

日本臨床薬理学会海外研修員報告書

－その1（研修経過報告書）－

日野ひとみ

Division of Clinical Pharmacology and Toxicology

The Hospital for Sick Children

【はじめに】

平成25年8月から、カナダにあるトロント小児病院(The Hospital for Sick Children (SickKids))の臨床薬理学部門(Division of Clinical Pharmacology and Toxicology)で伊藤真也教授を指導医として研修を行っています。

トロントはオンタリオ湖のほとりに広がるカナダ最大の人口約250万人の都市です。故郷の愛媛県の人口が約50万人ですので、大変な大都市にきたものです。朝夕の地下鉄の通勤ラッシュの過ごし方もうまくなってきました。

気候に関しては、風の強い日が多いことに驚きました。夏は帽子が飛んでしまう程度の影響ですが、冬はその風のせいで体感温度が10から20度ほど下がります。例年ですと体感温度は、温暖な愛媛では想像もつかないような-30度(体感温度)にまで至ることもあります。しかし、今年の冬は数十年ぶりの記録的な暖冬で、0度前後が通常で、-10から-20度(体感温度)まで至るような日は数日のみでした。防寒対策も慣れてきましたが、去年は-20度(体感温度)が連日で、2年目の記録的な寒さだったということですので来年がどうなるかは気になるところです。また、二酸化炭素削減問題を考えると思うところもありますが、室内はセントラルヒーティングで愛媛の冬よりも快適でした。

こちらのウインタースポーツといえばアイスホッケーですが、国技にも制定されています。いたるところにインドアやアウトドアのスケートリンクが無料で開放されています。わが子たちもその恩恵にあずかり、スケートを楽しんでいます。

【伊藤ラボの紹介】

トロント小児病院は1875年に大英帝国の第2の小児病院として設立されました。研究においては、Dr. Charles Bestにより1921年にインスリンが発見されたことで有名です。このように歴史ある病院で、教育システムも整っており様々なレクチャーが提供されています。レクチャーの内容は、医療倫理から基礎や臨床研究まであり、充実した環境であると実感しています。

臨床薬理学部門の臨床業務としては、Motherisk Project (<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>)という妊娠出産にかかわる薬のコンサルトや情報発信を始めとした様々な業務があります(図1)。

研究部門は、薬に関する **systematic review** をまとめたり、薬の投与量に関する解析を行っています。基礎研究としては、特に乳腺とトランスポーターに関する解析を行っています。

(図2、3)

このように多岐にわたる業務が行われており、基礎研究に配属された私でも臨床のカンファレンスに参加できるなど広く経験できる土壌があります。

#### 【こちらにきたきっかけ】

私は、自治医科大学を卒業し、プライマリケア医として義務年限を地域で過ごしました。その後、サブスペシャリティーとしていた小児科（愛媛大学大学院小児科医局）に所属し、地域中核病院にて小児科専門医として勤務しながら、小児神経科医としてのスペシャリティーを志しているところでした。

臨床医としての幅を広げるために参加した日本臨床薬理学会で出身大学である自治医科大学の藤村昭夫教授に偶然お会いし、臨床研究についての提案をいただき、臨床薬理学という各医療分野にかかわることのできる学問にプライマリケア医として魅力を感じました。プライマリケア医として診療所に勤務した期間に漢方薬の魅力に取りつかれ、大学院時代は漢方薬の熱性けいれんに対する作用を研究しました。学位審査の折には愛媛大学大学院薬物療法・神経内科の野元正弘教授にもご助言をいただきました。同大学大学院小児科の石井榮一教授から伊藤教授をご紹介いただきましたが、野元教授にも臨床薬理学や海外留学に関して相談させていただいた時に背中を押していただきました。今後は小児神経科医としての道を深めていく予定ですが、プライマリケア医としての基礎を持ち、臨床薬理学的手法を駆使して、一般小児から小児神経の、漢方薬をはじめとした薬剤に関する情報を発信できるようになりたいと思っています。

#### 【現在の研究について】

伊藤教授は、基礎の分野では **methotrexate** と膜たんぱくトランスポーターである **ABCG2** の関係について研究を行っていますが、今回、そのトランスポーターの実験手技を利用して、脳神経とトランスポーターに関する知見を深めるという使命をいただきました。基礎研究は大学院以来のことで勘を取り戻すのは大変ですが、臨床をしながらの大学院時代でしたのでやり残した部分を強化し有効なものにできると考えています。

現在は、卵巣がんをはじめとして乳がんや肺がん、胃がんなど様々ながん治療において用いられる有糸分裂阻害剤の一つである **paclitaxel** をターゲットドラッグとしています。**paclitaxel** の副作用として神経障害が有名ですが、それとビタミンのトランスポーターが関与しているかどうかの **pilot study** を行っています。論文から仮説を立て、実験を行います。実験の結果が仮説と異なっている場合、別の仮説を論文から導き出すか、温度や薬剤の濃度、薬剤への暴露時

間などの調節で、仮説を証明できる結果をだすか、裏を返せば実験条件が微妙に違うことで容易に偽りを呈することになるという実験の恐ろしさはありますが、より正しい真実の探求という実験の醍醐味を味わっています。

半年間は飛ぶように過ぎていきましたが、残りの1年半の留学期間を実りあるものにできるよう研鑽したいと思います。

トロントでの研修生活をスタートさせるためにご尽力いただいた、日本臨床薬理学会の先生方、日本製薬工業協会の皆さま、愛媛大学大学院小児科学講座石井教授、同大学大学院薬物療法・神経内科野元教授、公立学校共済組合四国中央病院鎌田正晴院長にこの場を借りて深謝いたします。

## トロント小児病院臨床薬理学部門

- **Reproductive toxicology clinic (Motherisk clinic)**  
妊婦授乳婦のくすりの服用に関する相談
- **Safety of drugs in breastfeeding**  
母乳への薬物移行と安全性
- **Breastfeeding clinic and round**  
授乳外来および検討会
- **Clinical consultation/patient care**  
臨床コンサルテーション/患者ケア
- **General clinical pharmacology**  
臨床薬理学全般
- **Adverse drug reactions (DART clinic)**  
薬物有害事象に関する相談
- **Therapeutic drug monitoring**  
治療薬物モニタリング
- **Pain management**  
疼痛マネージメント



(図1)

## 臨床研究

### - *Canadian Pharmacogenetics Network for Drug Safety (CPNDS)*

Genome-wide association identifies RARG as a novel gene for susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nature Genetics* 2015; 47: 1079-1083.

### - *Motherisk*

Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98:417-441

### - *N-phenoGENICS:*

Neurocognitive-Phenome, Genome, Epigenome and Nutriome In Childhood Leukemia Survivors. Genetic predisposition to Methotrexate related encephalopathy in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) survivors  
*CIHR (Canadian Institute of Health Research) Funded*

### - *Population PK*

Population PK modeling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: A milk concentration-based prediction model. Tanoshima R, Garcia-Bournissen F, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg BJ, Wallach I, Ito S. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:918-928

(図 2)

## 基礎研究

### - *Mammary gland drug transport*

Regulation and expression of multidrug transporter Abcg2 in the lactating mouse mammary gland. Wu A, Yang M, Dalvi P, Turinsky AL, Wang W, Butcher D, Egan SE, Weksberg R, Harper PA, Ito S. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 307:E596-E610.

Induction of multidrug resistance transporter ABCG2 by prolactin in human breast cancer cells. Wu A, Dalvi P, Lu X, Yang MD, Riddick D, Matthews J, Clevenger CV, Ross DD, Harper PA, Ito S. *Mol Pharmacol* 2013; 83(2):377-88

(図 3)