

大阪大学薬学研究科神経薬理学分野の馬場明道教授は、「分子薬理学的アプローチによる新規創薬標的分子の機能解析は、現代の薬理学研究の主流であると言っても過言ではない」と断言する。創薬標的分子に結合する低分子化合物（リガンド）の網羅的な合成を可能にするなど革新的な創薬手法が確立されていく中で、創薬標的分子が生理・病態的にどのような機能を持っているかを解明するハイスループット技術は、未だ確立されていないからだ。馬場氏の新規リガンド手法によるグリア細胞の標的分子と特異的NCX阻害剤の開発、遺伝子改変技術による分子薬理学的手法を用いた神経ペプチドPACAPの機能研究は幾多の画期的成果を上げている。本年度、日本薬学会の最高賞である学会賞を受賞した。



研究室のスタッフで花見（07年4月）

ズームアップ

大阪大学副学長・薬学研究科
神経薬理学分野教授

馬場 明道氏

大切なイメージネーション

ヒトゲノムの解明などにより、世界中の誰もが創薬の標的分子候補の情報をインターネットで共有できるようになった。だが、新しい薬剤を創出するには、創薬標的分子がどのように生理・病態に関わっているかの解明が必要不可欠。馬場氏は、「ハイスループット化が不可能な創薬標的分子の生理的・病態的な解明は、研究者のイメージネーションの見せ所でもある」という。馬場氏の研究室では、新規創薬標的分子のアプローチ方法として、創薬標的分子に特異的な阻害剤や促進剤を作製して実験動物に投与、その変化を解析するコンベンショナルな手法に加えて、1992年からは遺伝子の発現を人為的に変化させた遺伝子ノックアウトマウスを作製する、いわば薬理学会に遺伝子工学を導入した手法が用いられている。

コンベンショナルな手法によって得られた具体的な成果の1つに、グリア細胞の標的分子と特異的NCX阻害剤の開発がある。馬場氏は、創薬標的細胞として脳のグリア細胞の可能性に早くから着目し、グリア細胞のアポトーシスに $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX) を介する Ca^{2+} の流入が関与していることを見出した。さらに、01年には世界で初めてNCXの特異的阻害剤「SEA0400」の開発に成功した。NCXは、 Ca^{2+} 調節チャンネルとしては最後に残された創薬標的分子で、

創薬に不可欠な標的分子の機能解析



馬場教授

「SEA0400」はNCX機能研究の皮切りとなった。現在、国内外へのサンプル供与、共同研究が行われ

馬場氏が薬理学の研究に携わることになったのは「薬は極少量で成体内で劇的な作用を示すため、生命現象の研究にもものすごく興味を持った」からだ。大阪大学薬学部で生粋の生え抜き人生を歩む馬場氏だが、博士課程終了後の74年には当時薬理学では世界最高の米国・エール大学医学部に2年間の留学経験を持つ。帰国後30歳の若さで助教授となり、45歳で教授に就任した。昨年3月までは薬理学会の理事長として尽力し、現在も大阪大学の副学長を務める馬場氏だが、「マネジメントの仕事も忙しいが、依頼のあるうちが華」と笑い飛ばす。

ており、新しい虚血性疾患や循環器疾患系の薬剤の創出が期待されている。

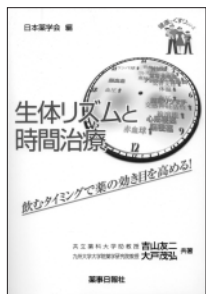
遺伝子ノックアウトマウスを用いた手法では、PACAP及びその特異的受容体PAC1の遺伝子クローニング、ゲノム構造解析、受容体反応・細胞機能解析などの生化学・分子生物学的側面が明らかにされた。PACAPノックアウトマウスは、精神行動、神経可塑性、生物時計などの高次中枢機能に障害を示すが、ごく最近、ヒト統合失調症の臨床関連解析により、PACAP遺伝子の一塩基多型（SNP）が同疾患の海馬機能低下の危険因子であることが見出された。馬場氏は「動物実験とヒトでのスタディーが一致した珍しい例である」と指摘する。PACAPの機能研究からは中枢、脳、膵臓の創薬標的となる遺伝子産物が見出されており、今後の動向が注目されている。

研究は“成果出してなんぼ”の世界

だが、研究に対しては「成果を出してなんぼの世界。面白いテーマや方向性を目指していても、結果を残さなければ意味がない」とシビアな姿勢を示す。その一方で、「薬学部は研究者志向の学生ばかりではないので、われわれはそれぞれが伸びるような指導をしなければならない」と学生の志向の多様性を認める。

ただ、研究者を目指す学生に対しては「大学院に所属している間に、論理的な研究を進める考え方を身につけることが重要である」と強調する。さらに「大学にはいろいろなタイプの学生がいるので、自分と異なる考え方の学生と接触し、相手から得るところは得て、自分を主張する能力を身につけてほしい」とアドバイスを送る。

日本薬学会 編 『健康とくすりシリーズ』最新刊!!



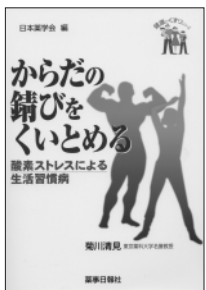
生体リズムと時間治療

飲むタイミングで薬の効き目を高める?

共著 吉山友二 共立薬科大学助教授
大戸茂弘 九州大学大学院薬学研究院教授

●四六判 111頁 定価1,050円

1. 時間治療とは？
薬は24時間いつ飲んでも同じか？
2. 生体リズムとは？
なぜ生体リズムが必要なの？／生体リズムのしくみ
3. 病気のリズム
病気になりやすい時間帯とは？
4. 薬を飲むタイミング
生体リズムと薬の効果および毒性／生体リズムに及ぼす薬の影響
5. これから期待される時間治療
がん・高血圧・気管支喘息・感染症・睡眠障害等



からだの錆びをくいとめる

酸素ストレスによる生活習慣病

著者 菊川清見 東京薬科大学名誉教授

●四六判 107頁 定価1,050円

1. からだが錆びるって何のこと？
2. 酸素をとりすぎるとからだが「錆びる」
3. 酸素が「悪玉酸素」になる
4. 悪玉酸素でからだが錆びる
5. 油脂は錆びる
6. 油のとり過ぎは生活習慣病のもと
7. リン脂質はからだの錆びどめ
8. 錆びを防ぐ脂肪酸のバランス
9. からだのなかの錆びどめシステム

