

9月19日(日) 15:00~16:00 第1会場(福岡サンパレス 2F 大ホール)  
座長：九州大学病院 薬剤部 教授/部長 家入 一郎

SL1

## 身体に優しい時間治療

おおど しげひろ  
大戸 茂弘



九州大学大学院 薬学研究院薬剤学・教授/  
薬学研究院長・薬学府長・薬学部長

体内時計は、時計遺伝子により制御されている。24時間周期の日リズムは、多くの疾患症状に認められる。また医薬品適正使用の向上を目指し、投薬時刻により薬の効果が大きく異なる。さらに、医薬品の添付文書などに服薬時刻が明示され、時刻により処方内容を変更した製剤や時間制御型DDSが、臨床応用されている。抗癌剤の副作用軽減を目指し、生体リズムに合わせて注入速度を変更できるクロノポンプが使用されている。我々は、クロノケミカルバイオロジー技術(化合物と反応-時間-局在に着目した時空間解析技術)を駆使して、化合物による時計遺伝子の障害、操作、診断技術の構築に成功した。

生体リズム診断の視点から、各種細胞中の時計遺伝子、血中の代謝物質を測定する方法が開発された。また癌細胞の増殖や血管新生、シグナル伝達、免疫、薬物代謝・輸送のリズムを解析し、投薬タイミングを設定するための生体リズムマーカーを同定した。

生体リズム障害の視点から、夜間のシフトワーカーは乳癌のリスクが高まる。また働く時間が昼夜決まっていない交替制勤務者では、仕事の時間が昼間に限られる日勤者に比べて前立腺癌にかかりやすい。高齢者の不眠対策として、生活習慣を見直し、昼間に光を浴びることが望ましい。

生体リズムの操作の視点から、光、薬、栄養素、微弱電流により分子時計を調整する技術を開発し、病態に加えて薬効リズムを操作することに成功した。生体リズムを操作することにより積極的な時間治療を展開できる。

細胞連関の視点から、癌幹細胞様細胞の細胞数リズムの成因として、非幹細胞からのWNT/ $\beta$ -cateninシグナル伝達リズムによる制御機構を解明し、癌幹細胞を標的にした難治性乳癌の新規治療法の開発を目指している。

臓器連関の視点から、慢性腎臓病時にTGF- $\beta$ 発現が亢進し、肝臓の分子時計の発現低下、代謝不全によるレチノール過剰蓄積が、分子時計を介して腎臓や心臓の線維化および炎症に関与すること(腎-肝-心連関)を明らかにした。またリズムカルに変動する因子を標的とした化合物を同定し、クロノケミカルバイオロジー技術を駆使して新規標的分子と新規機能を発見し、アカデミア創薬研究へ展開している。

生体は体内時計の階層構造をうまく利用し、生体のホメオスタシス機構を維持している。生体リズムの乱れが疾患リスクを高め、それを調整することにより治療効果を向上できる点が新たな治療戦略となりうる。

### 略歴

- 1988年 愛媛大学大学院医学研究科博士課程修了
- 1989年 米国南カリフォルニア大学薬学部ジョンスタッフアー薬剤学研究所研究員 (Dr. Vincent H. L. Lee 研究室)
- 1990年 愛媛大学医学部助手
- 1993年 九州大学大学院薬学研究科薬物動態学講座助手
- 2001年 九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野助教授
- 2005年 九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野教授
- 2010年 九州大学大学院薬学研究院副研究院長
- 2014年 九州大学大学院薬学研究院長・薬学府長・薬学部長
- 2018年 九州大学副理事
- 2020年 九州大学大学院薬学研究院長・薬学府長・薬学部長 現在に至る
- 1991年 臨床薬理研究振興財団賞 (日本臨床薬理学会)
- 2002年 学術振興賞 (日本薬学会)
- 2020年 薬学会賞 (日本薬学会)