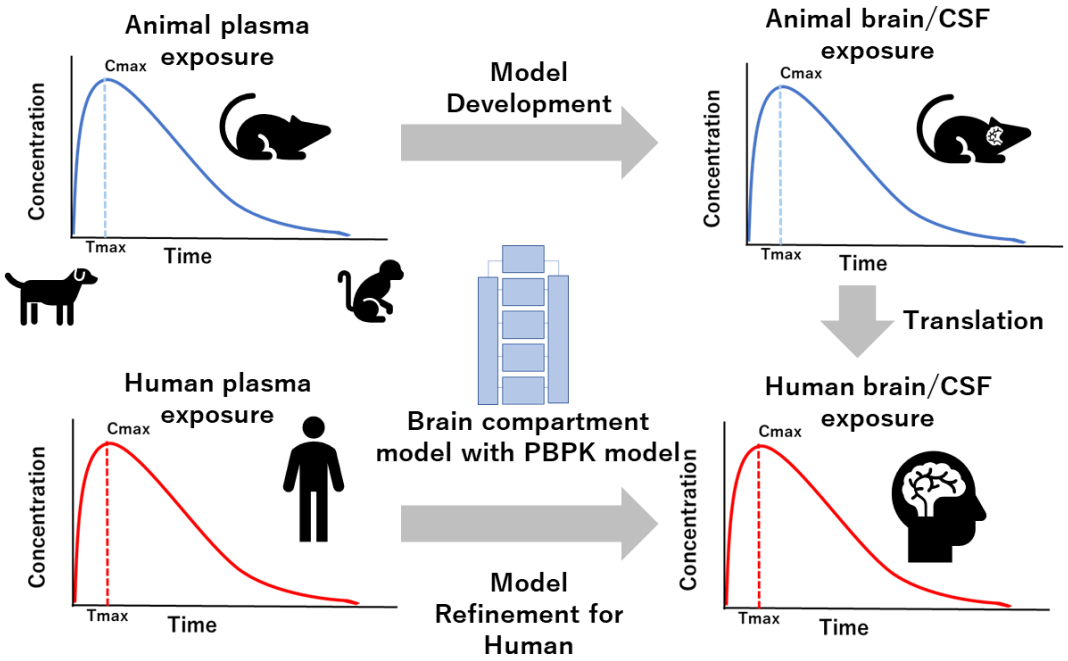


図 1　非臨床データを用いた PBPK model による臨床データの予測アプローチ

して創設されているコンソーシアムで，大学，製薬企業から多くの薬物動態研究者が所属している．私は CAPKR において，Amin 先生，Aleksandra Galetin 先生および Kayode Ogungbenro 先生らとともに，中枢における PBPK モデルの開発を目指した研究を行った．内容を少し紹介させていただきたい．血液脳関門を通過する薬物の透過，および脳内の局所濃度–時間プロファイルを予測することは，中枢神経系に作用する薬物を開発する上で重要であるが，ヒトの脳からの薬物動態データは倫理的な理由から非常に限られている．そのため，モデルの予測性能は *in vitro* および *in silico* 情報に依存し，ヒトのデータの代わりにラットで評価される可能性がある（図 1）．これまで報告されているモデルでは，脳血液，脳脊髄液および脳実質から構成され，薬物の受容体結合動態の予測に重要な脳細胞内および脳細胞外液を考慮していないことが多い．ラットの *in vivo* データおよび *in vitro* データを基に，bottom-up アプローチで複数コンパートメントからなる中枢モデル構築を行った．開発した 6-compartment brain model は，モデルパラメータの最適化を行うことなく，血液および脳細胞外液コンパートメントにおける化合物の濃度–時間プロファイルを精度良く予測した．本内容は American Association of Pharmaceutical Scientists（AAPS）学会で発表した[3]．

留学先では人との出会いに恵まれ，特に Kayode 先生とは毎日のようにディスカッションを行い，Aleksandra 先生は大きな会議の前にいつもアドバイスをくださった．Amin 先生からは「You should increase your self-confidence!」と言われ，特に会議で発言するとき，ネイティブでないという不安感から委縮しがちな自分の気持ちを奮い立たせるためによくこの言葉を心の中で唱えた．研究テーマを通して，多くの海外の企業研究者とも共同研究する機会も得たが，皆さんが私の話を聞いて建設的なアドバイスや意見，実験データを提供してくださった．研究の取り進めはもとより，留学先のメンバーたちと共に議論しテーマを進めた経験により私はとても自信がついた．日本人は自己主張が控えめだと言われるが，意見があれば主張し，理解できるまで議論するという一見するとシンプルなことを今後も心がけていきたいと思う．

海外生活において重要なことは，人と意思疎通を図るための英語力はもちろん必須だが，異国に住むということは思い通りにいかない経験の連続であり，最も大切なことは異文化に対する適応力ではないかと思う．日本での価値観は国外では通用しないことが多いことを念頭に置き，研究室のメンバーがそうしてくれたように，お互いのバックグランドや文化，思想を大切にし，尊重していくことが大切だ

と学んだ．これは海外だけではなく，日本においても重要なことだと理解しているが，外国人として海外で生きてみて強く実感した出来事であった．

留学期間中にコロナ禍に見舞われ，ロックダウンにより大学が完全閉鎖．先生や同僚と突然会えなくなり，オンラインを駆使し，研究を取り進める異例の留学生活であったが，留学先で得たモデル解析の技術や知識は今後の会社における創薬初期テーマにおいてもぜひ応用していきたい．

5. 最　後　に

本原稿を執筆するにあたり，自分の人生を振り返ると，素晴らしい人との出会いに恵まれていると感じる．ともに研究に取り組んでくださった多くの方々に，支え，教え，議論していただいたことが現在の私の基礎を築いていると実感するとともに，これからも新たなことに挑戦し今後の新薬開発に活かしていきたいと思う．

最後になりますが，私が研究人生で多大なるご指導を賜りました金沢大学医薬保健学総合研究科・玉井郁巳教授，白坂善之准教授，城西国際大学薬学部・杉山雄一教授，東邦大学薬学部・宮内正二教授，The University of Manchester・Amin Rostami 教授，Aleksandra Galetin 教授および Kayode Ogungbenro 先生に深く感謝致します．また，大学および会社生活で共に過ごし議論してくださったすべての同僚の方々，支えてくれた家族と友人に感謝致します．

引　用　文　献

1) G. K. Dresser, D. G. Bailey, B. F. Leake, U. I. Schwarz, P. A. Dawson, D. J. Freeman, R. B. Kim, Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine, *Clin. Pharmacol. Ther*., **71**, 11–20 (2002).
2) Y. Shirasaka, M. Shichiri, Y. Murata, T. Mori, T. Nakanishi, I. Tamai, Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption, *Drug Metab Dispos*., **41**, 615–621 (2013).
3) Y. Murata, Z. Al-Majdoub, A. Galetin, A. Rostami-Hodjegan, K. Ogungbenro, Physiologically based pharmacokinetic modeling of brain for prediction of local target site concentration in rat, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSci 360, 924329 (2020).