

# 薬物トランスポーター研究の 32年間をふりかえって： 高齢者の個別化医療へ新展開

理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター  
石川 智久



# 21世紀の科学とは何だろうか？

19世紀 科学の**種**が蒔かれた。

20世紀 科学の**芽**が出て、急速に成長した。

21世紀 科学の**果実**を収穫して、**次世代の種**とする。  
(科学研究の成果を社会に還元する)

# 石川智久の自己紹介

1970-1973 愛媛県立西条高校・理数科  
1973-1977 北海道大学 理学部・化学科  
1977-1982 北海道大学 大学院理学博士課程（応用電気研究所）  
  
1982-1987 ドイツDusseldorf 大学 医学部 博士研究員  
1987-1989 大阪大学 医学部 生化学講座 助手  
1989-1991 ドイツ癌研究所（Heidelberg）プロジェクトリーダー  
1991-1995 米国テキサス大 M. D. Anderson 癌センター 助教授

## 父親の死亡（1995年12月）肺癌

1995-1999 Pfizer 製薬 中央研究所 主任研究員／室長  
1999-2000 Pfizer 製薬 東京本社 研究技術開発部長  
  
2000-2009 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授  
2002年4月 大学発ベンチャー「メディシナル・ゲノミクス」を設立  
（現在：株式会社ジェノメンブレン）  
2009-現在 理化学研究所 OSCおよびCLST・上級研究員  
2012-現在 横浜市立大学 大学院医学研究科・客員教授（兼任）

## 母親の死亡（2012年3月）インフルエンザ性肺炎

2014年 9月 NPO法人「地方再興・個別化医療支援」を設立  
2015年 4月 Gordon Research Conference “Multi-Drug Efflux Systems”大会長

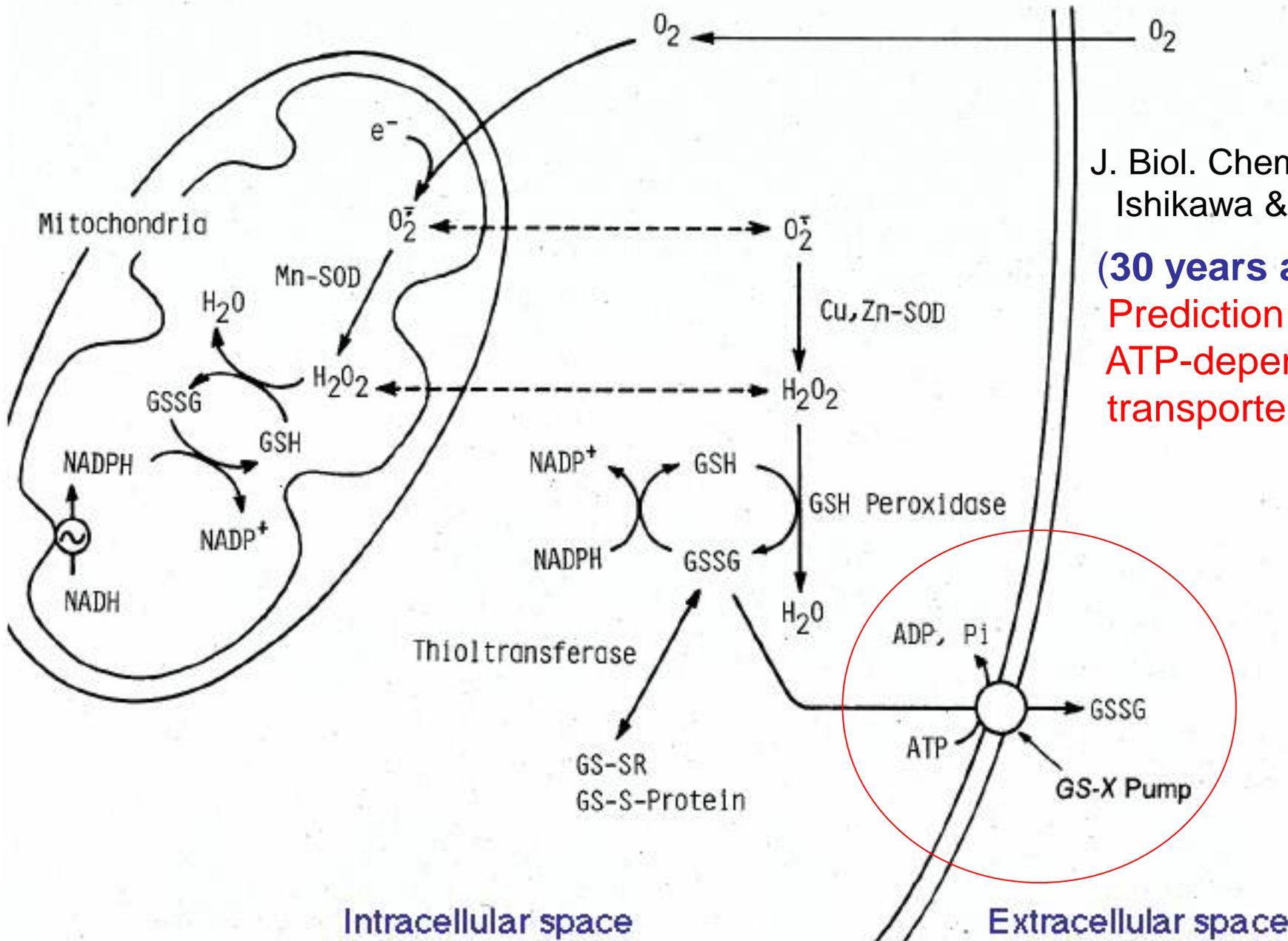
# 酸化ストレス下、心臓からのGSSG流出を発見

## 電子工学の技術を生化学に応用



抽出灌流  
ラット心臓

左心室圧モニター



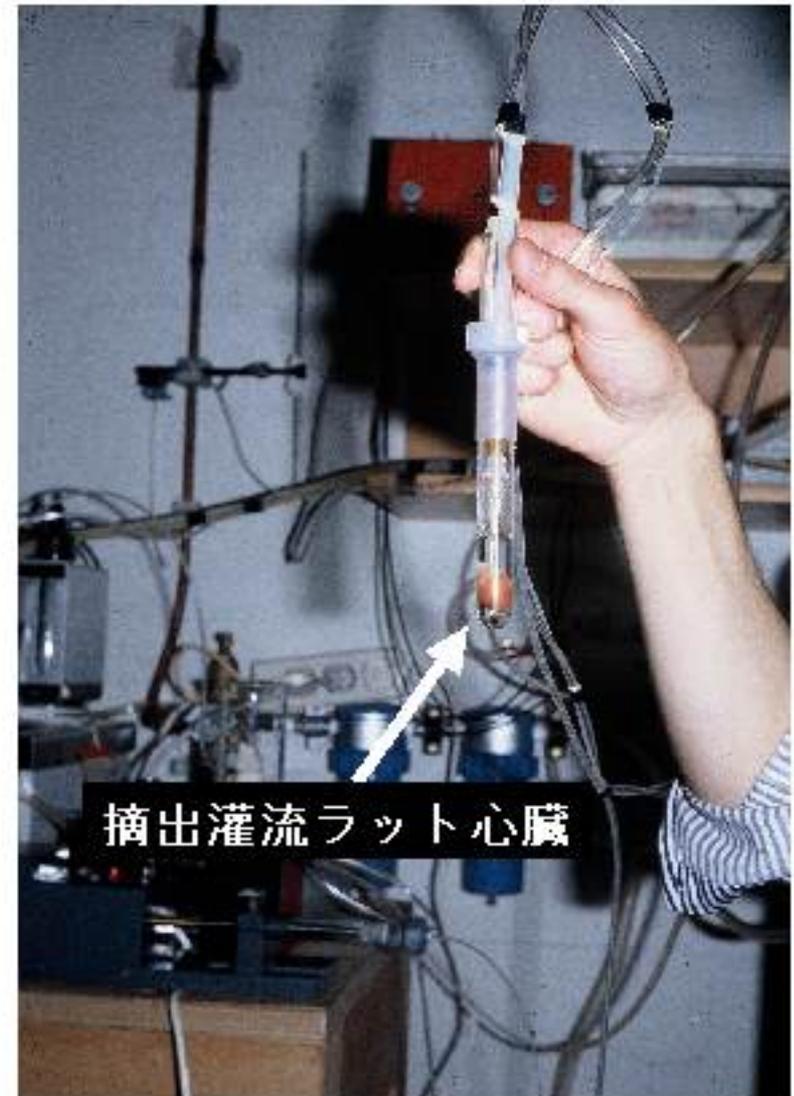
J. Biol. Chem 1984  
Ishikawa & Sies

**(30 years ago!)**  
**Prediction of**  
**ATP-dependent**  
**transporter**

Intracellular space

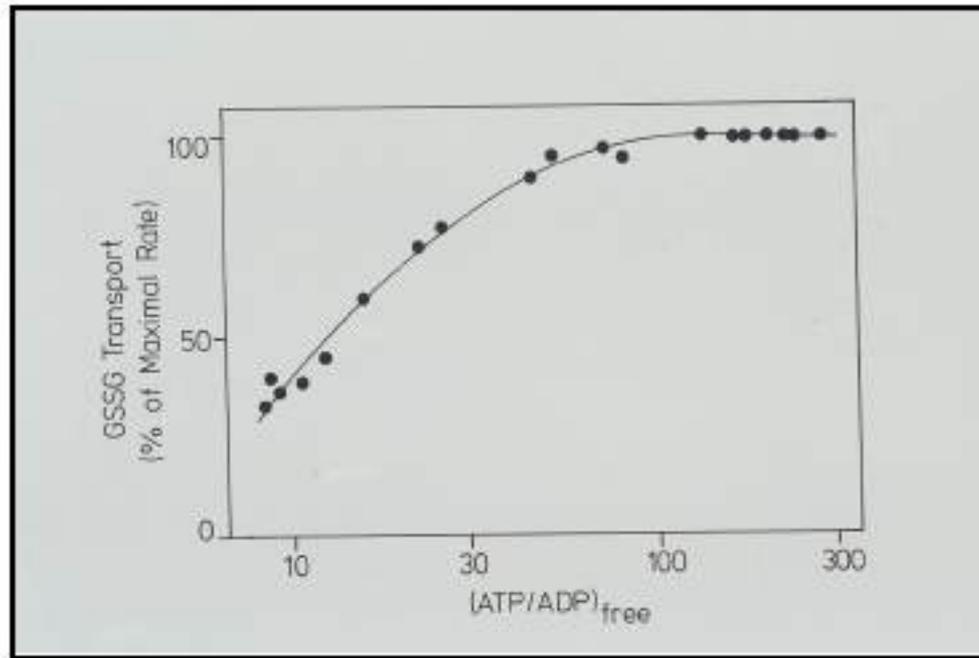
Extracellular space

## In vivo $^{31}\text{P}$ -NMR



大胆な発想と行動  
物理学と生化学との融合

In vivo NMR

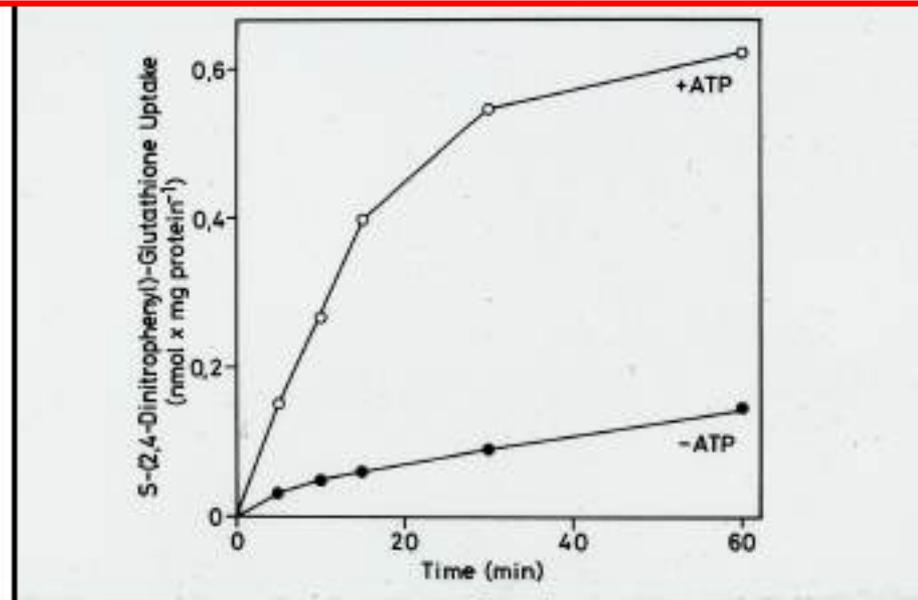
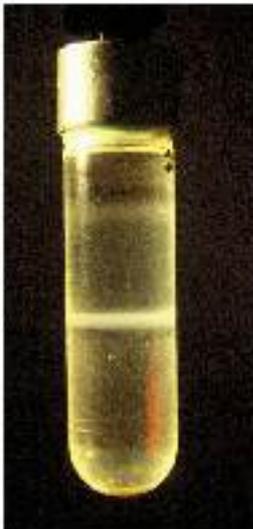


Ishiawa, Zimmer, Sies  
FEBS Lett 1986

Ishikawa,  
Esterbauer & Sies  
J. Biol. Chem 1986

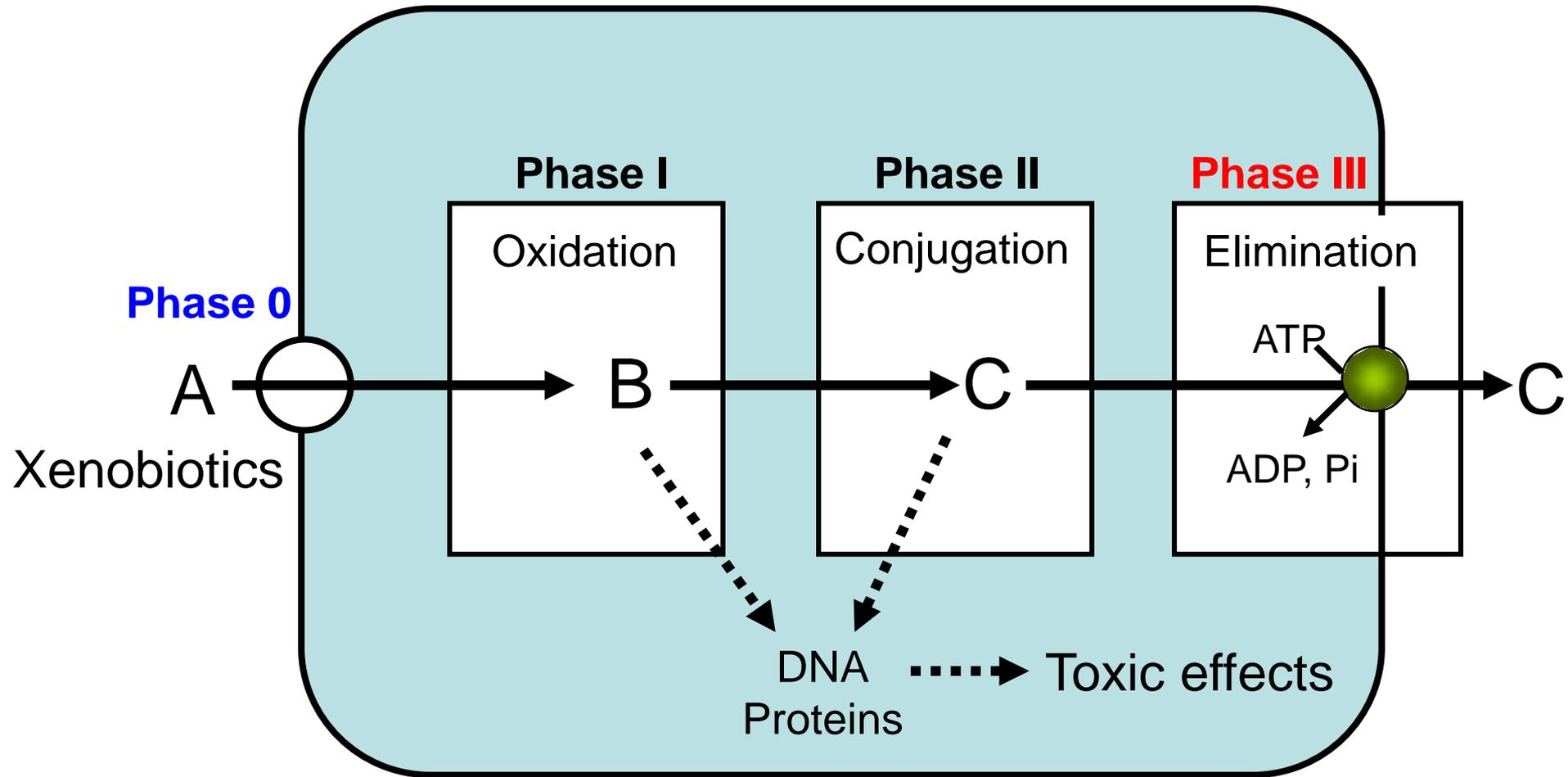
T. Ishikawa (1989) *J. Biol. Chem.* 264: 17343-17348

Plasma membrane  
vesicles



# ABC Transporters in the “Phase III” Detoxification System

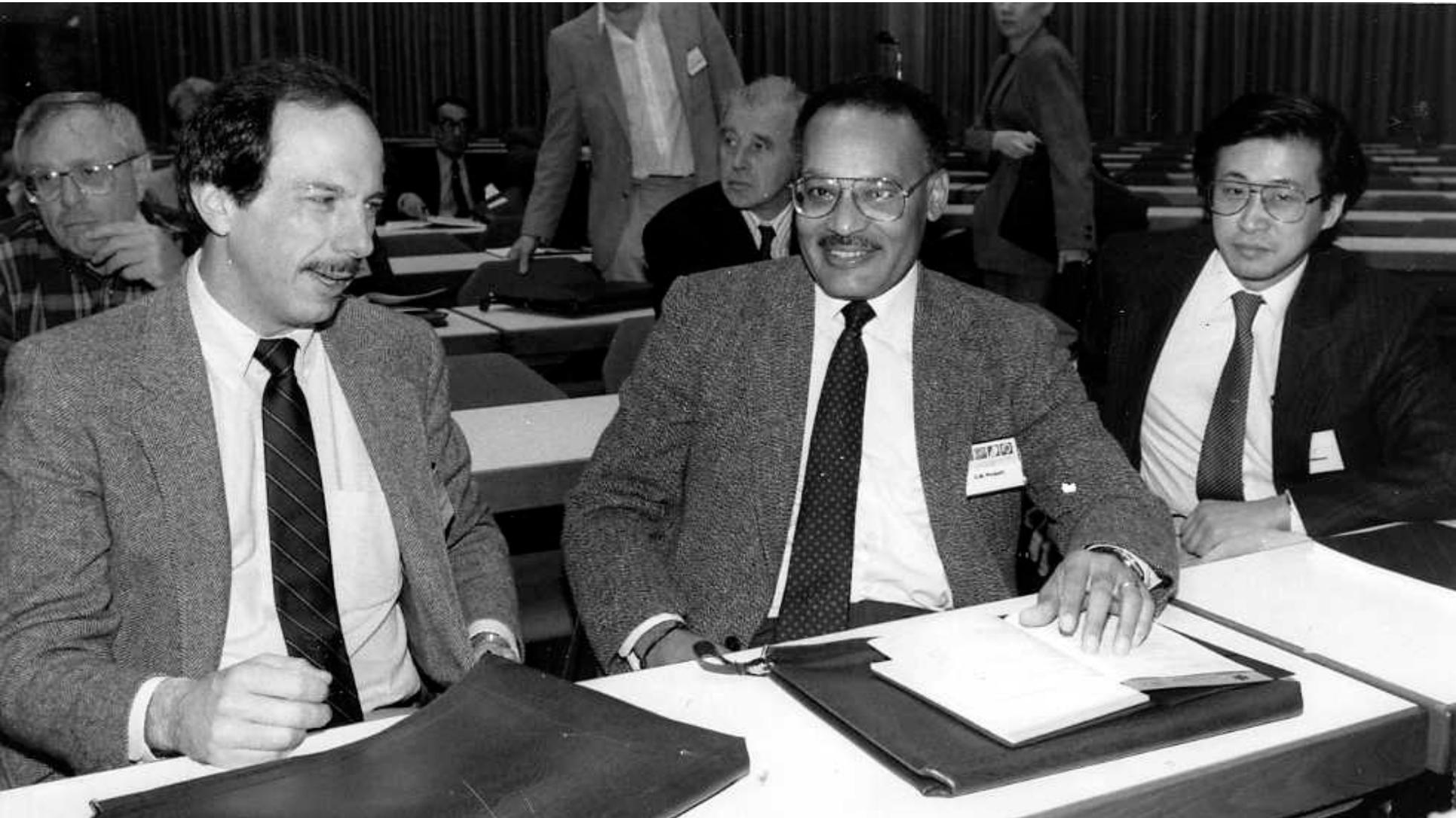
T. Ishikawa (1992) *Trends Biochem. Sci.* 17: 403-408



Phase I

Phase II

Phase III



F.P. Guengerich

C.B. Pickett

T. Ishikawa

**Liver Week in Basel, 1993**

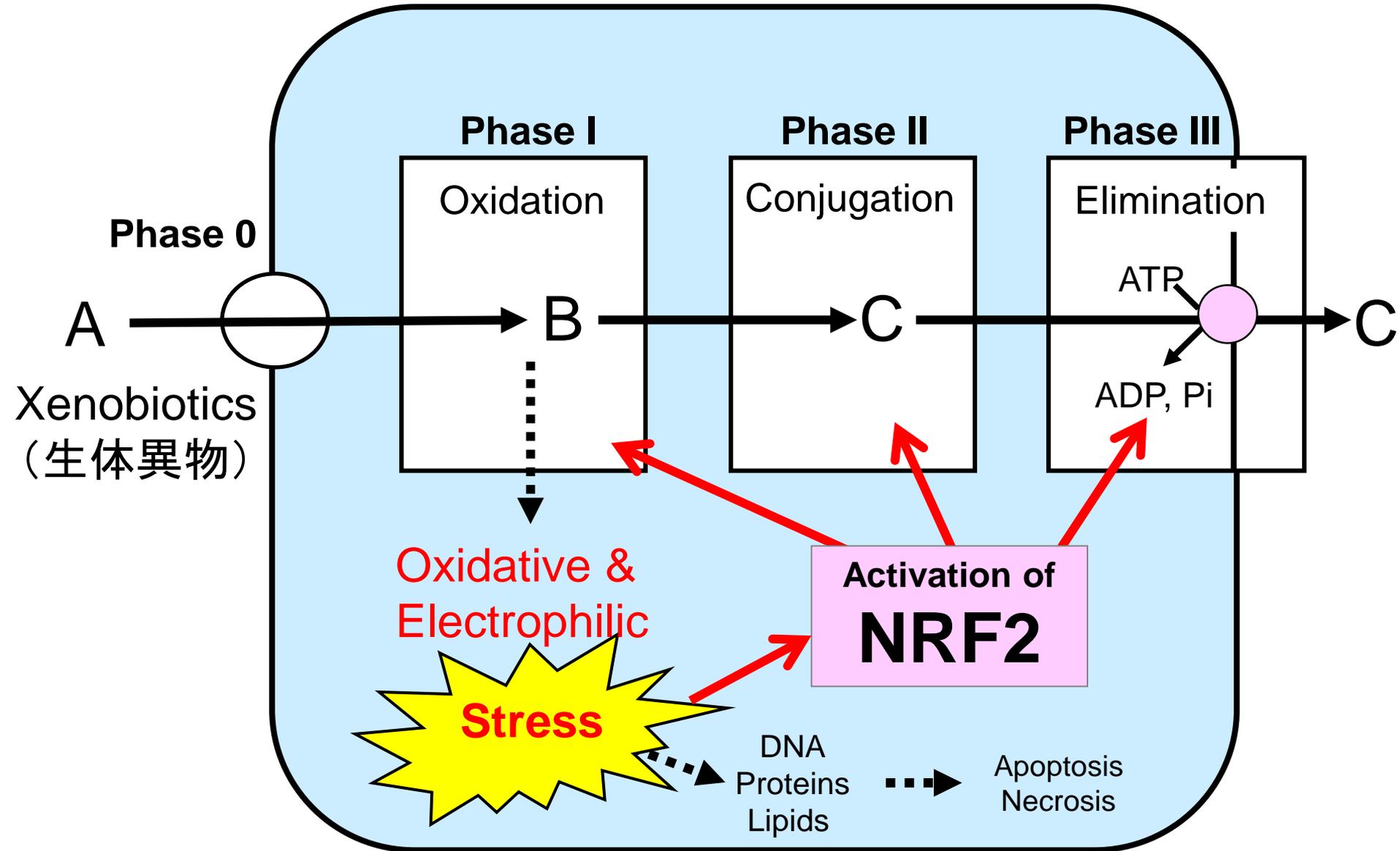
# ドイツ 癌研究センター DKFZ (1989-1991)



# テキサス大学 M.D. Anderson 癌センター (1991-1995)



# Transcription factor Nrf2: Regulation of Phase I, II, III Genes



# 国際トランスポーター・コンソーシアム (ITC)



**FDA Critical Path Transporter Workshop 2008**



**Bethesda, October 2-3, 2008**



**Steering Committee**

# 薬物トランスポーターに関するガイダンス

## ITCW1 (2008)

- Efflux: P-gp, BCRP
- Renal: OAT/OCT
- Hepatic uptake: OATP



## EMA

**Guidance on the Investigation  
of Drug Interactions (Draft)**  
April 22, 2010



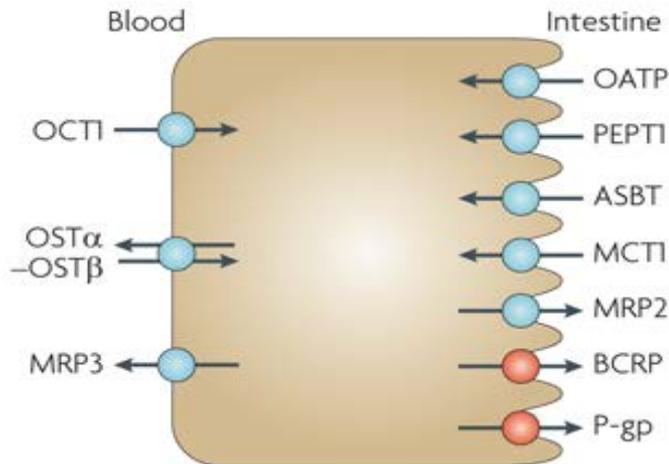
## ITCW2 (2012)

- MRPs (liver)
- BSEP (liver)
- MATEs (Liver, kidney)

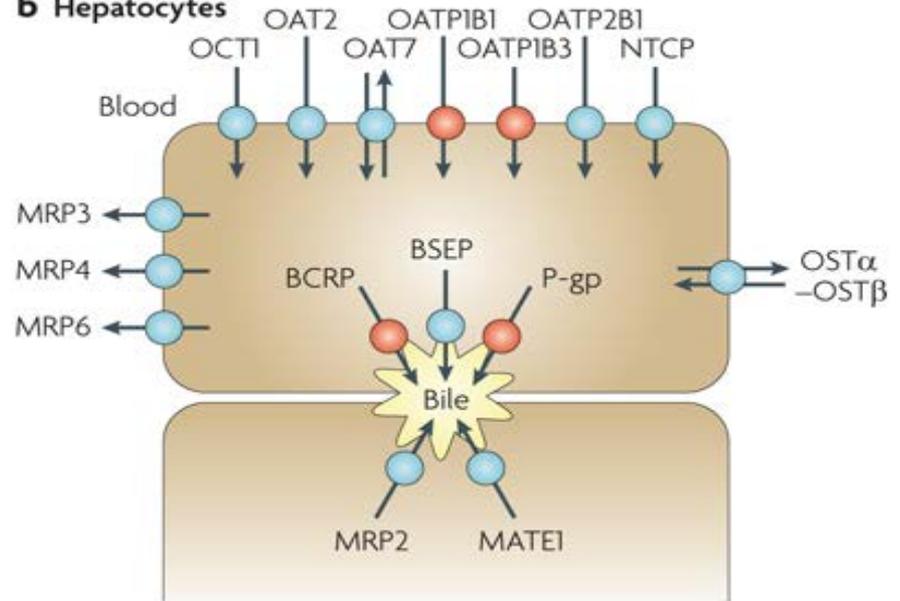
## FDA

**Guidance for Industry  
Drug Interaction Studies –  
Study Design, Data Analysis,  
Implications for Dosing, and Labeling  
Recommendations  
(Draft Guidance)**  
February 2012

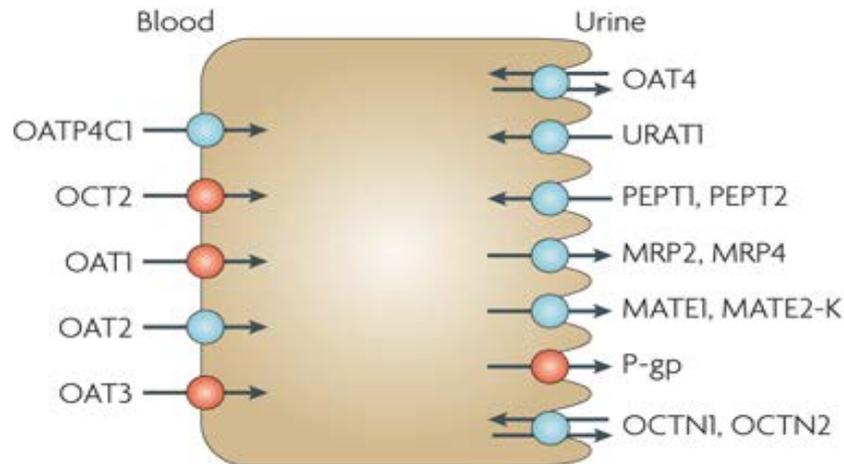
## a Intestinal epithelia



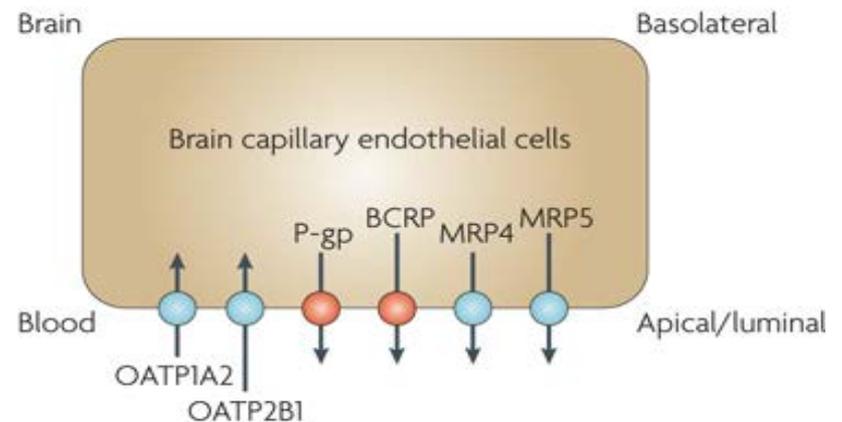
## b Hepatocytes



## c Kidney proximal tubules



## d Blood-brain barrier

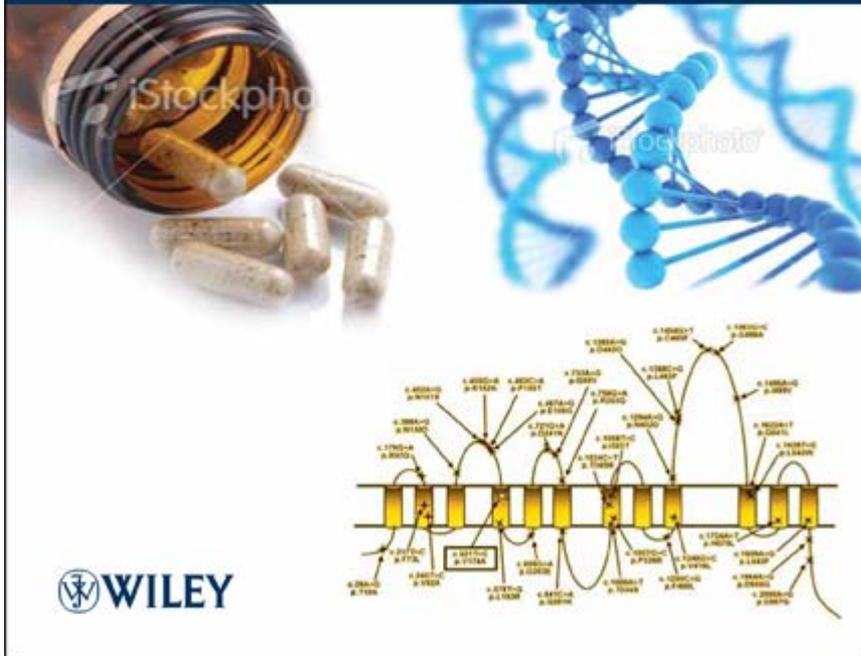


# 薬物トランスポーターのファーマコゲノミクスに関する 世界発のテキストブック

## Pharmacogenomics of Human Drug Transporters

*Clinical Impacts*

Edited by  
*Toshihisa Ishikawa, Richard B. Kim, and Jörg König*



編者

石川 智久 (日本)

Richard B. Kim (カナダ)

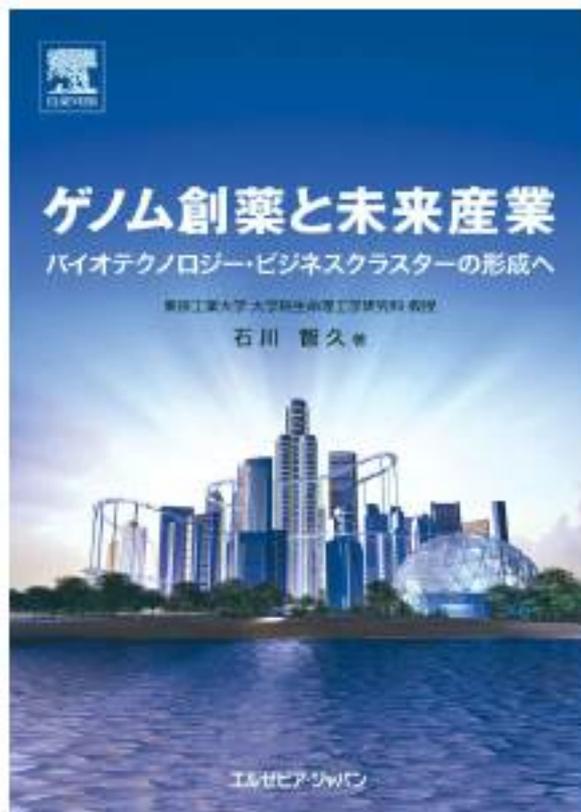
Jörg König (ドイツ)

2013年4月23日 発売

**US\$ 150.--**

# ゲノム創薬サイエンス・シリーズ

エルゼビア・ジャパン  
(2003年)



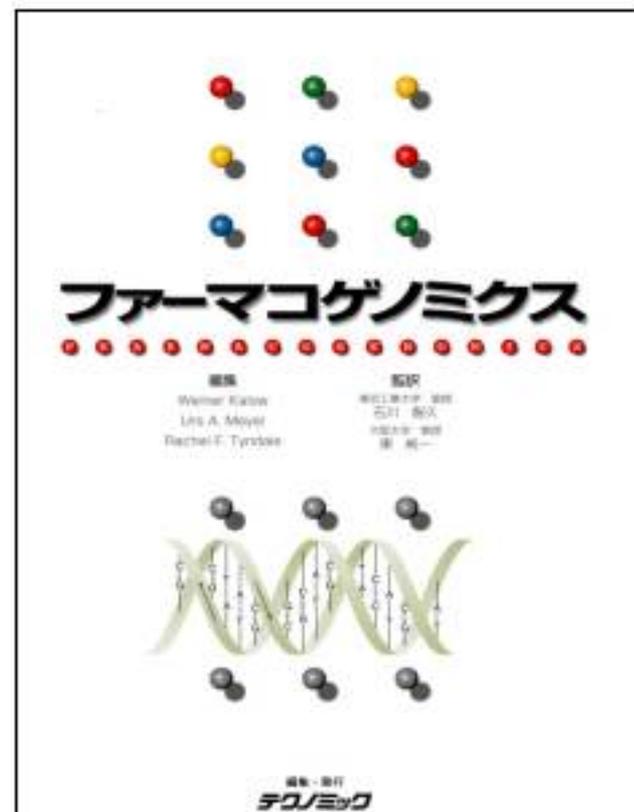
初級編  
1900円

共立出版  
(2002年)



中級編  
4600円

テクノミック  
(2002年)



上級編  
9000円



# Gordon Research Conferences

*frontiers of science*

## Multi-Drug Efflux Systems

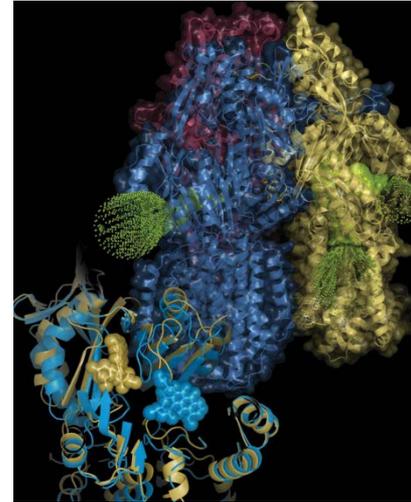
April 26-May 1, 2015

*A paradigm shift from fundamental mechanisms to practical applications*

**Chairs:** Toshihisa Ishikawa & Helen I. Zgurskaya  
**Vice Chairs:** Suresh V. Ambudkar & Melissa H. Brown

### Tentative Speakers & Discussion Leaders:

Victor Ling, Hiroshi Nikaido, David Hooper, Irwin Arias, Melissa H Brown, Hannah Wexler, Miguel Viveiros, John Schuetz, Matthias Schwab, Dieter Häussinger, Deanna L Kroetz, Robert Greenberg, Jashvant D Unadkat, Tappei Takada, Ed Buurman, Olga Lomovskaya, Mary E Cvijic, Larry A Sklar, Per Artursson, Osamu Nureki, Christian Kandt, Mark SP Sansom, Klaas M Pos, Vassily Bavro, Iris Maldener, Eitan Bibi, Jean-Michel Jault, Cedric Govaerts, John Golin, Yinan Wei, Gergely L. Lukacs, Suresh V Ambudkar, Aixin Yan, Shigeki Higashiyama, Aindrila Mukhopadhyay, Wendy Ann Peer, Twan Lammers, Anne Brit Kolsto, Hideyuki Saya, Balas Sarkadi, Brian Sorrentino



### Chairs



### Vice chairs



# 石川智久のチャレンジ(2000-2016)

ヒトABC Transporter遺伝子国際命名委員会メンバー

ABC transporter機能解析の国際標準化

PhRMA、FDA、学術関係者との話し合い

国際トランスポーター・コンソーシアム (ITC) 設立

FDA Critical Path Workshop & ITCW2

薬物トランスポーター白書の作成・公開

2014

創薬デザインと臨床応用

**ゴール: 社会貢献**

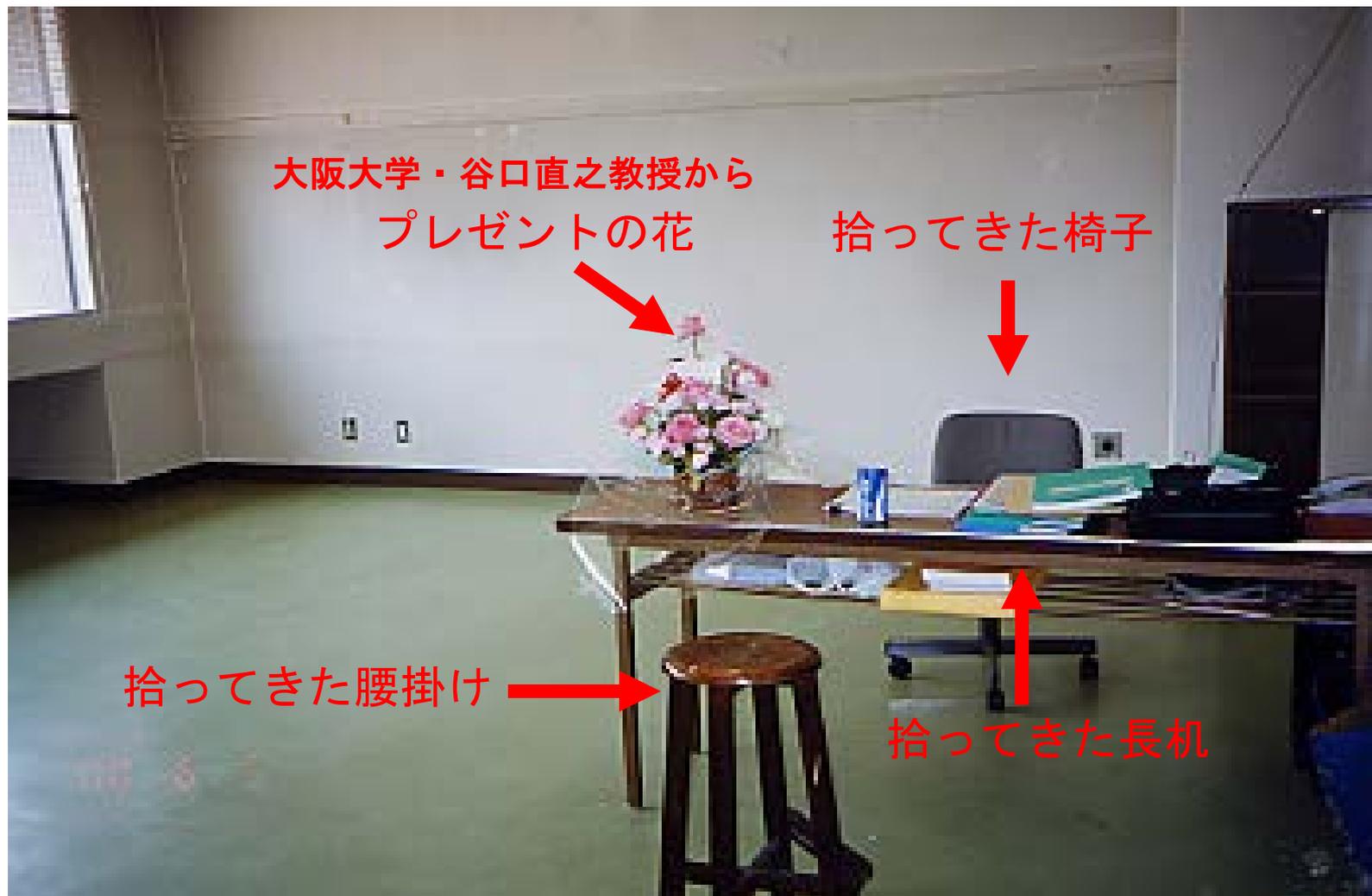
東京工業大学・大学院生命理工学研究科  
石川研究室のミッション  
2000年 - 2009年

- 生命科学研究の基礎力と応用力の修得
- 戦略的なビジネス感覚の獲得
- ヒューマンスキル・コミュニケーション能力の向上（英語は国際共通語！）

**しかし、実際の研究生生活は大変だった・・・**

# 東京工業大学に赴任したばかりの石川研究室（2000年6月）

教授室がないので実験室に居候





## 研究室の天井 自らペンキ塗り

大学院生（当時）  
櫻井亜季が手伝い

ブタもおだてりゃ木に登る。  
教授も……



# 研究室の立ち上げ

「金が無い！ どうしよう？」

16年間、日本の学术界から離れていた  
ので知名度がない。

研究費を申請してもあたらない！

(ドイツで重点領域研究、米国でNIH研究費が採択されたのに・・・)

時間がかかり過ぎる！

ただ待っていても仕方が無い。” Science must go on!!”



パラダイムシフトが必要！

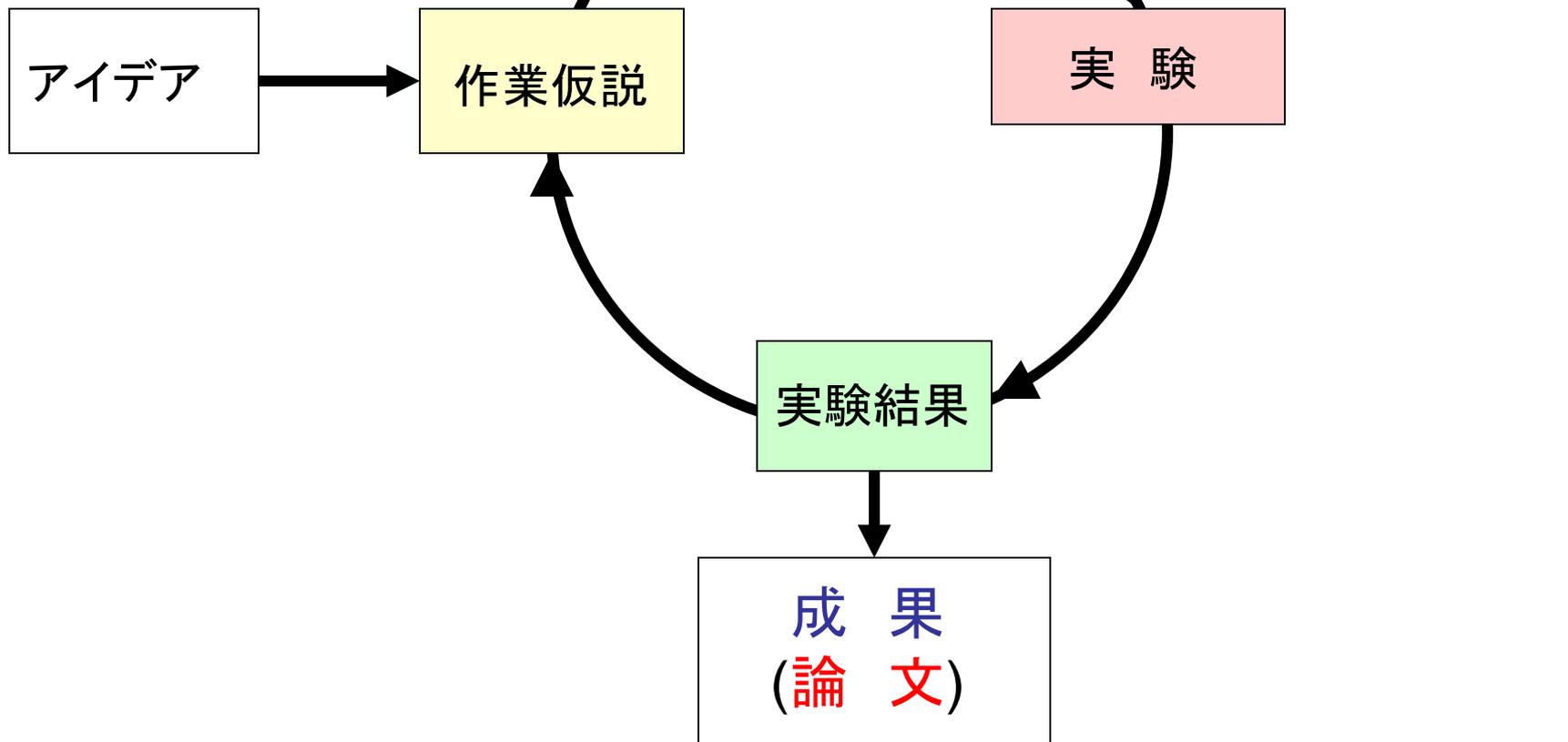
新しいパラダイム

To Become an Independent Scientist

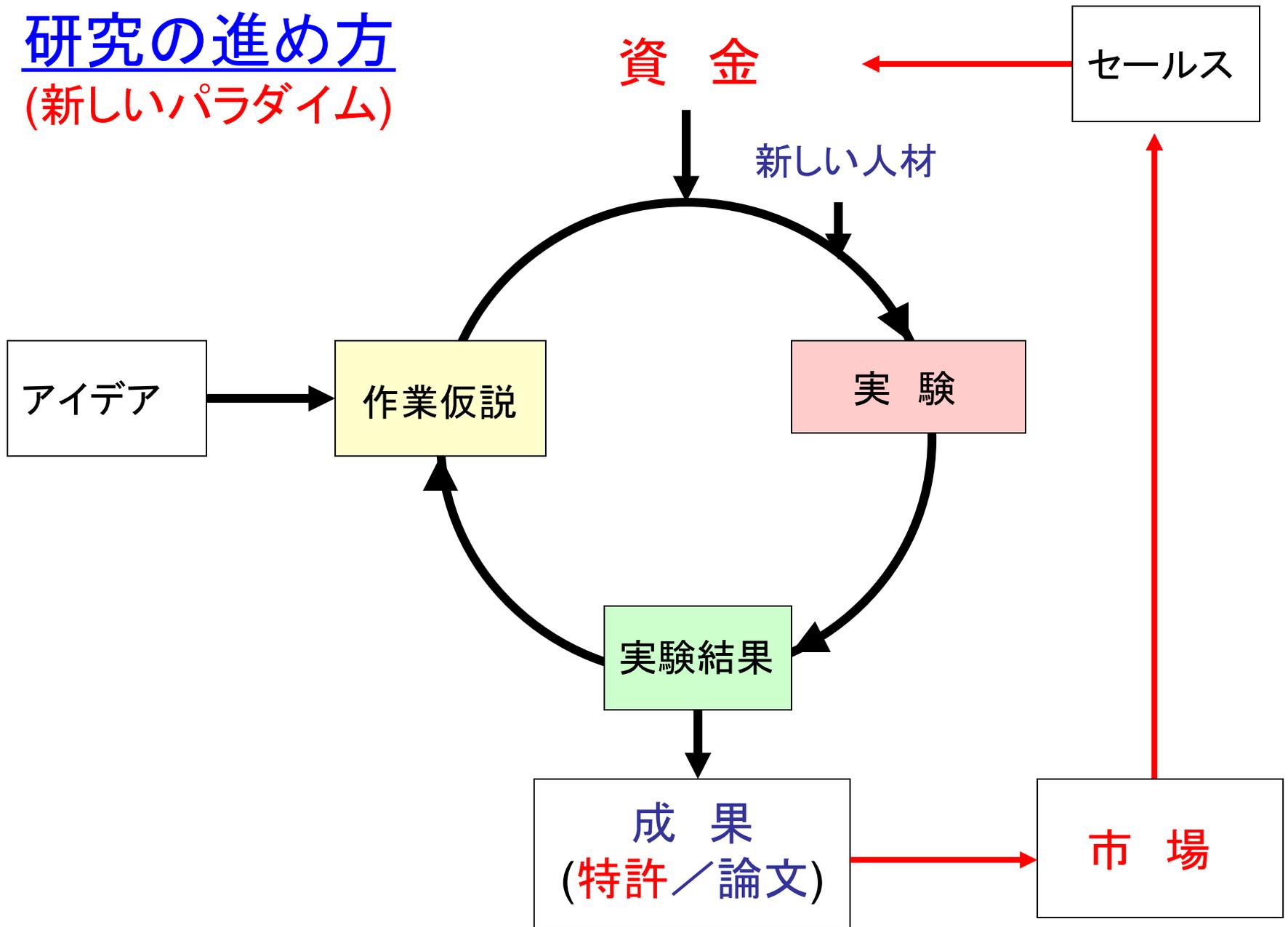
自立した研究者になる

# 研究の進め方

(従来のスタイル)



# 研究の進め方 (新しいパラダイム)



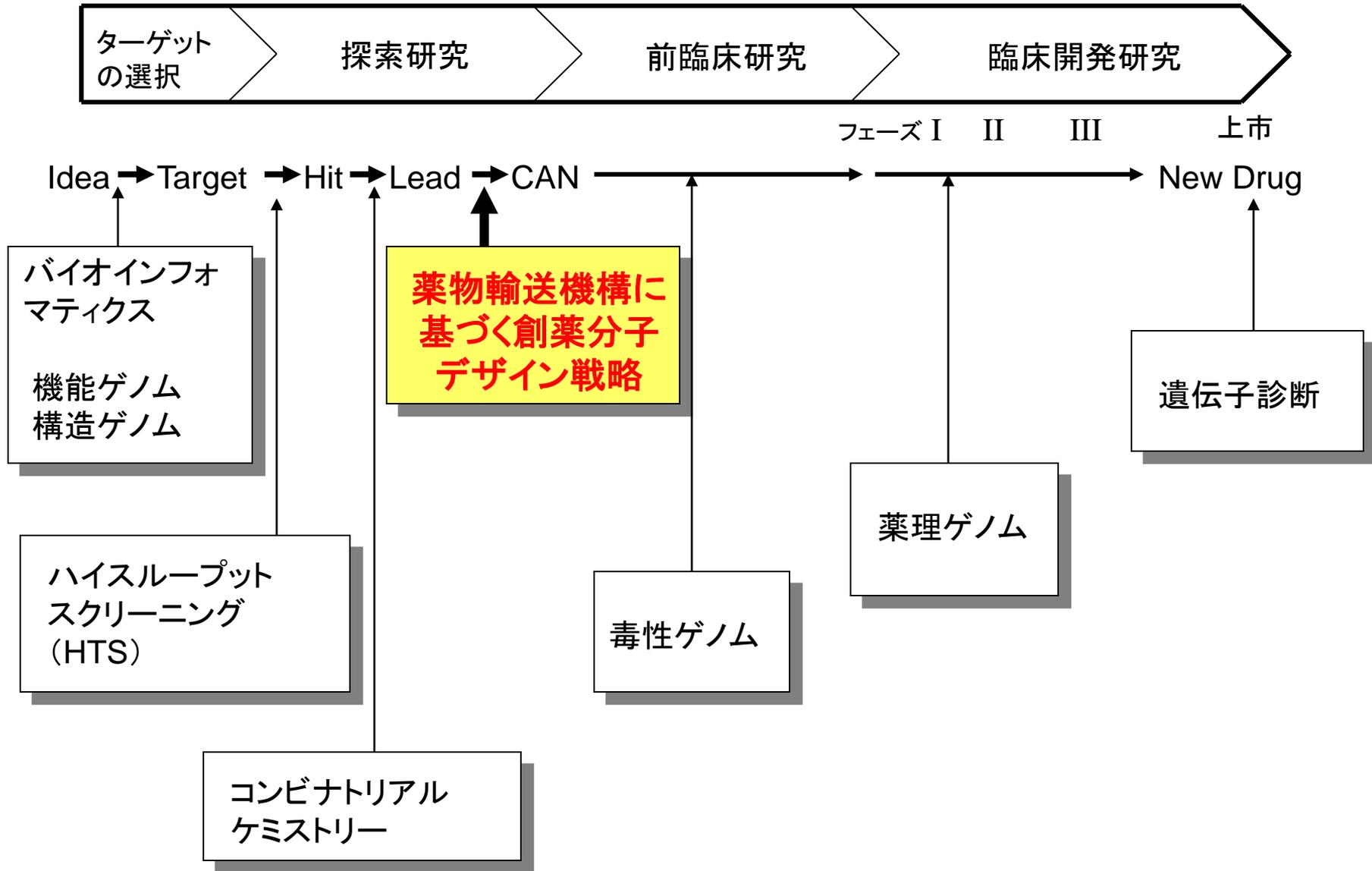
その昔 . . .

和 魂 洋 才

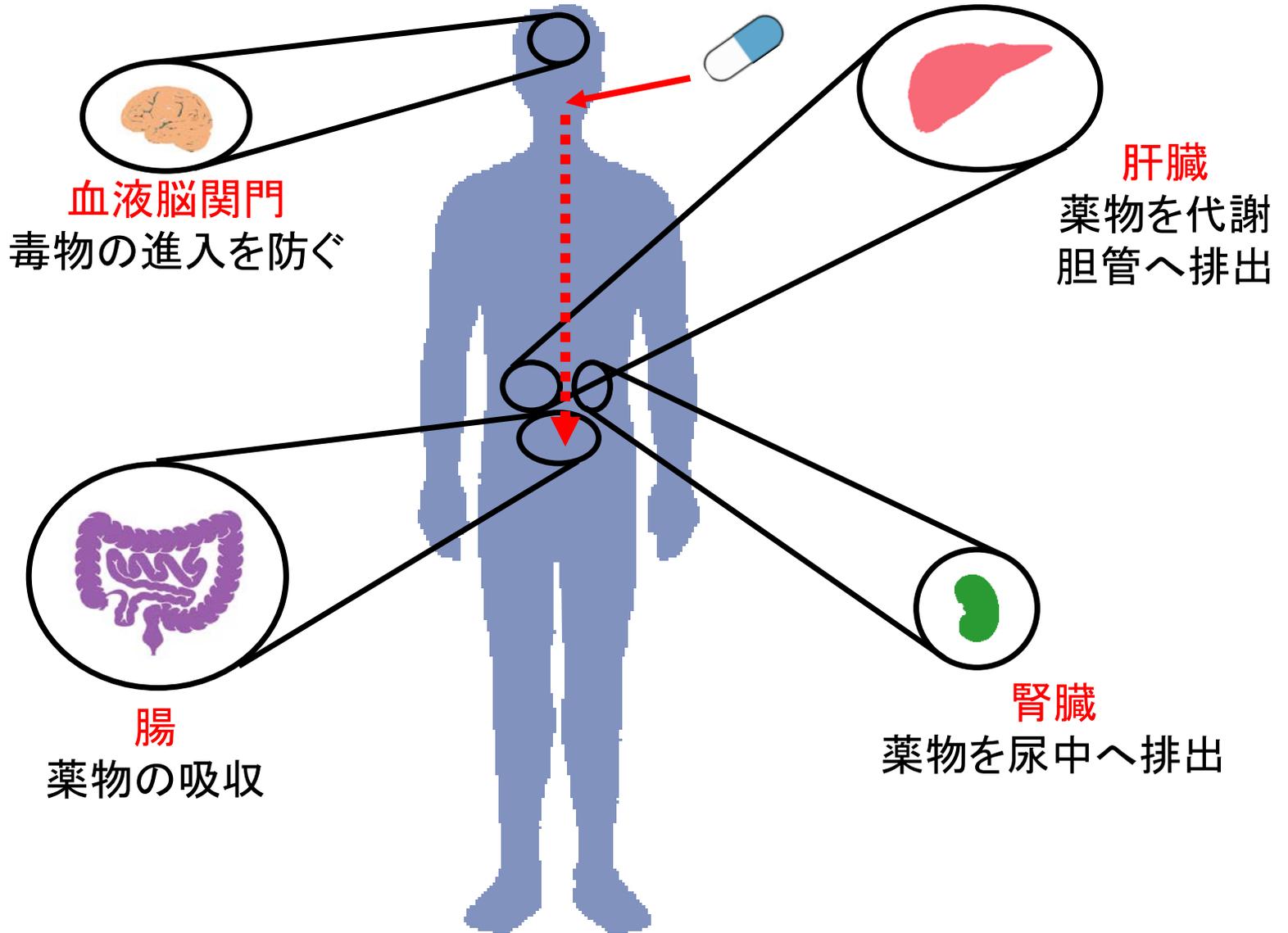
現代は . . .

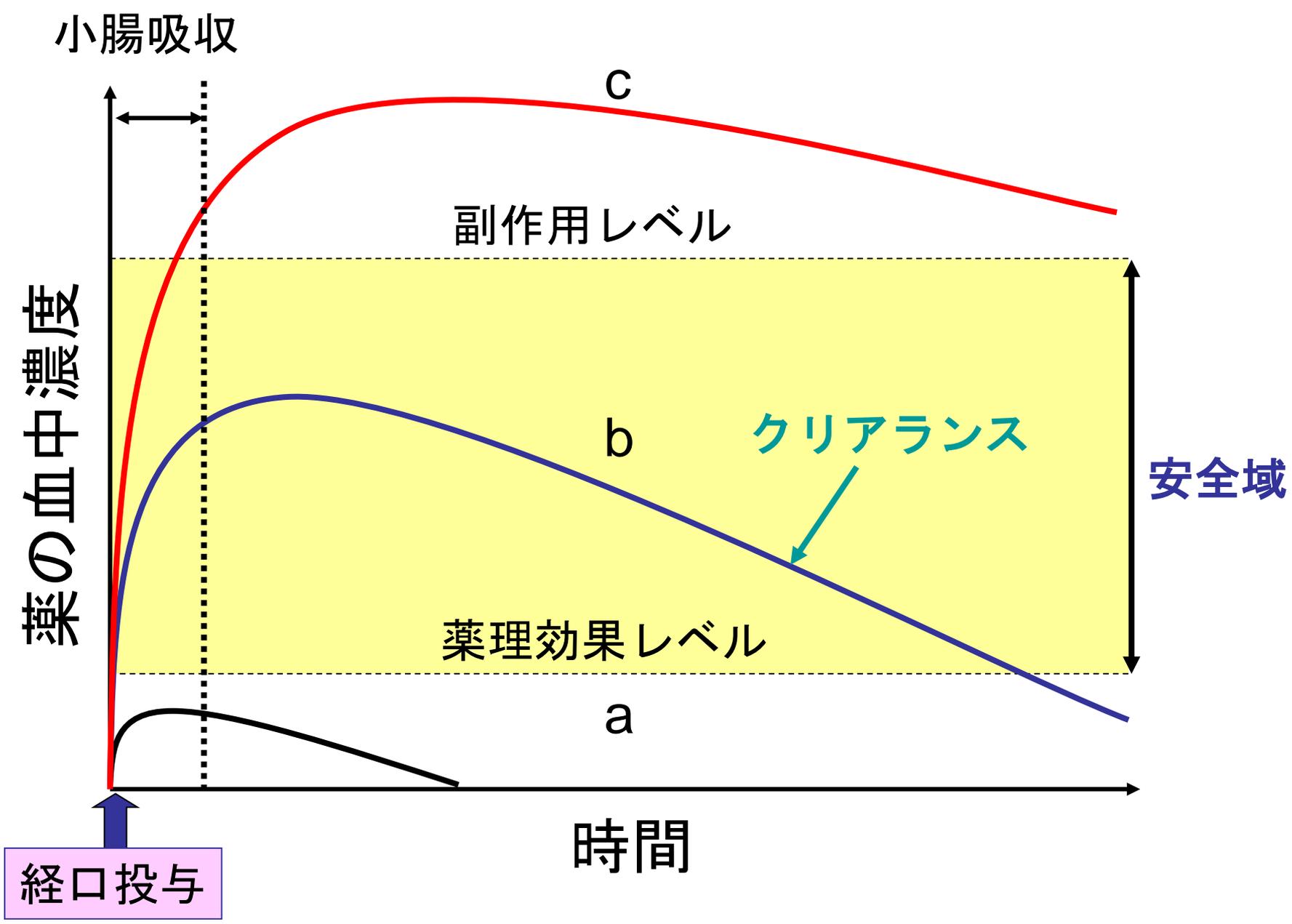
科 魂 商 才

# ゲノム創薬の流れ

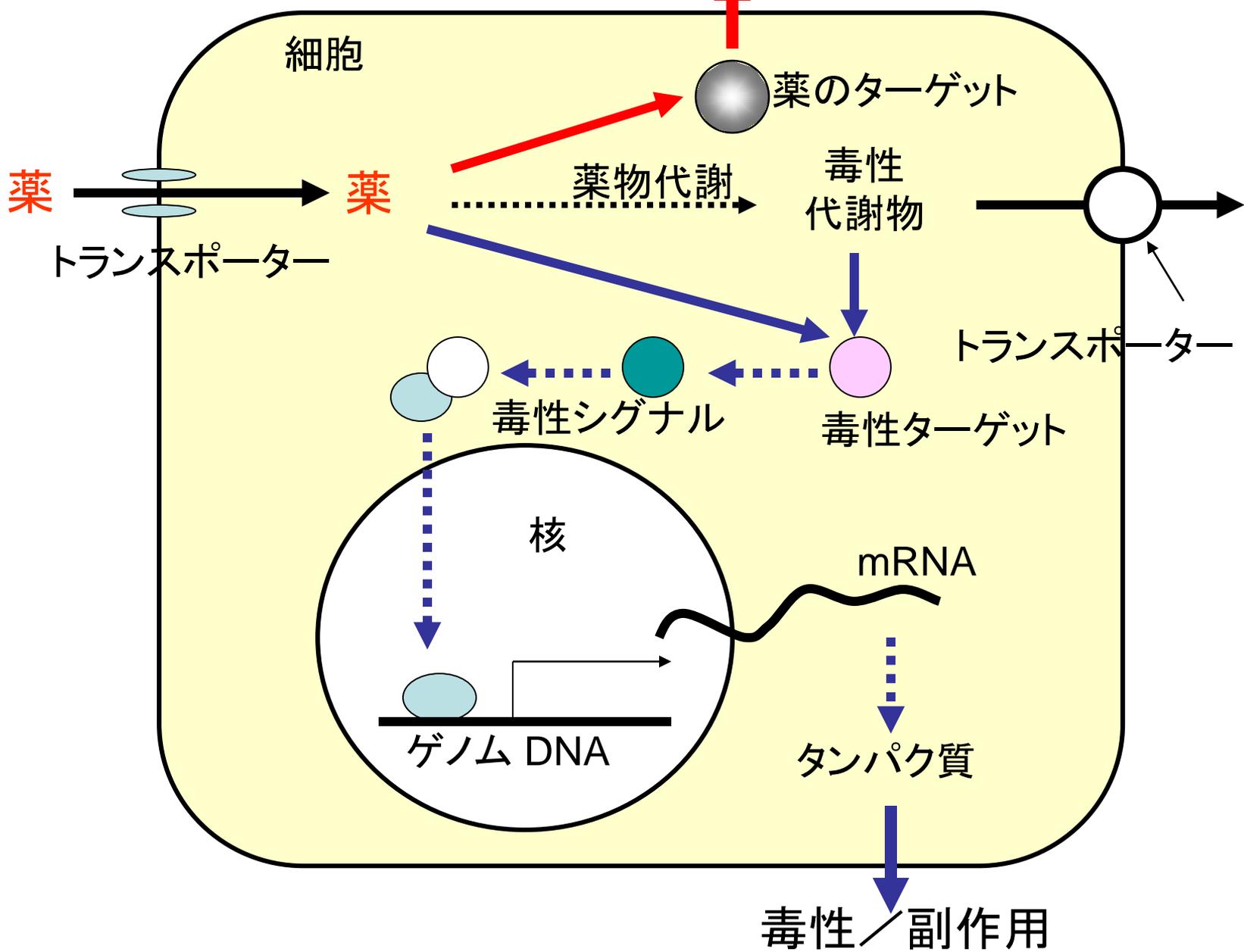


# 薬の経口投与

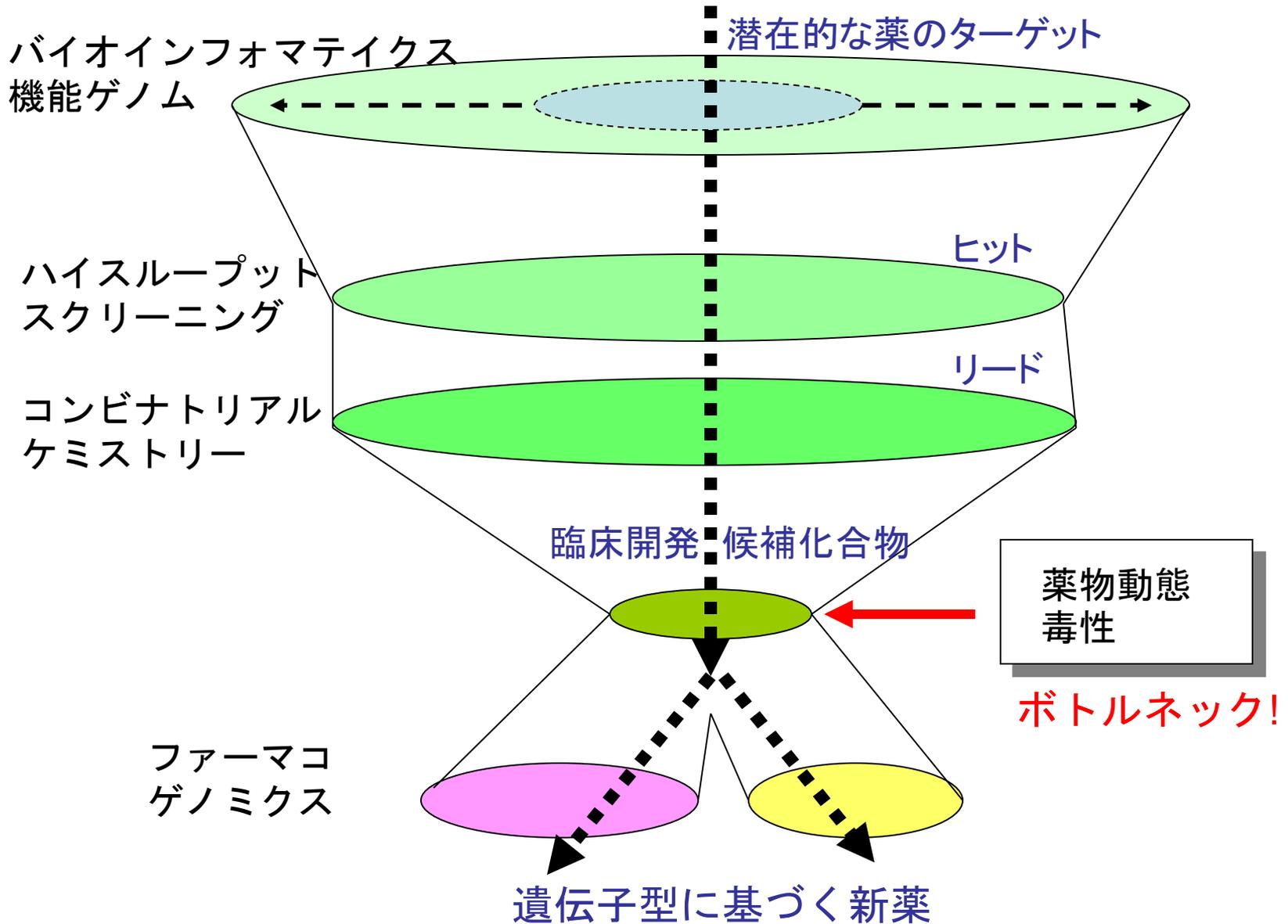


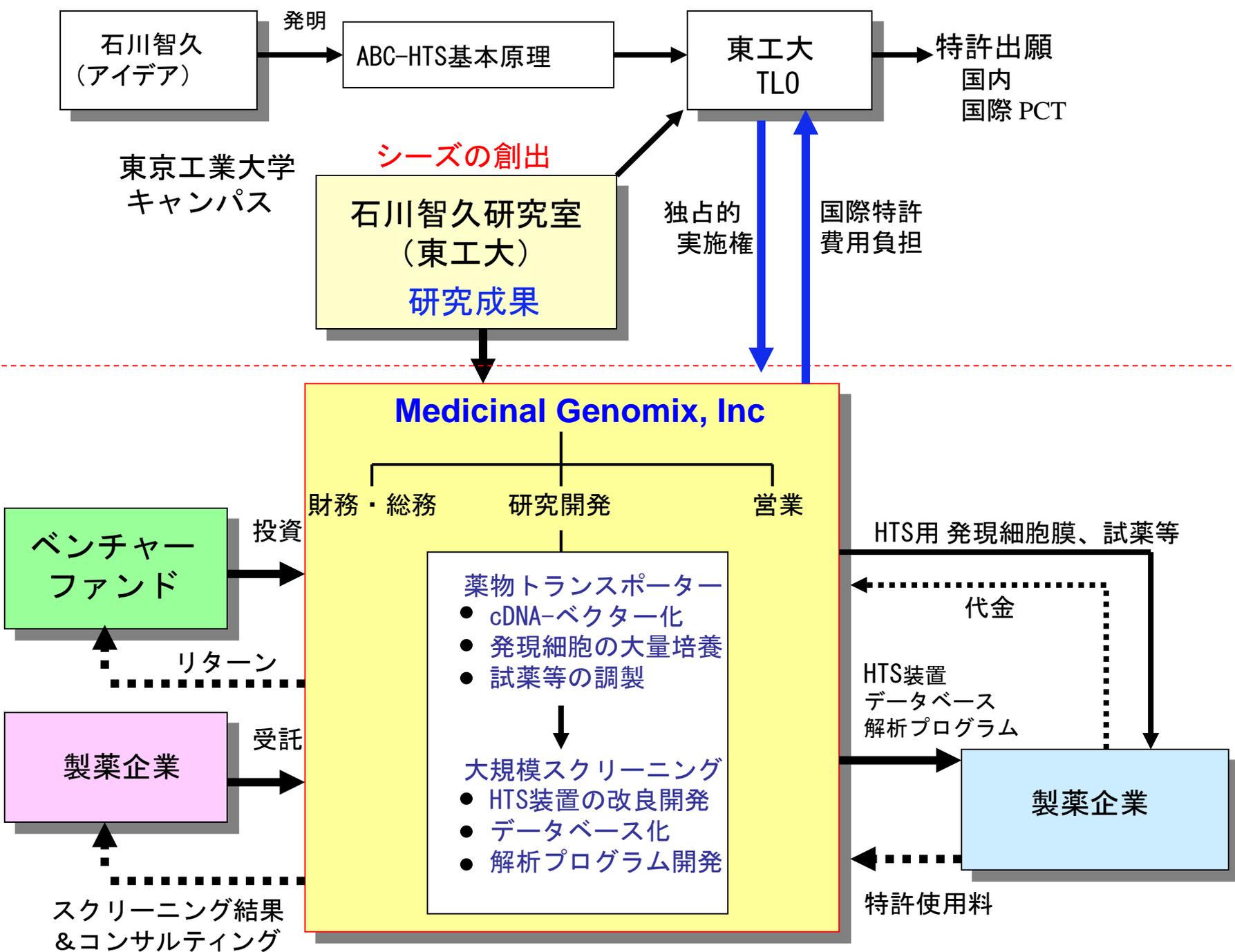


# 薬理効果



# ポストゲノム時代の創薬





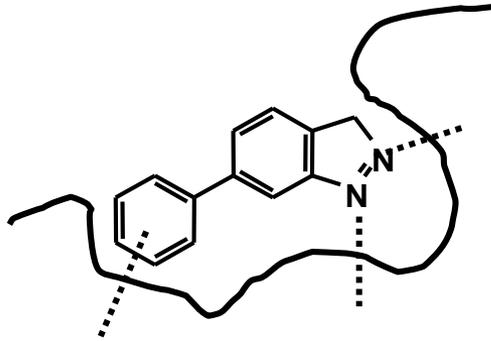
# 薬物トランスポーターの基質特異性スクリーニングの開発



バイオテック  
BioTech

# 構造活性相関の定量的解析方法の確立

医薬品および化学物質の構造から基質特異性を予測する



## Chemical Fragmentation Codeの導入

$$\text{Activity} = \sum_i \text{CFC} (i) \times a(i) + \text{constant}$$

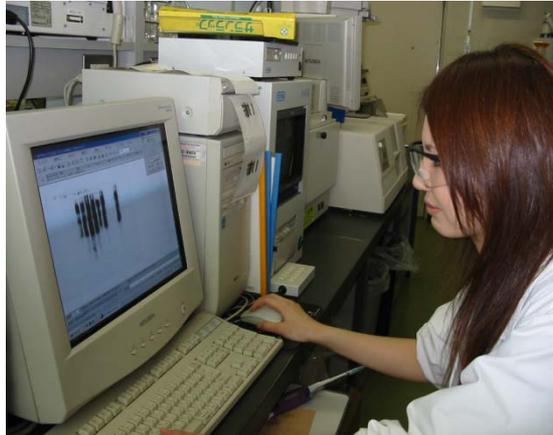
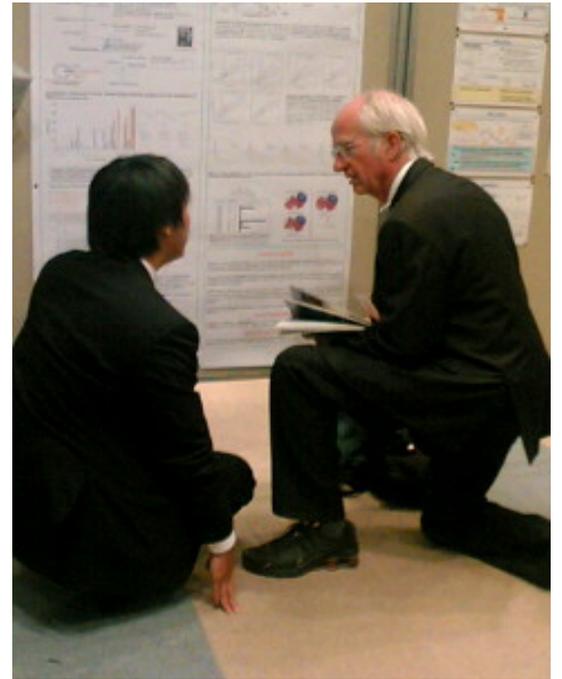
**ABCB1:** Ishikawa, T. et al., *Biol. Pharm. Bull.* 27: 939-948 (2004)

**ABCB11:** Hirano, H. et al., *Mol. Pharm.* 3: 252-265 (2006)

**ABCG2:** Saito, H. et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 317: 1114-1124 (2006)

# 石川研究室を支えた同志たち





# ファーマコゲノミクス

遺伝子多型と遺伝子発現レベルの差異

薬物ターゲット（受容体，酵素等）

薬理効果

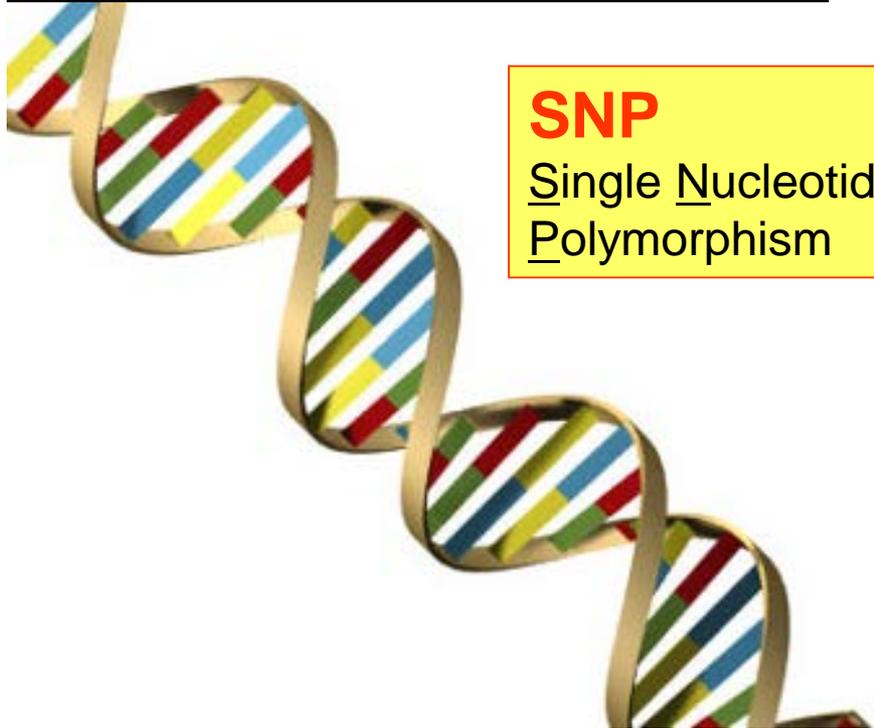
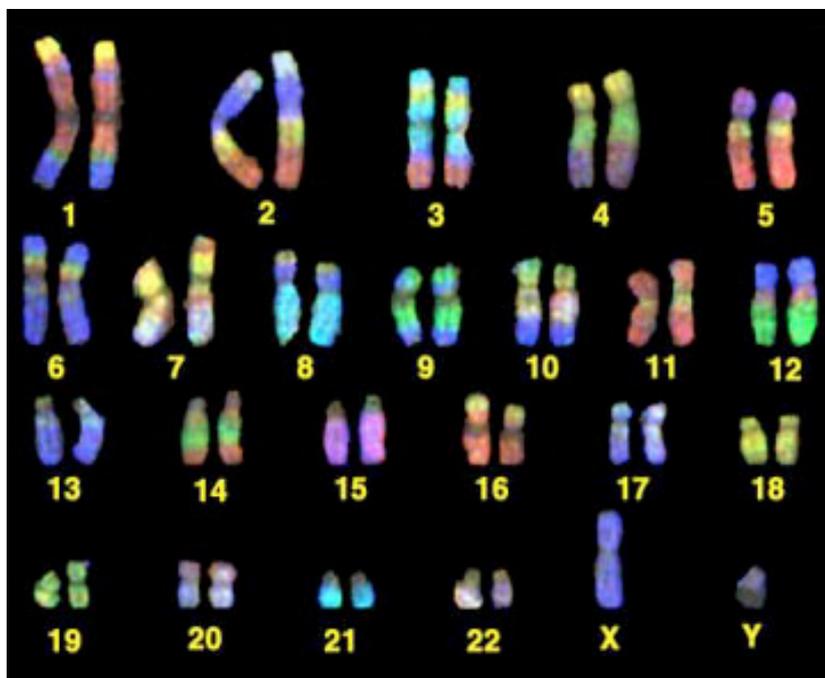
薬物代謝酵素（P-450、NAT等）

薬物動態

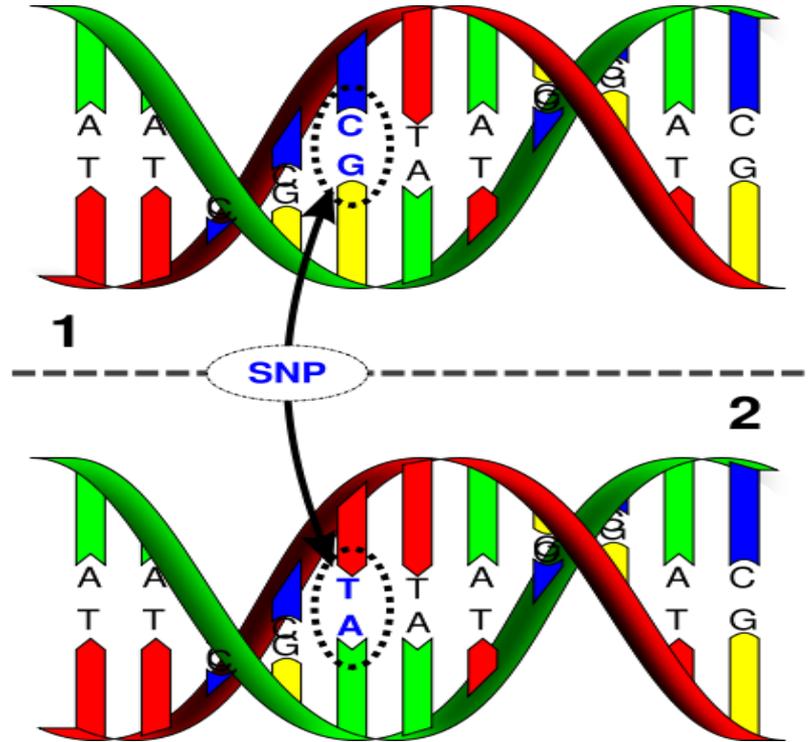
薬物トランスポーター



薬物応答性／副作用における個人差



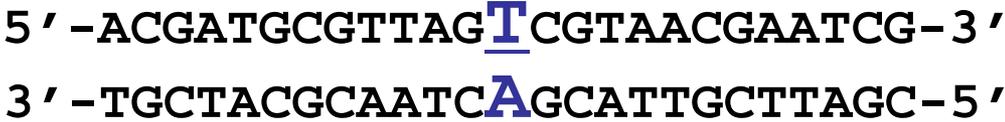
**SNP**  
Single Nucleotide  
Polymorphism



# 一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)

薬物代謝酵素

野生型  
(WT)



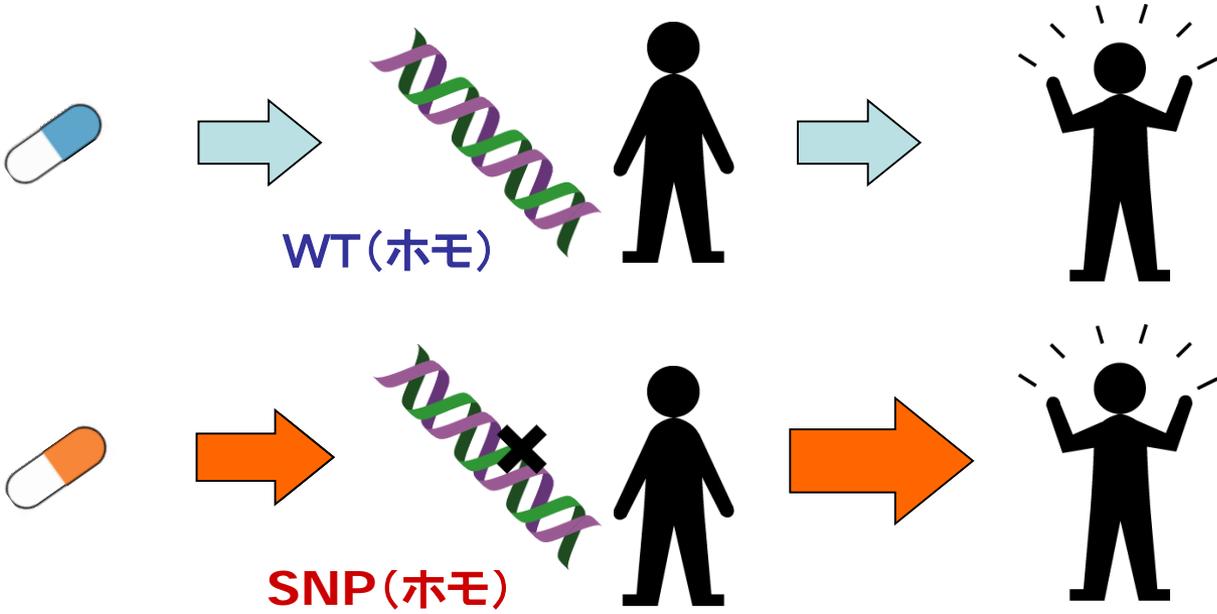
活性(EM)



SNP型

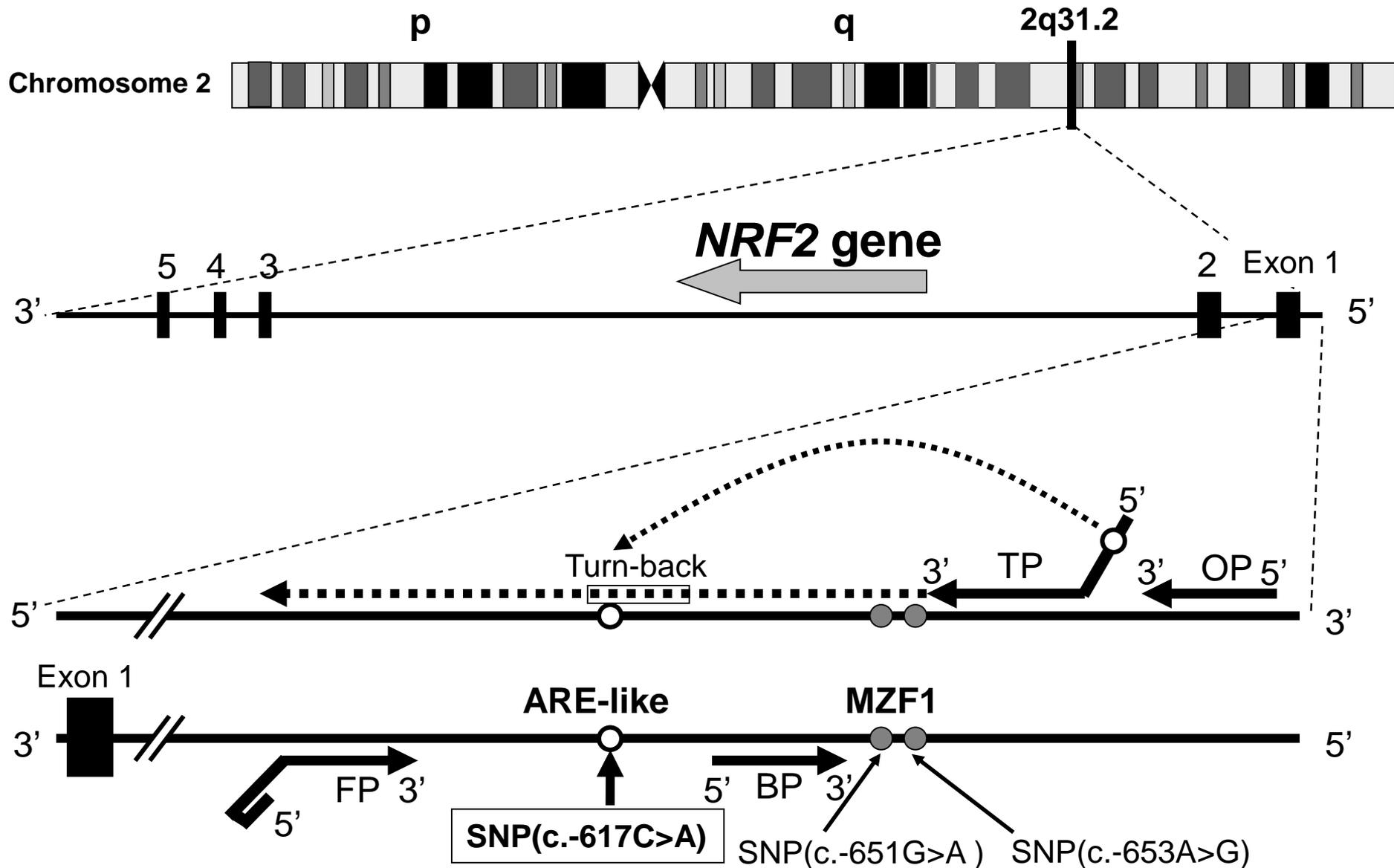


不活性(PM)

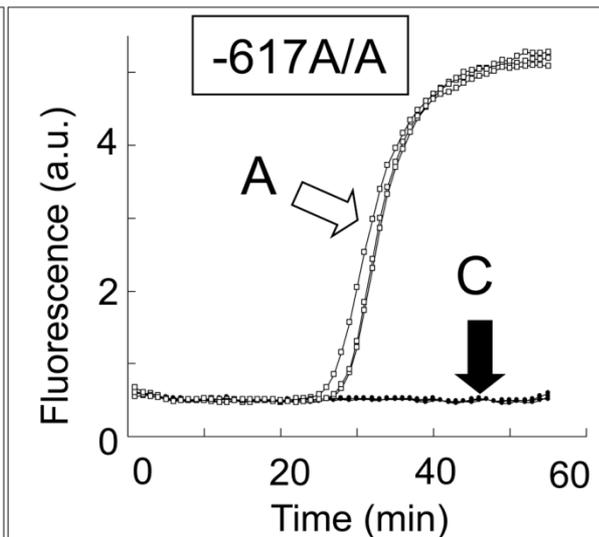
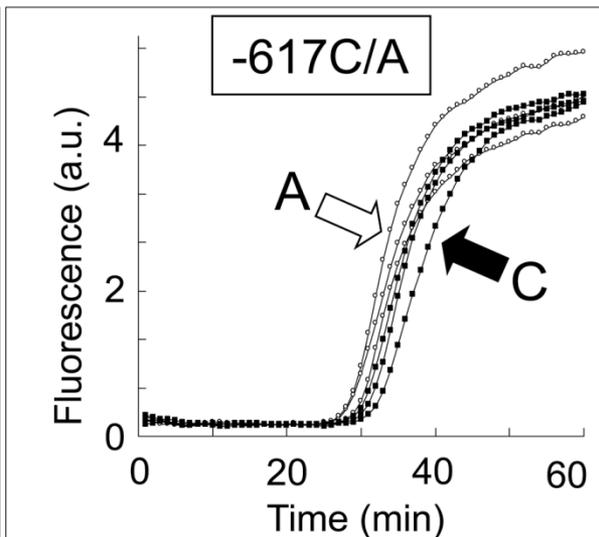
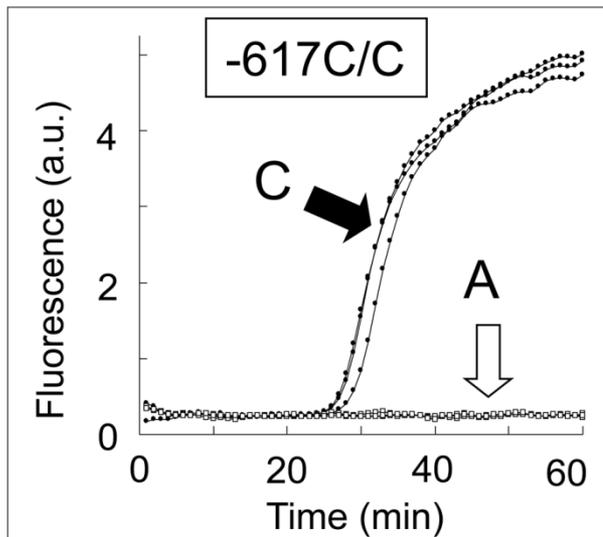




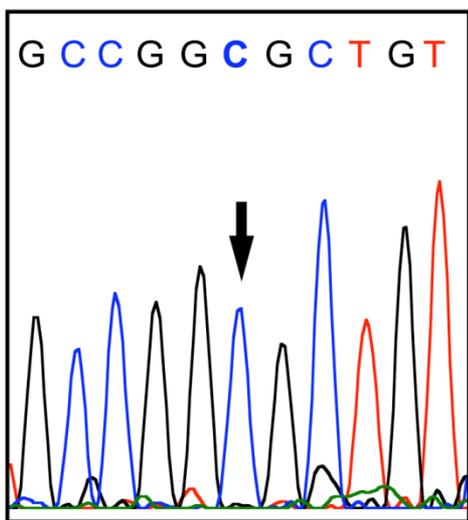
# NRF2遺伝子のSNP (-617C>A)を迅速検出



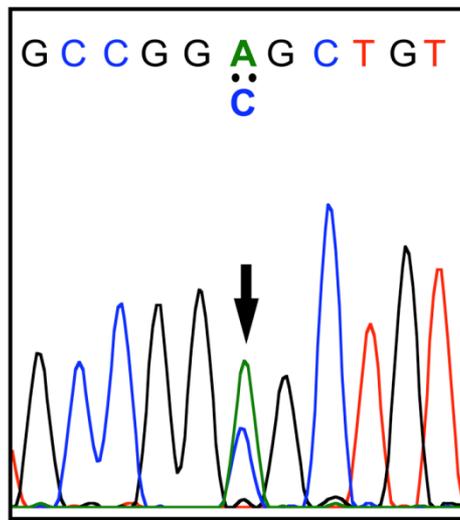
# NRF2遺伝子SNP -617C>Aの迅速検出法の開発



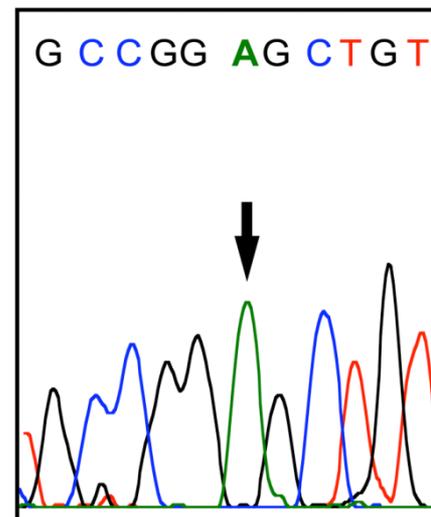
-617C/C



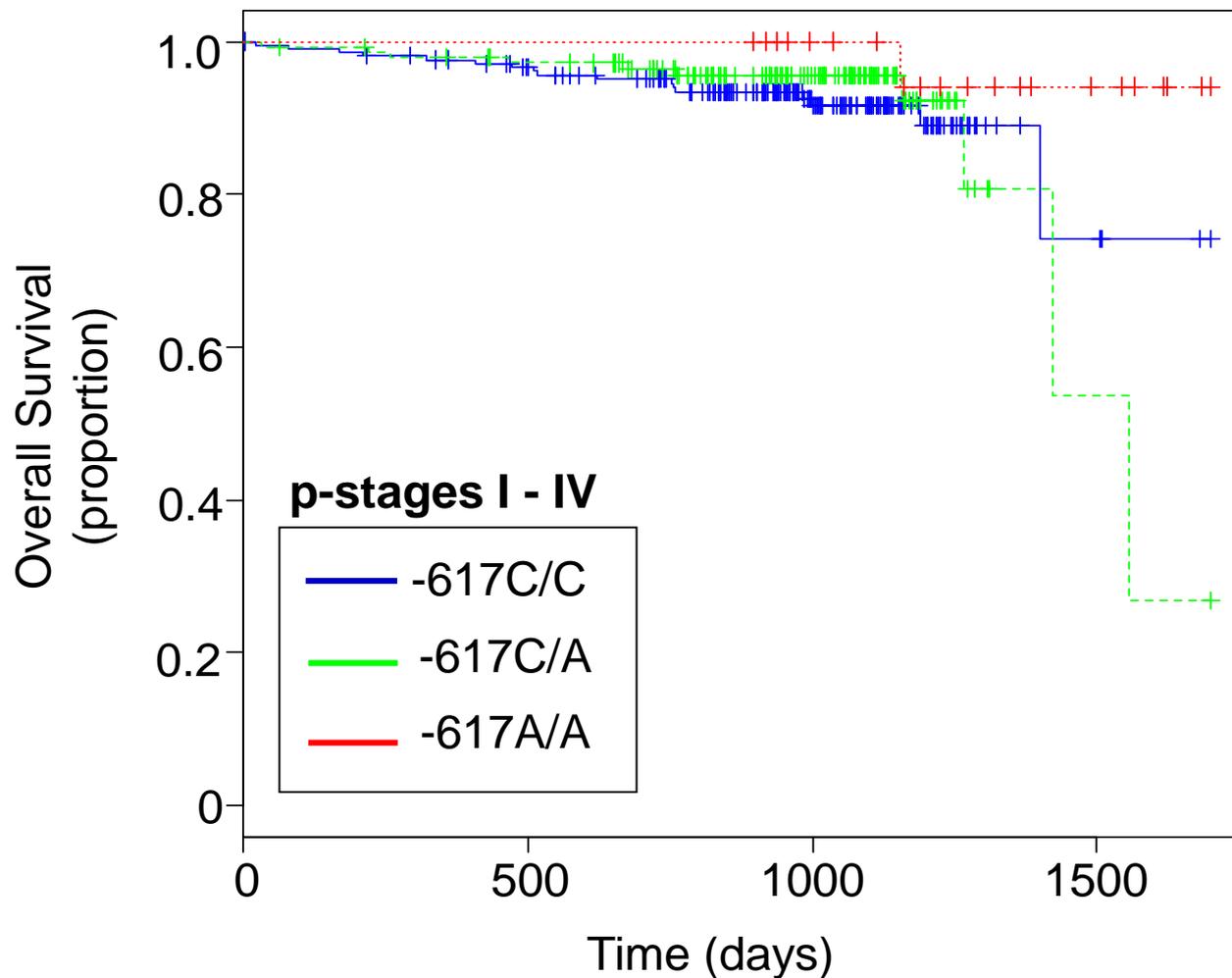
-617C/A



-617A/A



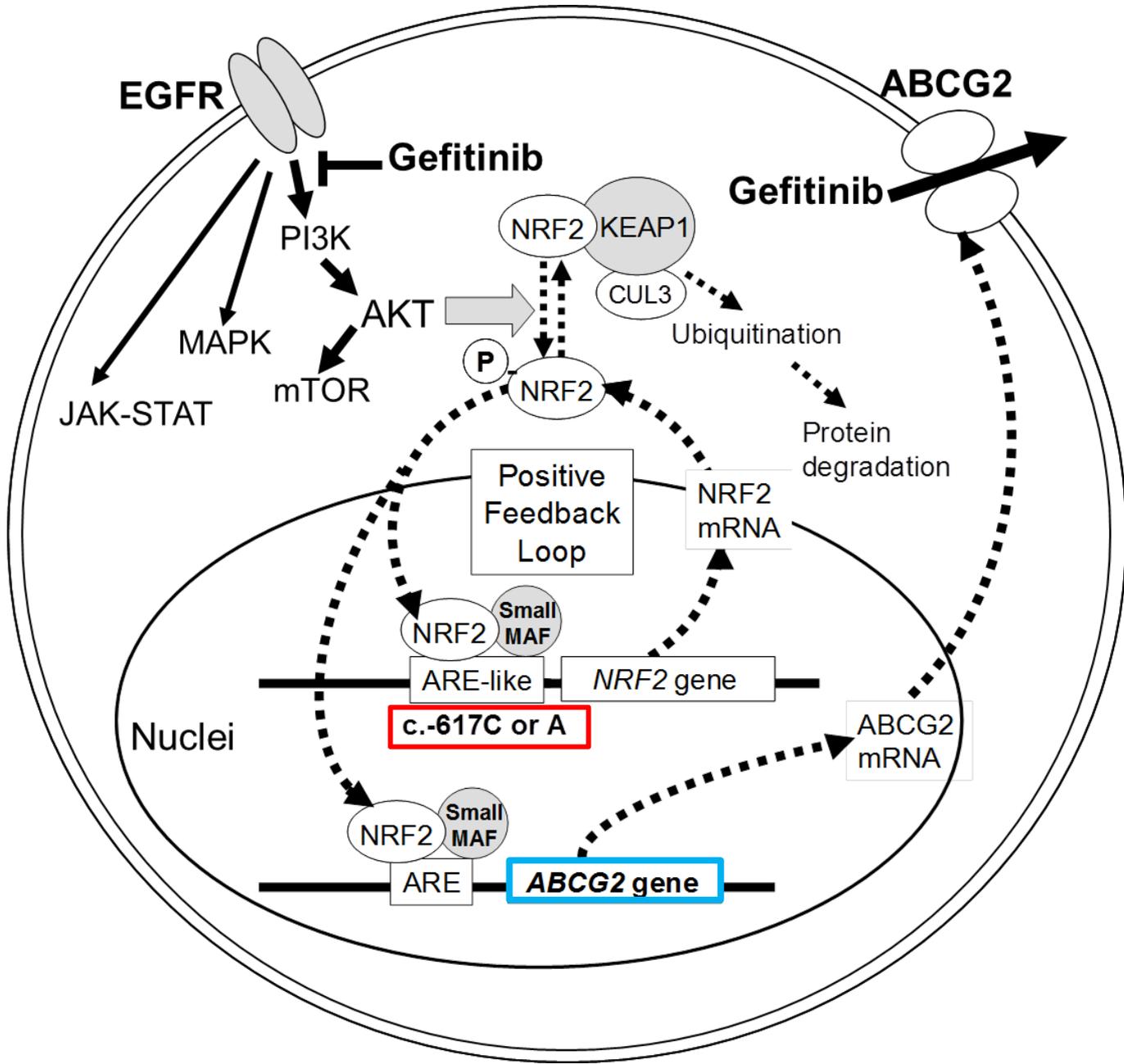
# 神奈川県がんセンターで治療を受けた肺癌患者387名



Number at risk				
A/A	24	24	24	8
C/A	141	132	68	1
C/C	204	187	92	4
Time (days)	0	500	1000	1500



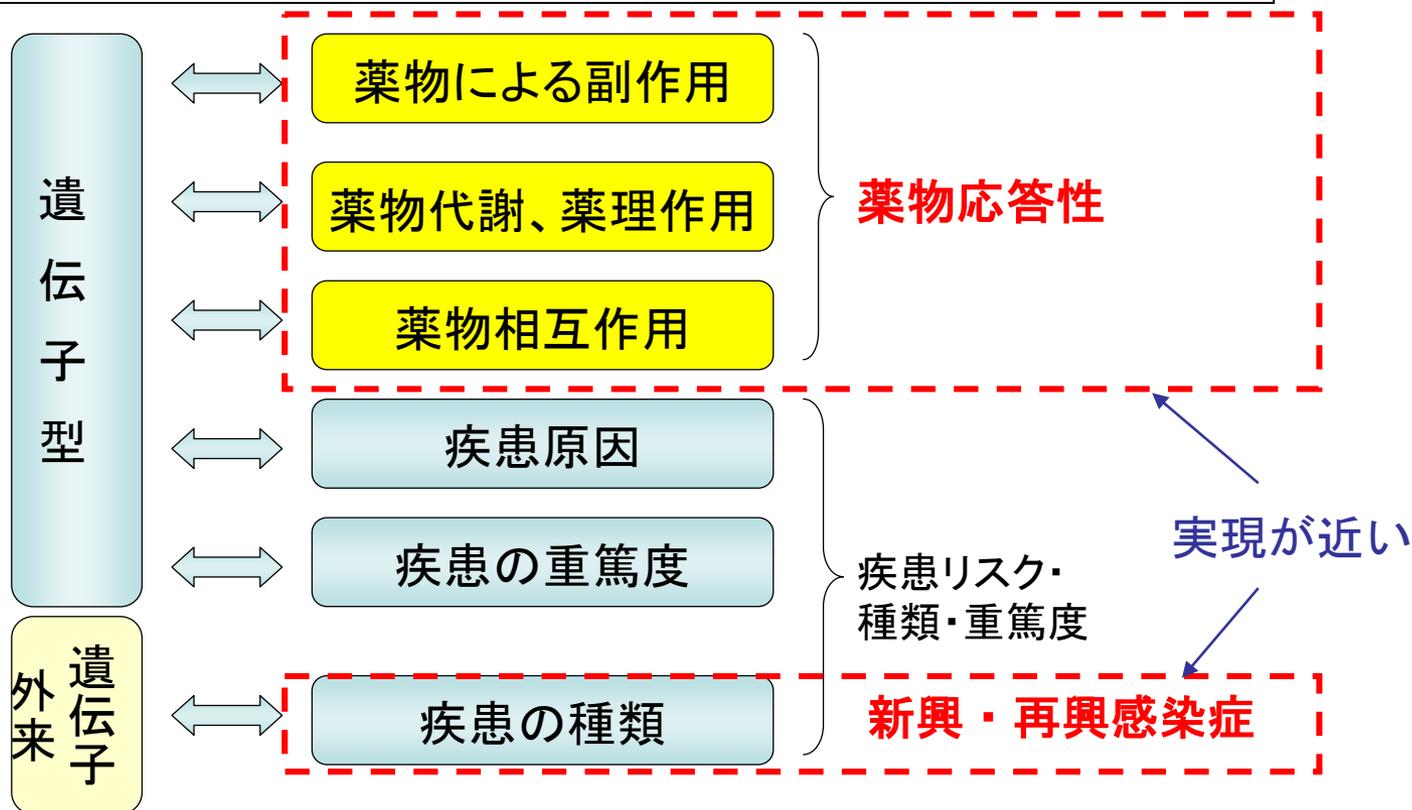
# NRF2遺伝子SNPは抗癌剤に対する応答性にも関係？



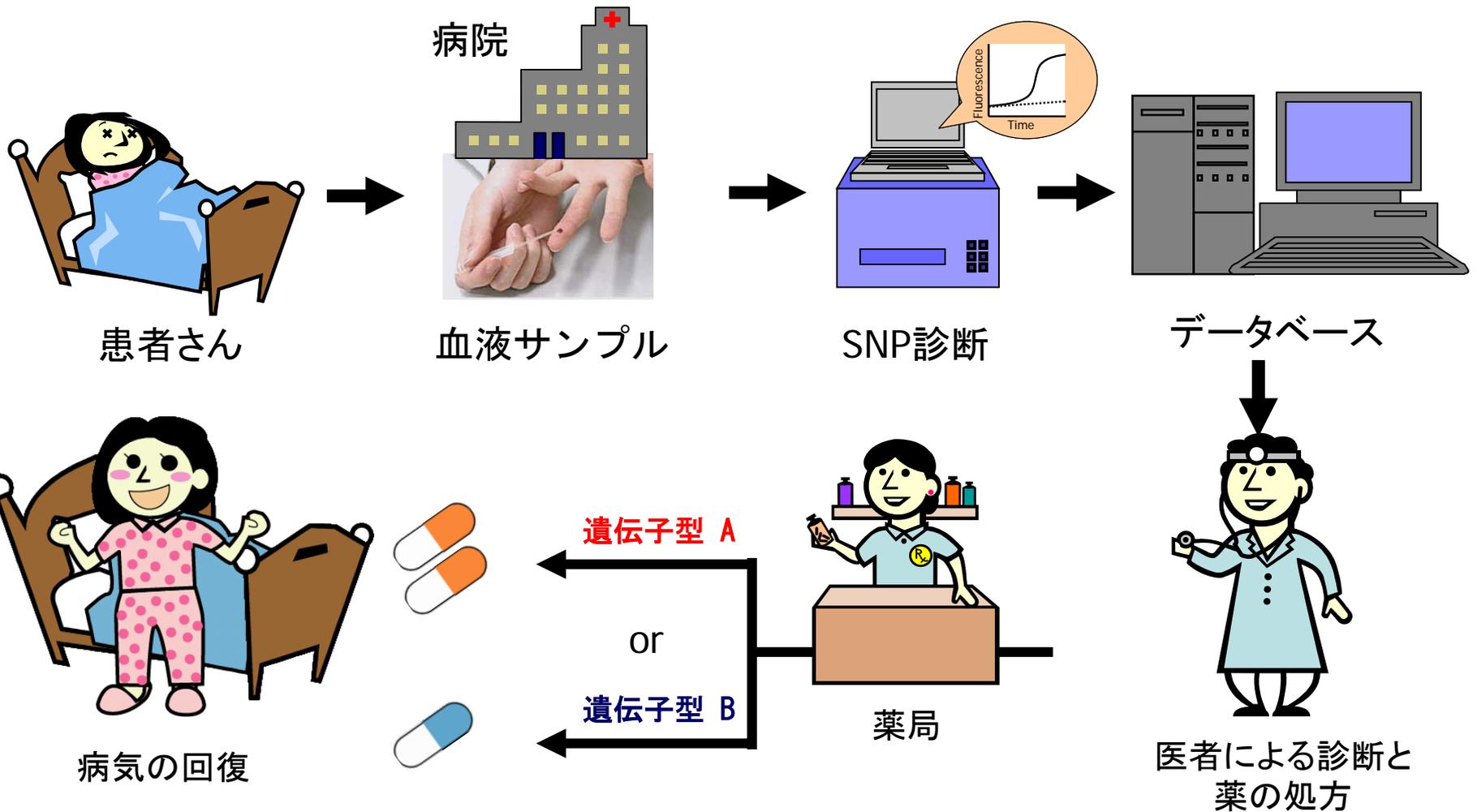
# 個の医療の実現にむけて



輸血の際にはABO血液型を調べるのに、薬を処方する際に、副作用に関するSNPをチェックしないのは心配・・・



# 提案！国民のためのファーマコゲノミクス SNP診断による医薬品の安全性確保



# 国民のためのファーマコゲノミクスを 実現するにあたって

## 今後の課題

### OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing

2007年5月発表



- (1) 遺伝子診断およびサンプル・データ管理の標準化
- (2) SNP情報の医療応用に向けた法整備（国際標準）
- (3) ファーマコゲノミクス情報の基づいて薬の種類と最適量を決定するためのデータベース構築と法整備

# 薬のクリアランスを決めるファクター

## (1) 薬物代謝 (肝臓・小腸)

代謝酵素:

CYP2D6, 2C9, 2C19

UGT1A1, TPMT, etc.

## (2) 薬物輸送 (小腸・肝臓・腎臓・脳)

トランスポーター:

SLCO1B1(OATP1B1)

ABCB1 (P-gp/MDR1)

ABCG2 (BCRP/MXR/ABCP), etc.



これらのクリアランス活性が遺伝的原因で低下した場合、薬の血中濃度が高くなりすぎて、副作用が生じる危険性。

# 臨床薬理遺伝学情報に基づいたCYP遺伝子型別投与設計(案)

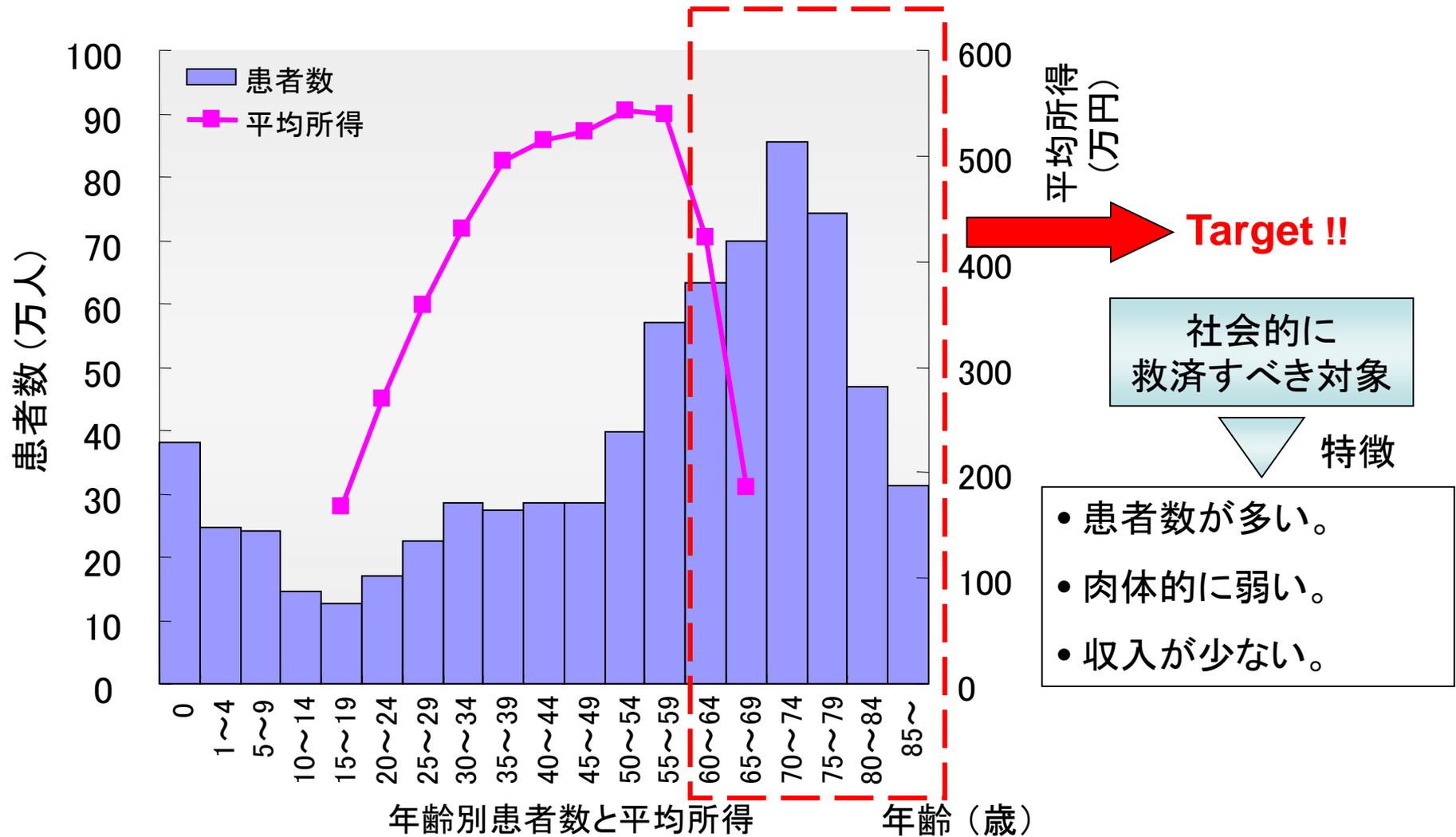
Drug	Usual Daily Dose(mg)*	CYP2C9		CYP2C19		CYP2D6	
		PM : het	EM : hom	EM	PM : het	EM : hom	EM
S-warfarin	3	0.1	0.3	1			
Phenytoin	300	0.3	0.6	1			
Tolbutamide	500	0.2	0.4	1			
Glipizide	100	0.2	0.4	1			
Omeprazole	40**				0.2	0.6	1
Lansoprazole	60**				0.2	0.5	1
Rabeprazole	40**				0.5	0.8	1
Citalopram	20				0.6	0.8	1
Flecainide	200						0.7 : 0.8 : 1
Propafenone	450						0.3 : 0.6 : 1
Metoprolol	100						0.3 : 0.4 : 1
Amitriptyline	150						0.4 : 0.8 : 1
Clomipramine	150						0.5 : 0.8 : 1
Haloperidol	5						0.7 : 0.9 : 1
Zuclopentixol	25						0.6 : 0.7 : 1
Tropisetron	10						0.2 : 0.6 : 1
Nortriptyline	100						0.1 : 0.5 : 1

\*Usual initial daily dose recommended in the textbook

\*\*Doses used for eradication of *Helicobacter pylori*

PM=poor metabolizer; het EM=heterozygous extensive metabolizer; and hom EM=homozygous extensive metabolizer

# 個の医療の対象とする患者は高齢者



参考URL 患者数: [http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk\\_2\\_2.html](http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_2.html)

平均所得: <http://www.j-tgs.com/value/salary/01.html>

<http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2006/gaiyou/html/ig120000.html>

# 高齢者の資産状況と市場規模

60～69歳	平均資産 5260万円	預貯金	1937万円
		株式	496万円
		不動産	2827万円
70～80歳	平均資産 5865万円	預貯金	1978万円
		株式	659万円
		不動産	3228万円

不動産の占める割合が大きく、  
実際の使える資産  
(金融純資産)はもっと少ない。

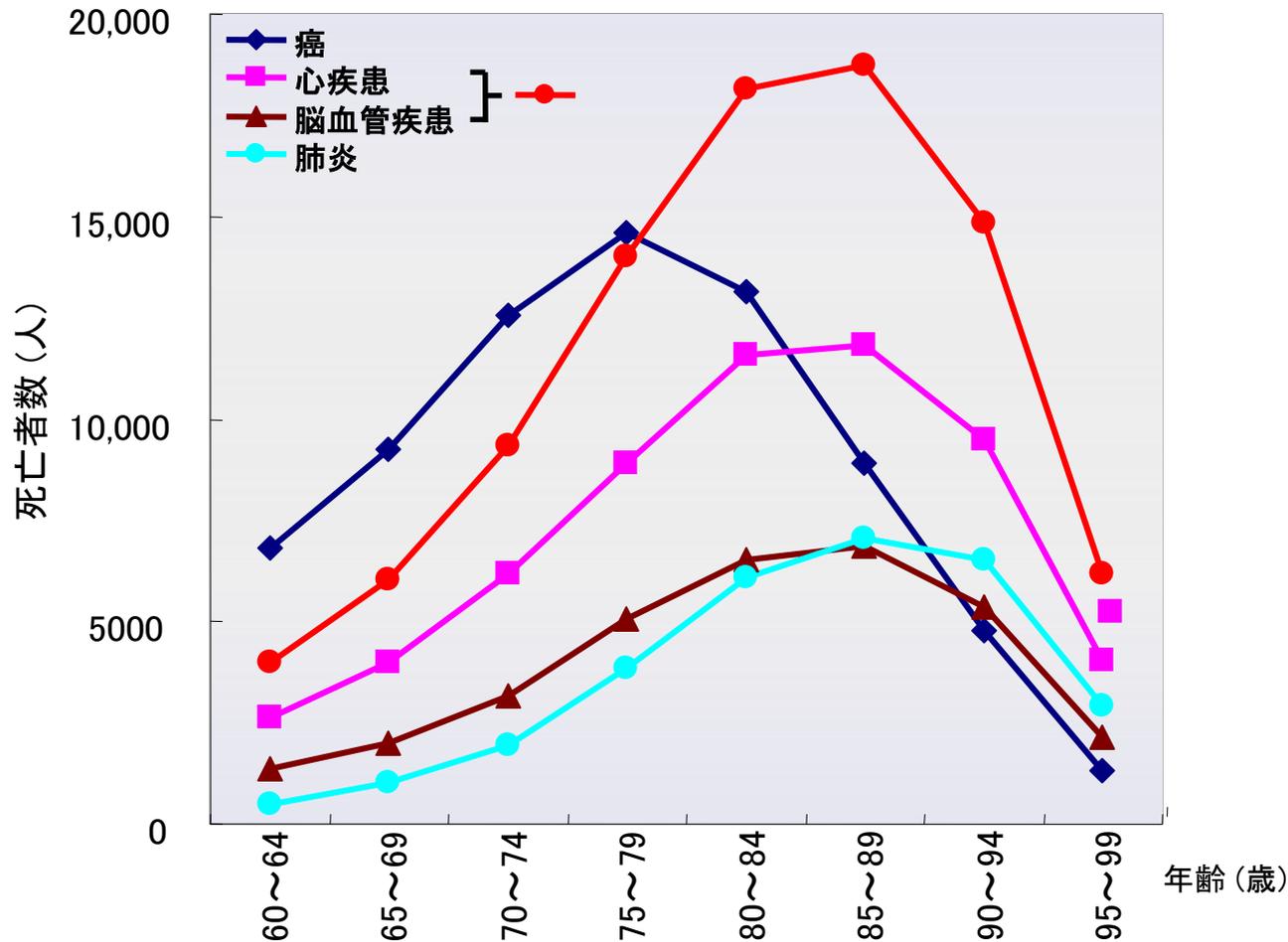
金融純資産 保有割合	60～69歳	70～80歳
0万円未満	10.3%	4.2%
500万円未満	10.1%	15.0%
1000万円未満	11.5%	10.8%
2000万円未満	17.4%	18.0%
3000万円未満	15.5%	12.6%
3000万円以上	22.9%	22.2%

60～69歳 約 27万人  
70～80歳 約 30万人

医療に使えるお金は少ない

ジェネリック薬品が重要

# 個の医療の対象とする疾患の選択

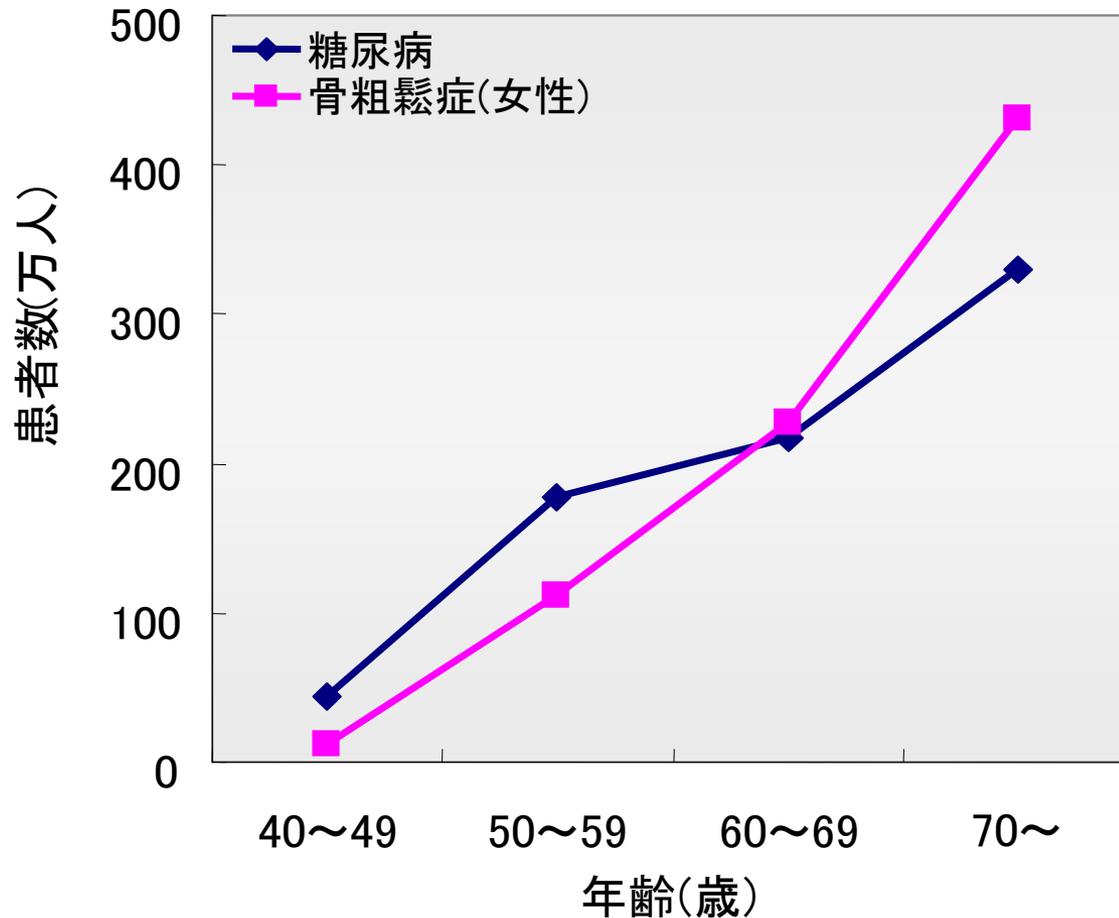


平成19年1月～3月 年代別 死亡原因と死亡者数

データ: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/m2007/03.html>

第4表 死亡数, 性・年齢(5歳階級)・選択死因分類別 参照

# 糖尿病と骨粗鬆症の患者数

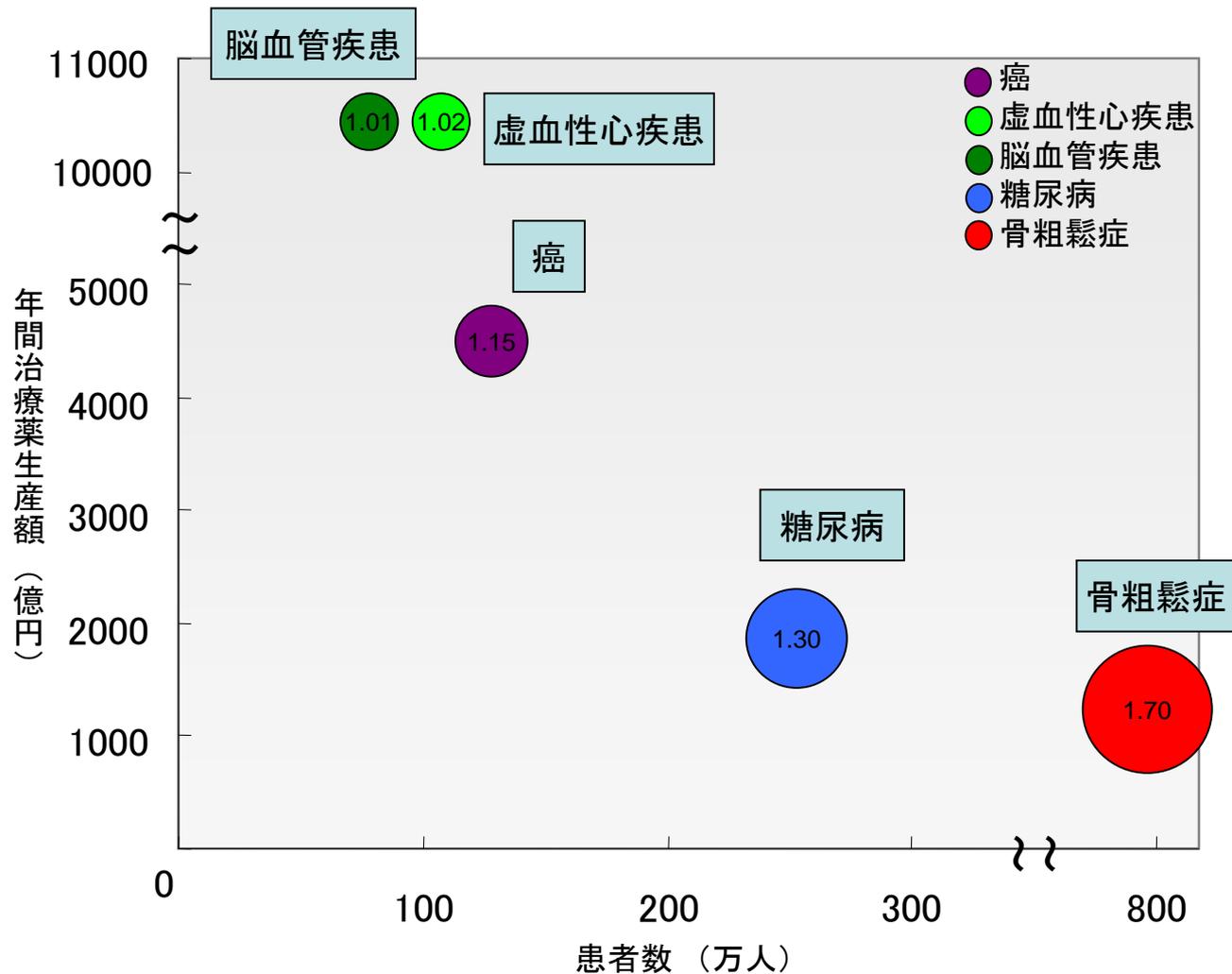


データ 糖尿病:<http://www2.wam.go.jp/wamappl/bb14GS50.nsf/vAdmPBigcategory40/70EFA63B0348883D492572DE002A079A?OpenDocument>

<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/tsuki/index.htm> より算出。

骨粗鬆症: [http://www2u.biglobe.ne.jp/~drt/konenki\\_web\\_nm/kotusoshosho/koseisho\\_tokei\\_kotu.htm](http://www2u.biglobe.ne.jp/~drt/konenki_web_nm/kotusoshosho/koseisho_tokei_kotu.htm) より

# 疾患治療薬の市場規模



脳血管疾患、虚血性心疾患の治療薬は血圧降下剤、高脂血症用薬、血管拡張剤を対象とした。

丸の中の数字は、2002年の患者数を1とした時、2015年患者数の値。(骨粗鬆症のみは2010年)

脳血管疾患、虚血性心疾患治療薬生産額は2005年度、骨粗鬆症、癌関連用剤、糖尿病治療薬は2004年度。



「民間と地方がしっかりしなければ！」  
自己開拓、自己責任で！

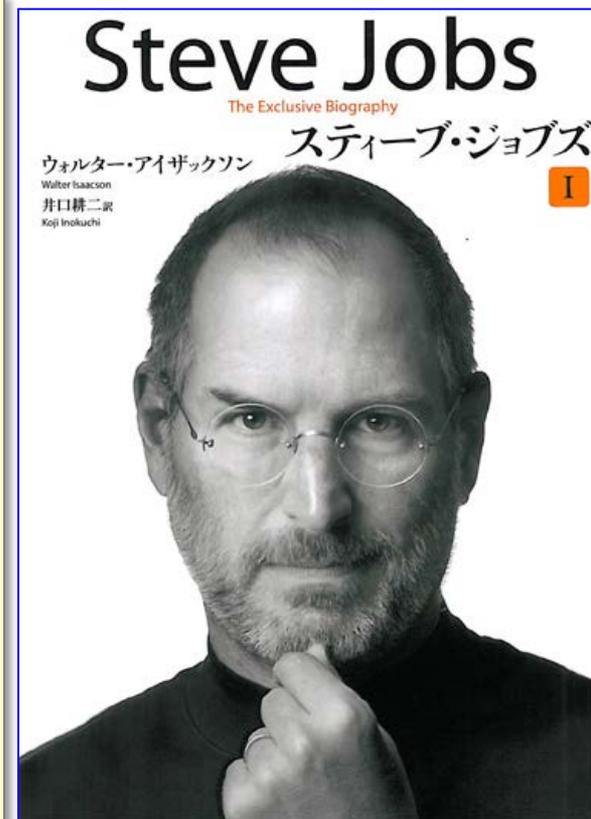
# Steve Jobs

## 米国スタンフォード大学でのスピーチ

将来を予測して点を結びつけることは  
できません。後になって点が結びついた  
と分かるのです。

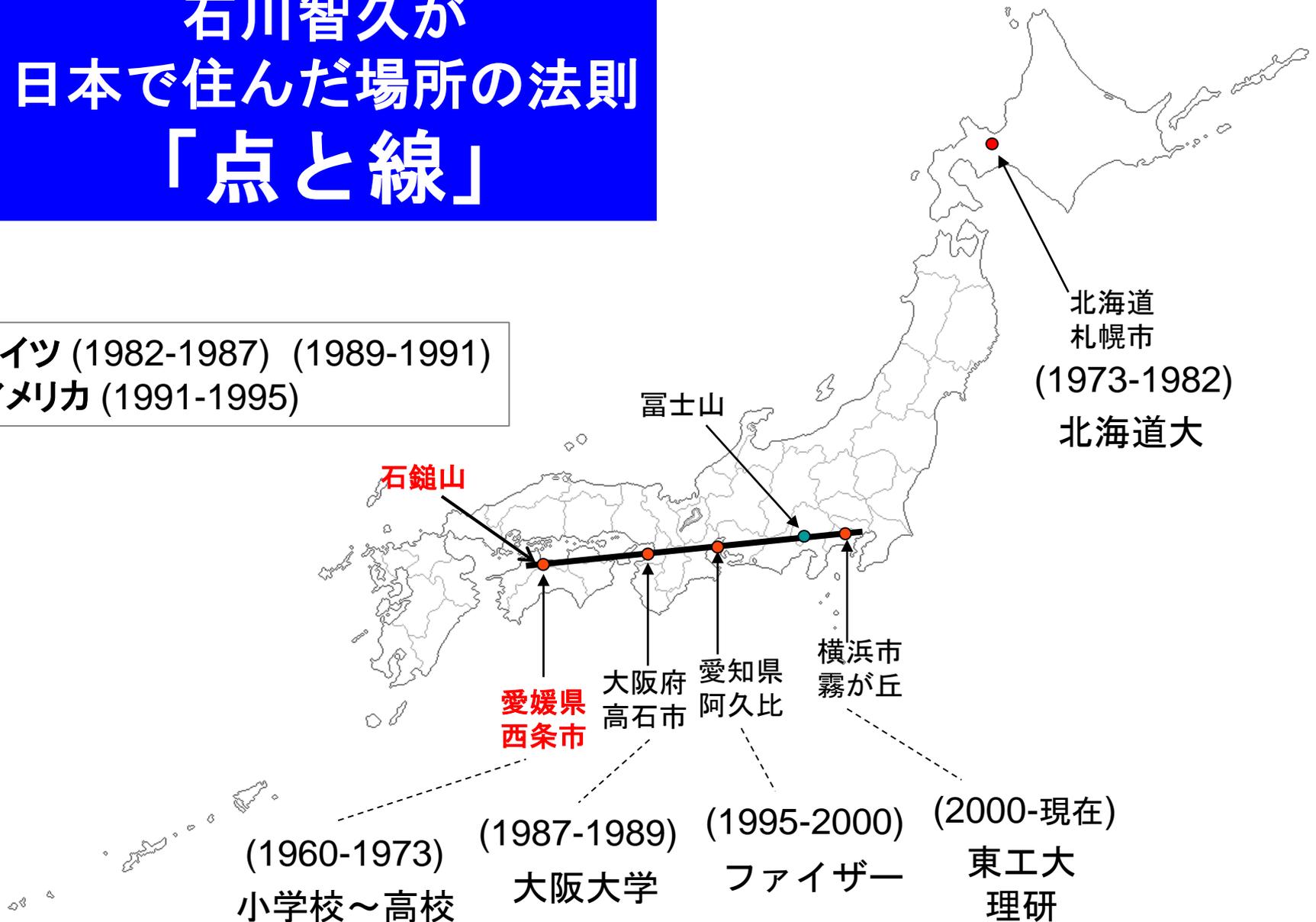
皆さんは、そうした点がいずれ未来で  
繋がると信じるべきです。

禅の教え



# 石川智久が 日本で住んだ場所の法則 「点と線」

ドイツ (1982-1987) (1989-1991)  
アメリカ (1991-1995)



靈峰 石鎚山(標高1982 m)



靈峰 石鎚山(標高1982 m)



# 愛媛県西条市： 高齢者の健康増進と個別化医療のモデル地区へ

## 背景：

地方都市において少子高齢化は重大な社会的課題になりつつある。しかし、シルバー人材は豊かな経験と人脈ネットワークを兼ね備えており、シルバー人材の健康増進と個別化医療は、将来の日本社会が実現すべき姿である。健康増進は、安心して安全な食べ物の生産・供給から始まる。農業の産業化が重要。高齢者の主な疾患は、心臓・脳血管疾患（心筋梗塞・脳梗塞など）、癌、糖尿病、骨粗鬆症であり、その治療における薬物の副作用リスクを軽減することが必要である。副作用リスクを回避するための個別化医療ネットワークを構築することが重要。

## NPO法人の設立準備（2013年度から）

### ステップ1

ヘルスケアに対する市民の関心度アップと健康産業の創出

**「市民講座」** を年1回開催：NPOの趣旨説明

(1) 2013年9月15日 第1回準備会

久保充明（理研）、宮田満（日経BP）等を招待し市民講座を開催  
歓喜庵で温泉に入った後、食事と共に非公式な座談会

(2) 西条ヘルスケア・サミットを「ダボス会議」のようにして世界に発信する

## ステップ2

### 個別化医療ネットワーク

**「高齢者の個別化医療」**の実現に向けて

- (1) 拠点病院の内科医師・薬剤師との話し合い
- (2) 調剤薬局と拠点病院とのネットワーク構築
- (3) 個別化医療にむけた健康ICカードの普及  
高齢者のPGxタイピングにむけた資金調達  
PGxタイピングとICカード企業の選定と話し合い  
健康ICカードの配布、調剤薬局と拠点病院とのネットワーク
- (4) 臨床コホート・スタディー・新薬臨床開発を西条に（財源確保）

健康ICカード



## ステップ3

### 健康増進にむけた農産物のビジネス化・事業化

**「西条農業革新都市総合特区」**の活用

- (1) 休耕地を利用した新しい農業のビジネス化・事業化の戦略づくり
- (2) 「i-ネット野菜園」を通じた会員獲得（会費の財源確保と宣伝）
- (3) 西条市の水資源を利用した食品加工事業
- (4) ブランド農産物を海外輸出（外貨の獲得→個別化医療の財源確保）

# 強力なNPOを設立・運営するには・・・

**ローカルではなく、全国的・国際的に活動できるNPOをめざす！**

NPOの名称、趣旨、目的と活動計画を明確に発信し、会員を募集する。

**名称:** NPO法人地方再興・個別化医療支援(仮)

**目標:** 高齢者の健康増進と個別化医療を支援

**活動:** 健康を増進する農業ビジネス(農産物輸出とインターネット事業)

病院・薬局とのネットワークづくり(PGx検査基盤)

個別化医療のプラットフォーム(健康ICカードの普及)

政策提言・ロビー活動(西条から全国規模への拡大)

**手段:**

インターネット、Web、Facebook等の活用

モデル地区である「西条」の代表的写真を撮影

日本語と英語の説明書を作成して、Webに掲載→西条を宣伝

**NPO事業活動(2013年度から準備開始):**

農産物を海外市場に進出するのをサポート(英語資料・交渉)

「iネット野菜畑」事業を起こし、全国から会員を募集し、会費収入を獲得

その他

# NPO法人設立に向けた計画

## 2014年

- 1月 神奈川県NPO協働推進課が主催するのNPO設立説明会
- 1月 地域経済活性化支援機構(東京大手町ビル9階)を訪問して意見交換
- 2月 シカゴ大学医学部Ratain教授を訪問して、PGxデータベースに関して意見交換  
NPO定款の草案をまとめる  
理事・監事の候補者に就任要請書を送付  
設立準備委員会
- 3月 神奈川県NPO協働推進課を訪問して、設立認定申請書類のチェックを受ける
- 3月末 **NPO設立認定申請書類を提出**

---

### 4月より

愛媛県西条市で畑の準備 薬草・バーク類・農作物の試験栽培  
薬物相互作用(DDI)データベースのオンサイト版を開発  
西条市の4つの基幹病院の医師、薬剤師との定期的な話し合い  
「個別化医療研究所」のweb開設。PGxデータをわかりやすく市民向けに解説  
地域医療・個別化医療研究会(仮名)を発足する。  
三浦聖氏から石鎚山の写真の著作権を分与して頂き、観光Webの作成開始

- 
- 9月 NPO設立認定申請書類に関して神奈川県から書面審査結果・承認が届く。  
**NPO法人の登記** (NPO活動の正式スタート)

# 健康ICカードと地域医療ネットワーク

65歳以上の  
高齢者

ファーマコゲノミクス (PGx) SNP情報

VKORC1, CYP2C9, 2C19, 2D6  
UGT1A, NAT1, NAT2  
OATP1B1, ABCG2

OECD ガイドライン: PGx データは血液型と同じ取扱い

健康IC  
カード



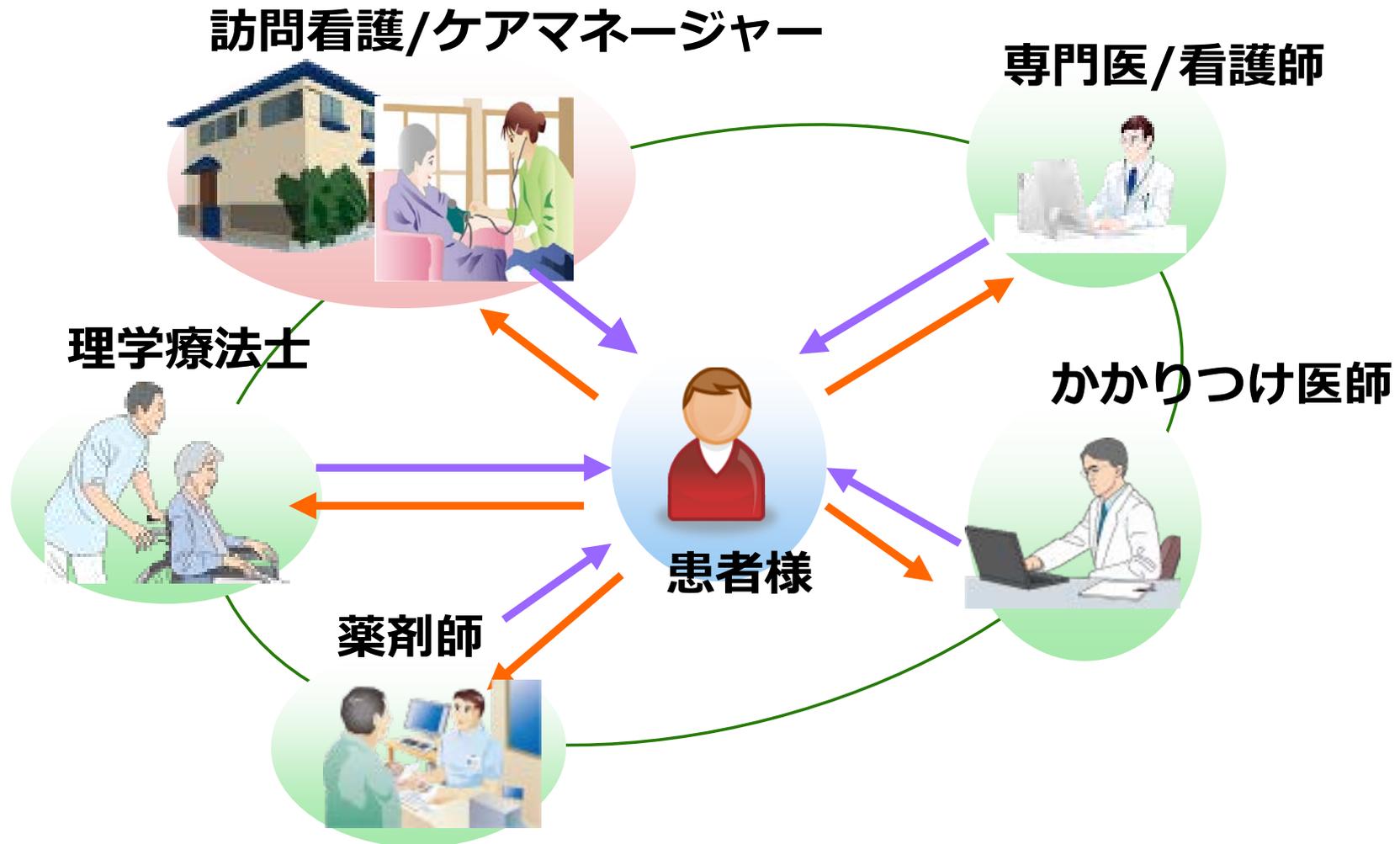
使っている薬の名前

Avoid Adverse Effects  
Drug-Drug interactions

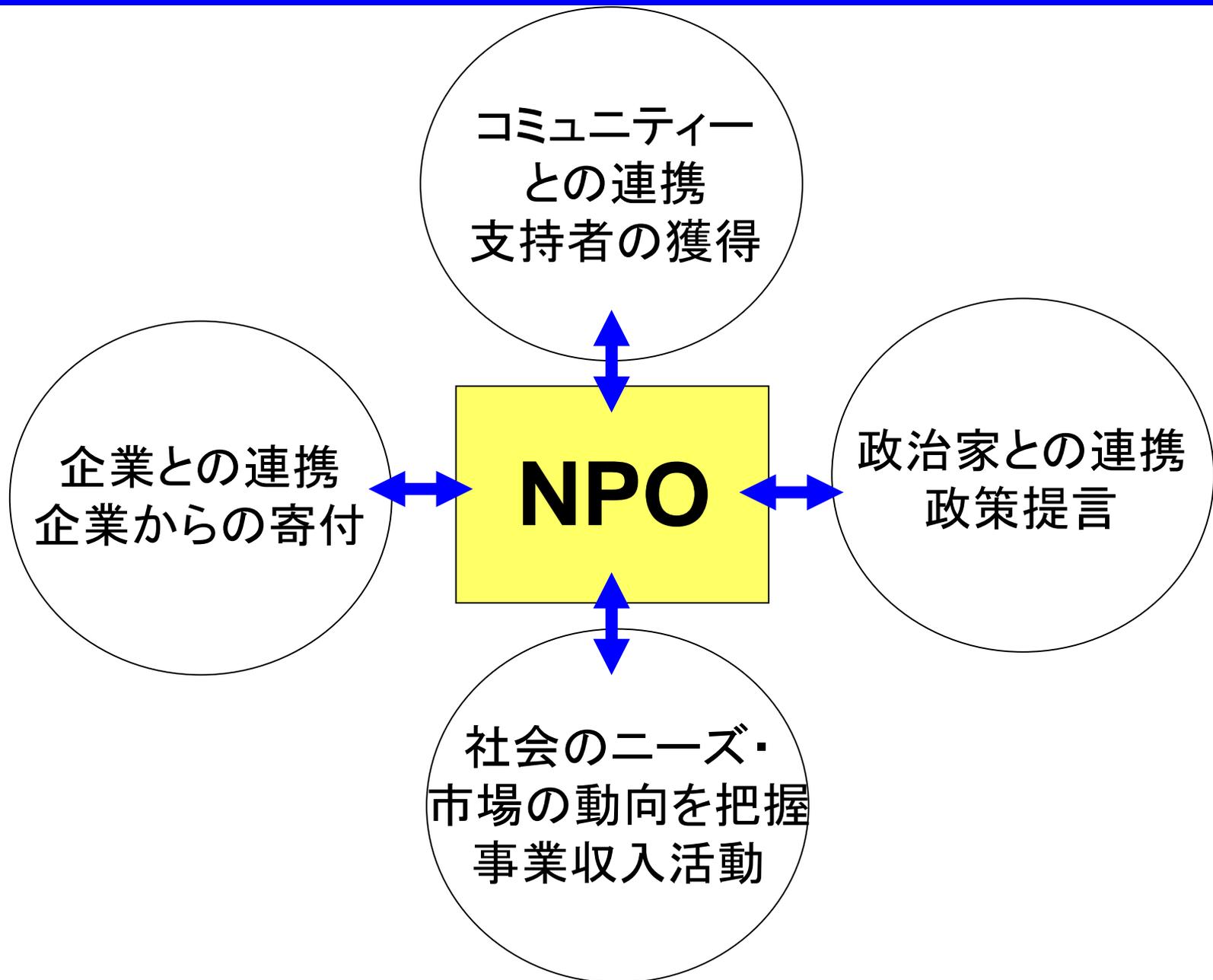
地域医療ネットワーク

病院, 診療所, 介護施設、薬局

# 地域医療ネットワーク



# 強力なNPOを設立・運営するには...



# 強力なNPOを設立・運営するには・・・

NPOはボランティア団体ではない！！

**事業収入（収益事業・ビジネス）**

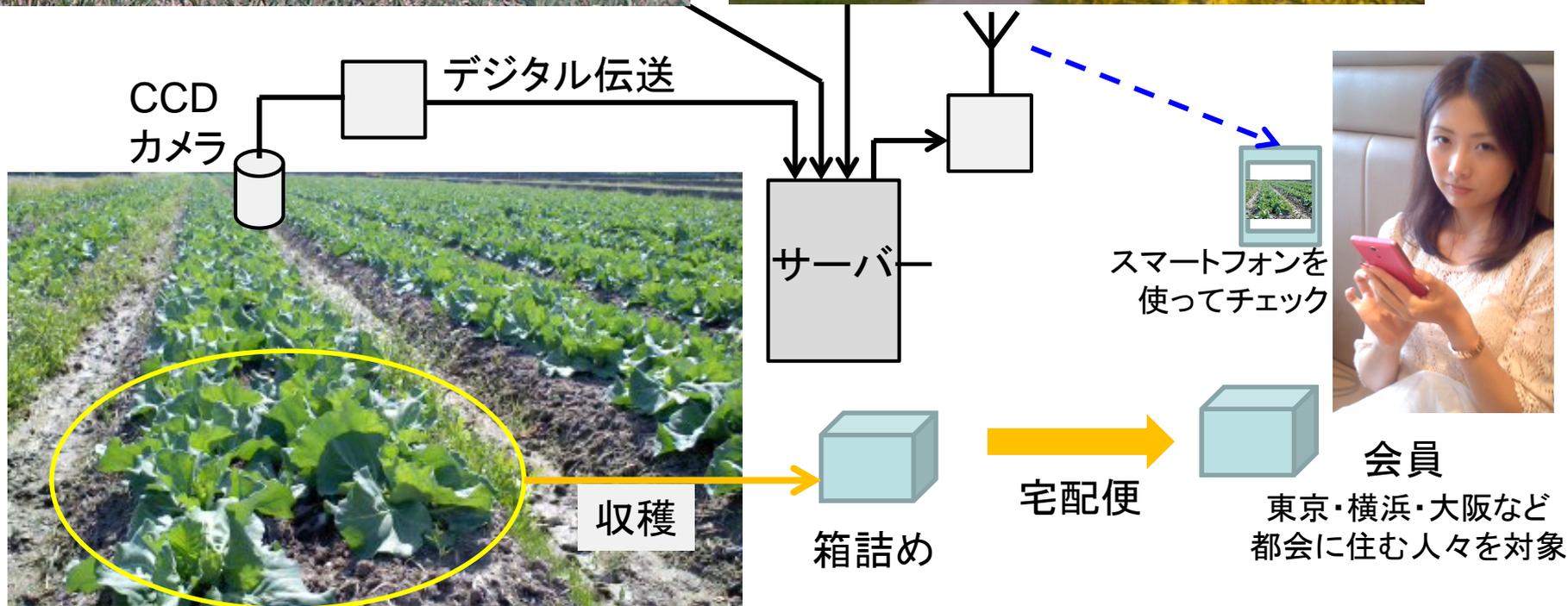
**重要！**

**寄付（企業・財団）**

**会費（会員）**

**その他（補助金など）**

# Web・インターネットを活用した「i-ネット野菜園」事業



# 持続可能なNPO事業(中長期的計画)

## NPO法人

### 高齢者の 個別化医療と 健康増進

2014年から実施

病院・薬局とのネットワークづくり  
(PGx検査基盤)  
高齢者のPGxタイピング  
(健康診断と服用薬の調査)  
個別化医療のプラットフォーム  
(健康ICカードの普及)

資金

2014年から【愛媛県西条市】

### 農業事業

耕作放棄地・休耕地の活用事業  
食品加工事業  
農産物を海外市場に輸出

2020年以降【四国全体に拡大】

### 健康・観光事業

観光資源を英文化・Webで発信  
海外から観光客を呼び込む  
日本の伝統文化を紹介・体験

### 個別化医療人材育成・ 臨床コホート事業

製薬企業との連携  
医療関係者・研究者の育成

人材

社会  
貢献



## しまなみ海道

**愛媛県西条市の近郊は観光資源が豊富！**

「坊ちゃん」「坂の上の雲」で有名な松山城、道後温泉坂本龍馬の「桂浜」もすぐ



# NPO法人活動にどうかご賛同を！

## ありがとうございました。

[toshihisa.ishikawa.r@gmail.com](mailto:toshihisa.ishikawa.r@gmail.com)

