

## 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）－

加藤隆児

Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto

#### 1. はじめに

私は2016年2月からカナダのトロント大学薬学部 Jack Utrecht 教授の御指導の下で研修を行っています。Jack Utrecht 教授は Idiosyncratic Drug Reaction に関する研究で世界的に有名な方であり、私は現在 catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害剤であるトルカポンの反応性代謝物がインフラマソームを活性化させるか否かについて研究をしています。

#### 2. トロント大学について

トロント大学は、オンタリオ州にある州立大学で、創立は1827年と古く、構内には非常に古い建物が多く残っています。研究も非常に盛んであり、インスリンの発見などノーベル賞受賞者も多数輩出しています。キャンパスはトロント市のダウンタウンにあるセントジョージキャンパス、隣のミシサガ市にあるミシサガキャンパス、トロント市の東部にあるスカボロキャンパスの3つがあり、学生数はおよそ86,000人とカナダでは最大規模の大学です。英国式のカレッジと呼ばれる学寮制が採用されているのも特徴の一つです。留学生は世界165か国から集まってきており、最も多い国は中国でおよそ9,000人もの学生が在籍しています。また、大学院生の活動も非常に活発であり、薬学部では University of Toronto's Pharmaceutical Sciences Graduate Student Association (PSGSA) が組織されており、様々なイベントを行っています。さらに薬学部では毎年6月に大学院生の研究成果を発表する graduate research in progress symposium (GRIP) が開催され、活発な議論が行われています。

#### 3. 研究室および研究内容の紹介

研究室を主宰されている Jack Utrecht 教授は、内科医であると同時に医学部に入られる前には大学で有機化学を専攻されていました。そのため、常に薬物を化学的な面と生物学的な面の両方から捉えながら研究をされています。日頃から薬学部の学生にはもっと化学を学んで薬をよく知ってほしいと言っておられ、教育についても非常に熱心な先生です。特異体質性薬物反応について研究を続けられ、薬疹や肝障害などを中心にその発症機序の解明を行っておられます。特異体質性薬物反応の発症機序として、現在 hapten and

danger hypotheses が提唱されています。この仮説は、薬物あるいはその反応性代謝物が hapten となるだけでは免疫寛容が起こるために障害は起こらず、特に反応性代謝物が肝臓をはじめとする臓器に細胞ストレスとなることで danger signal が放出され、antigen presenting cell (APC) においてインフラマソームの活性化などにより免疫寛容が解除され、その結果免疫反応が起こるといえるものです (図 1)。私は現在、COMT 阻害剤であるトルカポンの反応性代謝物が APC においてインフラマソームを活性化するか否かを *in vitro* で検討しています。トルカポンは重篤な肝障害のため日本では 1998 年に市場から撤退した薬剤です。その発症機序は明確にわかっていませんが、こちらの研究室ではインフラマソームの活性化が関与しているのではないかと考えています。インフラマソームが活性化されると caspase-1 が活性化され IL-1 $\beta$  や IL-18 が細胞外に放出されるため、現在私はトルカポンを肝細胞に添加した後、その培養液をマクロファージに分化させた THP-1 細胞に添加し、培養液中に放出されてくる IL-1 $\beta$  濃度の測定を行っています。今後は THP-1 細胞の caspase-1 活性の測定も行う予定です。日本では普通に行っていた実験も環境が変わったためか様々なトラブルに見舞われました。現在ではそれら問題も解決し、実験のほうも軌道に乗ってきています。今後得られる結果について、研究室の仲間とディスカッションしながら、留学期間中にさらに多くのことを学びたいと思っています。

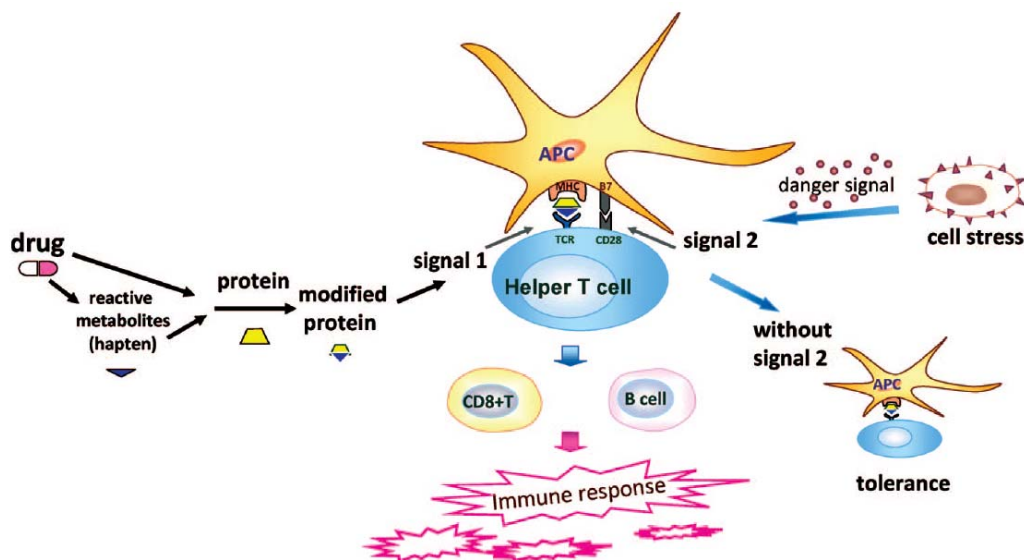


図 1. 特異体質性薬物反応において提唱されている hapten and danger hypotheses (Chem Res Toxicol 21: 84-92, 2008 より引用)

#### 4. カナダでの生活について

カナダの国土面積は日本の約 27 倍と非常に大きいですが、人口は日本の約 4 分の 1 (およそ 3500 万人) と少なく、さらに人口の約 3 分の 1 がトロント市のあるオンタリオ州に集中しています。冬は氷点下 20-30 度と寒さが非常に厳しく、寒いというより痛いという感覚です。夏は気温が 30 度を超える日もありますが、湿度が低いため日陰に入ると涼しく、とても過ごしやすい気候です。カナダは人種のモザイクといわれる通り、街で見かける人々は様々な人種が入り混じっています。そのため、自分が外国人として見られることもほとんどなく、逆に同じ日本人と思って話しかけると現地人であるということがよくあります。こちらで生活をしていて一番困ることは、窓口手続きに行った際、対応する人によってその結果が異なるということです。日本であれば当然のように同じ対応で同じ手続きが可能ですが、こちらでは対応する人によって大きく左右されます。一度出来なかった手続きであっても、別の日に改めて手続きに行き対応する人が異なると出来てしまうということがよくあります。また逆に、出来ると聞いていた手続きが思うように進まず苦労させられることもあります。

#### 5. 終わりに

トロントに来てからの半年間はあっという間に過ぎましたが、その中で経験したことは非常に印象深く、すべてが貴重なものとなっています。残り半年の研修期間もさらに知見を深め、研鑽に努めます。今回の海外研修にご支援いただきました日本臨床薬理学会の先生方ならびに日本製薬工業協会の皆様方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。