

## 編集後記—Fork in the Road

ウィーンで2006年の7月末に開かれたコントロールドリリース学会 (CRS) で“Fork in the Road”というセッションでの講演を依頼された。“これまでの研究生活で、自分の歩く道を決定するにあたり重要と思うことについて、若い研究者にメッセージして欲しい”との依頼であった。Fork in the Roadとは、文字どおり道の中にささったフォークで、“重要な選択をする必要のある人生の岐路”という意味である。自分自身の研究生活を振り返ると重要な岐路は幾つかあったが、最初のForkは、博士課程の1年の時に受けた栗津荘司先生の“生理学的薬物速度論”の講義である。米国の化学工学の研究者より発信されたこの考えの新鮮さに、大変に感激したことを鮮やかに覚えている。それまでのコンパートメントモデルに疑問を覚えていた時でもあり、*in vitro*実験から得られる生化学的パラメータ(結合、代謝、生体膜輸送)をモデルの中に組み入れることで、血中濃度のみならず、標的組織における濃度推移も予測できることは感激であった。数ヶ月後には、私自身の研究をこの考えのもとに動かすことに決心した。その後30年以上、ずっとこの根本的な問いかけ(輸送、代謝、結合の特性から機構論に基づき、生体内での薬物動態を予測する)に答えるための研究を続けている。

この時(約30年前)、ある解熱鎮痛剤の血中濃度推移、組織濃度推移の投与量依存性に大きな種差(ラット、ラビット)が見られ、そのことを試験管内(*in vitro*)で測定した代謝特性の違いを基に生理学的モデルを用いて定量的に予測できたときに、人生ではじめて、学問の素晴らしさを味わった。しかし、周囲から、“*in vitro*と*in vivo*は環境が違い、簡単に予測できるはずがない”という多くの批判を受けた。その後、何とかこの批判に答えようと研究を積み重ねた。15年ほど前からヒトでの肝臓を用いた*in vitro*試験を行うことが可能となり、動物のみならずヒトでの予測へのチャレンジが始まった。その後、予想が困難な場合には、その化合物の性質によって、モデル解析にあたっての仮定(例えば、細胞内への薬物分布が瞬時に生じるといった仮定)が成立していない場合であり、*in vitro*測定パラメータを増やすことにより予測が改善できることを示してきた。今では、このような方法論は、*in vitro/in vivo* extrapolation (IVIVE)と呼ばれ、多くのグローバル製薬企業で日常的に、動態特性スクリーニング法として用いられている。

このような予測法(IVIVE)により、血中濃度推移のみならず肝臓、脳、癌などの組織中濃度推移の予測も可能になる。しかし、予測を行っても、ヒト組織中での薬物濃度推移が測定されることは極めて稀であり、予測の正しさは血中濃度推移、尿中排泄などの測定可能なものとの比較のみでしか実証できないという歯痒さがあった。本年の6月に厚労省よりマイクロドージング臨床試験(MD試験)のガイダンスが公表された。本年はMD試験元年である。MD試験における測定法の一つであるPETを用いれば、組織中での薬物濃度推移を非侵襲的に追うことができる。私は、このことに大きな期待を持っている。これまで30年かけて確立してきたIVIVEの方法論が、分子標的(薬効、副作用)のある組織での薬物濃度推移にまで拡張できるかどうかを実証できることになるからである。今後、できるだけ多くの化合物を用いてこの実証をしていきたいと切望している。本年は、私の研究生活における最後のForkになるかもしれず、気分の高揚を抑えることができない。

(杉山雄一)