

## 《若手研究者紹介》

海外での知見から導き出された私の薬学教育及び  
研究に対する考え

加 藤 良 規\* Yoshinori Kato

星薬科大学先端生命科学研究センター

## 1. は じ め に

私のこれまでの道のりは、決して順風満帆ではなかった。高校には辛うじて行けたものの、受験でことごとく失敗。大学受験でも当初目指していた進路には進めなかった。しかし、大学及び大学院へと進み、アメリカでのポストクを経て、異国の地で子供の頃の夢だった医薬関係の研究者としてのスタートを切った。そして昨年 2014 年の夏に、11 年振りに（途中一時帰国等があったが）故郷の日本に戻り、新たな生活をスタートさせた。今の自分があるのは、数々の挫折を乗り越えてきた精神力と夢に向かって諦めないハングリー精神もさることながら、アメリカはジョーンズホプキンス大学でポストク及びファカルティとして過ごした 11 年間の経験が非常に大きい。そこで本稿では、私が薬学研究・教育に携わる者として多大な影響を受けたアメリカでの生活を中心に振り返り、私の研究及び教育に対する考えを示すことで、私の紹介にかえさせていただく。

## 2. 大学院時代（1997～2002 年）

私は、大学 4 年時の卒論から修士課程を経て博士課程に至るまで、一貫してがん組織への DDS の研究に携わってきた。もともと海外志向が強かったた

\*2002 年星薬科大学にて博士（薬学）取得。2003 年 6 月よりジョーンズホプキンス大学医学部にてポストク、Research Associate を経て、2008 年 11 月より Assistant Professor となりラボを主宰。11 年というアメリカ生活を終え、2014 年 9 月より星薬科大学先端生命科学研究センターの特任研究員（准教授相当）に就任。帰国に伴い、ジョーンズホプキンス大学 Adjunct Assistant Professor も兼務。E-mail: y-kato@hoshi.ac.jp; ykato@mri.jhu.edu

め、海外の大学院への進学も頭の片隅にはあったが、当時はそれを実行に移すまでの勇気はなかった（英語に自信がなかったことが大きい）。結局、母校である星薬科大学の大学院に進学し、博士課程では、キトサンの修飾体を水溶性薬物担体として用いたがんへの DDS の研究で学位を取った。博士課程へ進学してからは自信もつき始め、「学位を取得したら海外へ」というのは自分の中では自然な流れだった。当時から、「将来自分が独立して研究を進めていくには」ということを考えていたため、留学先は「DDS を含め薬剤系以外の分野」を視野に入れていた。というのも、①今後専門分野の知識だけでは限界があると感じた、②がん治療の研究を続けていく上で、まずは「敵」つまり「がん」自身の特性を知っておきたかった、③将来的に新しい分野の知識や技術と薬剤系の研究との融合を図りたいと思った、④自分の可能性を試したかった、など自分の中ではっきりとした目的を持ち将来像を描いていたからに他ならない。もちろん完全に異分野のラボでポストクのポジションを見つけることは難しいので、数多くの論文を読むことで異分野ながら自分の手技などを活かせるラボを探した。いくつか応募した中で 2 つのラボから良い返事が届いた。そのうちの 1 つがジョーンズホプキンス大学医学部の Dr. Artemov のラボであり、MRI を中心としたがんの分子イメージングの研究をしているグループだった。当時はまだ分子イメージングが今ほど流行っていない頃であり、私自身も当然経験もなく、ゼロからのスタートになるのは覚悟の上だった。Dr. Artemov のグラントの都合上、約 1 年間、出身の星薬科大学医療薬剤学教室で博士

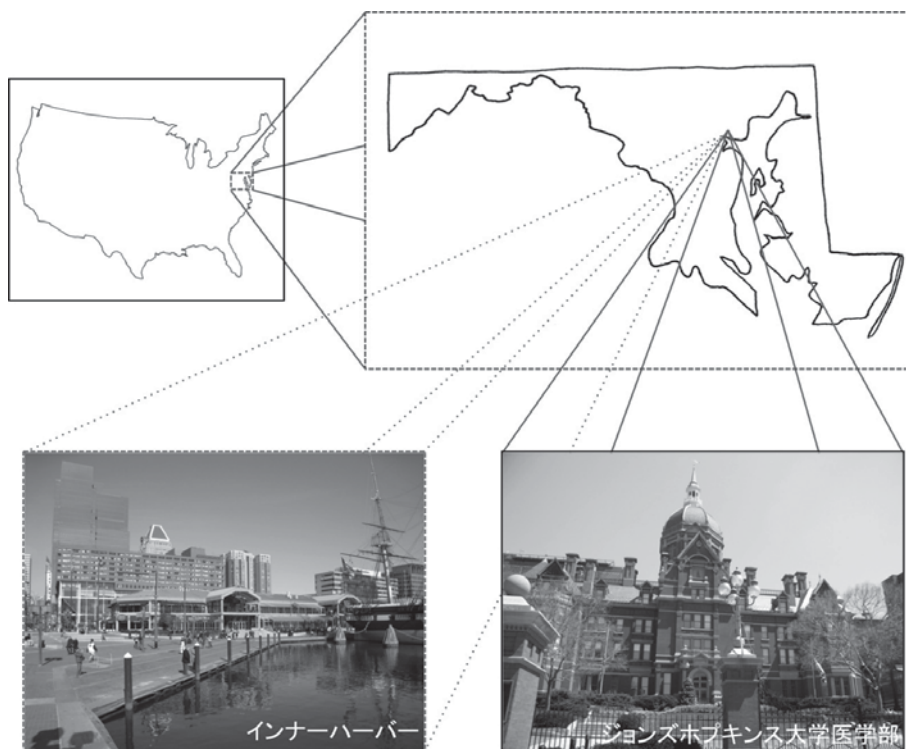


図1 Inner Harbor とジョンズホプキンス大学医学部

研究員を勤めた後、アメリカへ渡った。

実は、ジョンズホプキンス大学のあるボルチモア(図1)へは中学3年の時にホームステイで訪れたことがあった。10年以上も昔の記憶であり、当時訪れたダウンタウンなどもほとんど覚えていなかったが、何か深い縁を感じた。

### 3. ポスドク時代 (2003~2006年)

ボルチモアへは、3週間ほど休みをとった弟と2人で行った(当時は私の片道航空券が7万円ちょっとで、弟の往復航空券でも4~6万円前後だった)。渡米直前に付け焼き刃的に英会話学校に週6日で2ヶ月ほど通ったが、やはり最初は言葉で相当苦労した。「習うより慣れよ」とはよく言ったもので、仕事の後や週末に友人でもある同僚と一緒に過ごすことで英語は格段に上達した。渡米1年後の2004年5~6月には、京都でInternational Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 及び Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004) の国際学会があり、両方の学会で不自由なく口頭発表できるまでになった。学会後の1週間は、友人達を引き連れ大阪、広島、東京、横浜へ旅行した。用意周到にしおりまで準備した甲斐もあり、友人達は

とても喜んでいて、自分自身もとても楽しむことができ、この旅行は一生忘れられない思い出となった。蛇足ながら、妻と知り合ったのもこの旅行であり、その意味でも自分の人生に大きな影響を与えた旅であった。

ポスドク時代の主な研究テーマは、Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) を使った抗腫瘍薬 temozolomide の腫瘍内分布の非侵襲的可視化だった<sup>1,2)</sup>。蛍光や放射性同位体などの標識無しで、しかも非侵襲的に腫瘍内の薬物分布を半定量的に三次元的にモニタリングすることは、がん薬物治療の効果を予測、治療計画を立てる上で貴重なツールとなり得る。temozolomide の<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトルの主要ピークは、水や脂肪などの体内成分のピークと重ならず、各 voxel において濃度依存的に temozolomide の主要ピークを検出することができるため、腫瘍内の薬物分布をモニタリングすることが可能となる(図2)。言葉の壁もある中、私には初めてのことばかりで当然ながら苦労したが、その分実験が上手くいった時の喜びも大きかった。また、PIである Dr. Artemov も公私にわたり私の面倒をみてくれて、彼にはとても感謝している。

私のいた Division of MR Research は、Oncology,

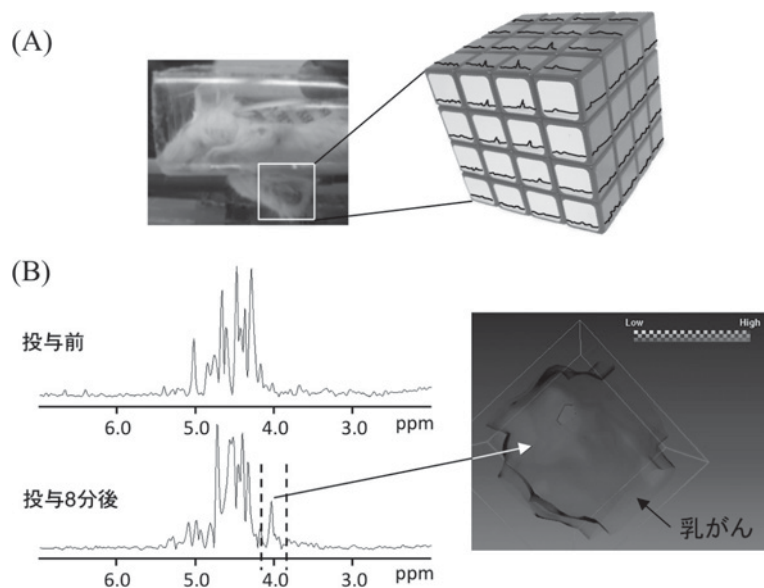


図2 MRSIによる抗腫瘍薬の腫瘍内分布の可視化。(A) 乳癌モデルマウスと一つ一つのvoxelに<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトルを含んだ等方性voxelの模式図。(B) temozolomideの腹腔内投与8分後には4 ppm付近に薬物のピークが現れ、特定ピークの分布を三次元的に画像化することにより、薬物分布を可視化できる。

Neurology, Cardiology の3つの部門 (section) から成り、毎年秋には一泊二日でメリーランド州近郊の自然溢れる郊外で division retreat を行っている (現在では、我々の Oncology section は Division of Cancer Imaging Research として独立)。retreat では、初日の朝からポスドクや Ph.D. candidate の学生を中心に口頭発表を行い、午後は希望者のみで rafting などのアクティビティーをする時間もあった。初日の夕食時には award ceremony も行われ、前年に研究費を取ってきた人や Nature や Science などの雑誌に論文が掲載された人、論文の引用件数が多かった人などが表彰され、前年の retreat 時に撮られた集合写真入りの T シャツがもらえる。Oncology 部門は、全員がイメージングの専門家というわけではなく、biochemist や molecular biologist なども在籍し multidisciplinary な環境だった。私のように薬剤系の研究者も皆無であり、そのことで逆に重宝がられた。このような環境は、様々な分野のことを学ぶには最高の環境であり、毎週行うセミナーでも多くのことを学ぶことができた。特に、私の目的の1つであった「がんの生物学的な特性」について多くのことを学べたことは大きい。また毎年12月には、水族館や美術館を貸し切って Department of Radiology 主催のクリスマスパーティーがあり、日

表1 大学で行われていたコースの一例

Research Compliance and Ethics
Responsible Conduct of Research
Grantcraft
Speak Like a Pro
Writing for Publication
Mentee's Rule
Time Management : How to Create 5 Extra Hours a Week for Your Use
Effective Meetings in Half the Time
The Art of Negotiation

本では味わうことのできない体験もできた。

研究以外にも、ポスドク及び junior faculty 向けに研究費申請書の書き方や上手なプレゼンのやり方、科学論文の書き方などのコースがあり、本人の希望で自由に受講することができる (表1)。その中でも、研究倫理に関するコース (e-Learning) は全員受講が必須だった。たいていのコースは長くても半日なので、研究の支障になることはなく、むしろ今後の長い研究者生活を考えると絶対に受講しておいた方が良いと思い、いくつかのコースを受講した。これらのコース受講経験は、これから日本で後進の指導をする上で、研究経験に勝るとも劣らないものとなった。

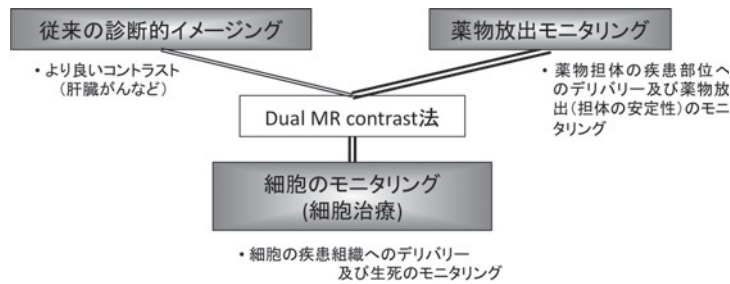


図3 dual MR contrast 法の応用例

#### 4. ファカルティになって (2006~2014年)

ジョンズホプキンス大学医学部のような、いわゆるソフトマナーポジションでファカルティになって自らラボを持つには、自分で研究費を取ってくる必要がある。獲得した研究費で、自分自身や研究分担者 (Co-Investigator)、雇うポストドク、ラボテクニシャンなどの一部または全ての給料を賄わなければならない。もちろん、その分研究費の額も大きい。私の場合は、教育の義務はないため研究に専念できる一方、所属していた大学、学部などからの給料サポートは一切無かった。平たく言えば、研究費が取れないとラボテクニシャンなどを雇うことができないのはおろか、自分自身が大学にとどまることも難しくなる。そのため、ボスも誰でも簡単にファカルティへの昇進に推薦するようなことはせず、自分で研究費を取ってくるのできる人を見極めていく。それが本人のためでもあるからだ。

私の場合、ポストドク時代のテーマで論文が出始めた頃、次のステップとして、私のバックグラウンドの DDS と新たに習得した分子イメージングの知識や技術とを組み合わせて、何か新しいことをしたいと考え始めた。薬物担体の体内分布のイメージングは普通過ぎて面白味がない。そこで、DDS において重要なファクターの 1 つである「薬物担体からの薬物放出」を可視化したいと考えた。これが、いわゆる「dual MR contrast 法」を開発するきっかけとなった。dual MR contrast 法は 2 つの異なる造影効果を持つ MRI 造影剤 (GdDTPA とナノ鉄粒子) を併用する方法 (図 3) であり、我々はこれら 2 つの造影剤を同時に薬物担体に封入することにより、薬物放出 (もしくは薬物担体の安定性) を可視化することに成功した<sup>3,4)</sup>。その道の専門家では思いつかない造影剤の同時使用 (図 3 にある従来の診断的イメー

ジングでは造影剤を時間差使用) は、私が別分野出身であったことに加え、ファカルティになっても Dr. Artemov など MRI の専門家とのディスカッションを継続していたことにより成し得たことだと思う。このプロジェクトでは、その手法のユニークさから、NIH grant や学会での賞を獲得することができた。さらに、細胞はリポソーム同様脂質二重膜構造であることから、dual MR contrast 法は細胞の生死の非侵襲的モニタリングにも応用できる可能性がある (論文投稿中)。

また、アメリカでファカルティとして過ごした経験及び周りの同僚により、教育に対する考え方が大きく変わった。親友でもある同僚が言っていた言葉が忘れられない。『A good leader creates good followers. A great leader creates great leaders.』言い換えれば、良い指導者は良い部下を作るが指導者を養成することができない。一方、真に偉大な指導者は次世代の指導者を養成することができる。つまり、未来の薬学または薬剤学を発展させるためには、自分が良い薬学研究者であるのみならず、後世の指導者を育てられるような指導者、つまり great leader でなければならない。そのためには、mentor と mentee の信頼関係を築くことや、独裁的に研究を進めるのではなく、学生や若手の研究者の意見も尊重すること、また career development の大切さを伝えていくことが重要である。この同僚の言葉を正しく解釈できるのも、前述したコース受講経験によるところが大きい。

スペースの都合上詳細は書かないが、①二度あったジョブインタビューの経験、② Molecular imaging program の一員として大きなセンターグラント (NIH P50) の取得に携わった経験、③ NIH grant の審査員経験、④園児への仕事説明 (ボランティアとして娘のクラスを訪れ、3~4 歳児に医 (薬) 学研

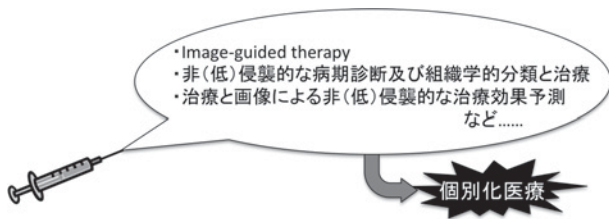


図4 期待されるセラノスティック製剤

究者としての仕事内容を説明)などもまた、多くの日本人がなかなか味わえない経験であり、何ものにも代えがたい。これらを通じて得た経験を、少しでも研究、教育現場において日本の若い人たちに伝えることができればと思う。

### 5. 今後の展望

今後のがん治療を考える上で「個別化」は切っても切れない。もちろん遺伝子レベルでの個別化が理想ではあるが、実際に腫瘍を構成するがん細胞は単一ではなく、より複雑になる。個別化をもう少しマクロで見た場合、DDSと分子イメージングを組み合わせた、治療と診断を同時に達成できるセラノスティック製剤が期待される(図4)。DDSの技術を駆使することにより、薬物とイメージングプローブを特異的に病巣へデリバリーし、かつ薬物の放出制御などにより効果を病巣だけに限定させる。さらに分子イメージングの技術により、イメージングプローブのシグナルを制御することで、生体内で起こる様々な現象の可視化を可能にする。つまりセラノスティック製剤により、効果的な個別化医療を実現できる可能性がある。

教育面においても、海外に見習うべきことは多くある。残念なことに、昨年は研究不正の、そして今年初めには薬局での薬歴未記載の問題があった。これらのニュースは、研究者及び薬剤師に対する国民からの不信を招きかねず、真面目に働いている仲間達に多大な迷惑がかかる。文部科学省もようやく研究倫理の教育について腰を上げた。実は、昨年の研究不正問題が起こる前の2013年秋に、私は一時帰国ついでに、星薬科大学で若手の助教や大学院生向けにcareer developmentの大切さについて講演を行ったが、その際に倫理教育の大切さも取り上げた。これは、外から日本国内を見て初めて、日本での倫理教育の甘さを痛感したからだ。日本のアカデミッ



図5 期待される今後の薬学(薬剤学)教育

クの現場では、論文数やインパクトファクターだけを重視した評価により、より多くの論文を出さなければ、またはNatureなどの雑誌に掲載されなければというプレッシャーが、不正の温床になっている。日本でも、もっと研究のoriginalityやnovelty, clinical impactに対して正當に評価されるような環境になることも必要なのではないか。日本の文化に合った良いところは残しつつ、欧米の良い部分を少しずつでも取り入れて、今後の薬学教育・研究全体のために改善していくことが望まれる。この改善点に関しては、女性の活躍やワーク・ライフ・バランスも然りである。

次世代の薬剤師、薬学研究者を育てるためには、後進の指導も必須である。また、薬学研究者にとっては学会や共同研究の場で、また薬剤師にとってはチーム医療の一員として活発な討論を行えるようにすることも求められる。また、インターネットで誰もが色々な情報へアクセスできる昨今では、患者への正しい情報提供が服薬コンプライアンスの向上や医療費削減につながる。このように、これら一つ一つのピースを包括的に学べる環境を作ることが、今後の薬剤学及び薬学全体の教育に期待される(図5)。

### 6. 総 括

幸いなことに、異国で11年間過ごし、多くの経験を経て人として成長できた。私生活では国際的な友情や恋愛、アメリカでの結婚や子育てなど、研究面では分子イメージングの知識や技術の他に、研究倫理やfaculty developmentの考え方など、今まで

の日本に欠けていることを吸収することができた。そのままアメリカに残るという選択肢もあった中で、なぜ今敢えて日本に、そして薬学の世界へ戻ってきたのか。それは、大それたことかもしれないが、アメリカでの経験を活かし、我々若い世代によるこれからの日本の薬学（薬学研究者及び薬剤師）の牽引、さらには後進の育成という使命を感じたからに他ならない。

#### 引用文献

1) Y. Kato, D. A. Holm, B. Okollie, D. Artemov, Noninvasive detection of temozolomide in brain tumor

xenografts by magnetic resonance spectroscopy, *Neuro-Oncology*, **12**, 71–79 (2010).

- 2) Y. Kato, B. Okollie, D. Artemov, Noninvasive  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  magnetic resonance spectroscopic imaging of the intratumoral distribution of temozolomide, *Magn. Reson. Med.*, **55**, 755–761 (2006).
- 3) Y. Kato, D. Artemov, Monitoring of release of cargo from nanocarriers by MRI/MRSI: Significance of  $T_2/T_2^*$  effect of iron particles, *Magn. Reson. Med.*, **61**, 1059–1065 (2009).
- 4) Y. Onuki, I. Jacobs, D. Artemov, Y. Kato, Noninvasive visualization of *in vivo* release and intratumoral distribution of surrogate MR contrast agent using the dual MR contrast technique, *Biomaterials*, **31**, 7132–7138 (2010).