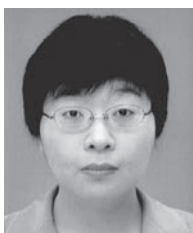


《若手研究者紹介》



一歩一歩着実に、より良い未来のために

鵜 川 真 実* Masami Ukawa

徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野

1. はじめに

たまに地元の友人と集まると、理系で、しかも大学で研究をしているという人間はかなりの希少種である。私の狭い世間では、研究者というのは自分がこれだと決めた研究に没頭し、それで素晴らしい成果が得られた一部の人が華々しく成功するが、成功者は少ない…といった世界を想像する人が多いようである。それ自体間違っているとは言い切れないが、薬学部の特任助教という立場では、むしろ堅実に毎年成果が求められる、いわば卵を産むニワトリのような職業だと感じる。その成果というのは、論文をはじめとした研究成果でもあるし、学生が研究活動を通して成長してくれることでもある。しかしながら私はもうすぐ30歳になるが、特任助教としてのキャリアはまだ3年目で、ニワトリで例えるなら、ようやく走り回れるようになった、まだトサカも生えていないヒヨコのようなものだと感じる。しかも、大学院時代の同期と比較しても、お世辞にも成長の早いヒヨコではない。しかし、せっかく貴重な機会をいただいたので、薬学研究者を目指した経緯や、研究を通じて学んだことなどについて書かせていただく。

2. 生い立ち・薬学部を志望したきっかけ

私は北海道の内陸部で生まれ育った。夏は30°Cを超えることが珍しく、冬は一日中氷点下の気温が当たり前のような土地であった。遊び場は山と公園しか無いような田舎であったので、外遊びを卒業する小学生高学年にもなると、お小遣いを貯めて札幌へ行き、本を買うのが楽しみであった。本ばかり読んでいるので周りの大人からは勉強熱心だと言われていたが、実のところ熱心に読んでいたのは哲学の本や宇宙の本で、将来役に立ちそうもないものにばかり夢中になっていたのが親を心配させたほどであった。

転機になったのは、高校生の時、母が関節リウマチを患ったことであった。母は病院に行くたびにたくさん薬を貰ってきていた。「この薬が増えただけ、これまでの薬と何が違うの?」「こんな副作用が書いてあるけど、どのくらい飲んだら出るの?」などと、不安そうに言っていた。私は高校では物理や化学が得意であったが、薬の主成分どころか添加物の名前を見ても、高校レベルの知識ではほとんど化学構造すら分からなかった。しかし、薬の成分として書かれているカタカナ語の物質はほとんど人間が合成したもので、しかもその成分が、適当に混ぜられているわけではなく、指の爪に乗るようなサイズの薬の中に、秩序立って入っているということに興味を持った。そこで、薬学部へ進学することにした。

3. 北海道大学・薬剤分子設計学研究室にて

私は2005年、薬学科が6年制となる前の最後の年度に北海道大学薬学部に進学した。大学に進学す

*2009年北海道大学薬学部総合薬学科卒業、同年北海道大学大学院生命科学院に進学し、修士課程・博士後期課程を修了し、2014年に学位(生命科学)を取得。2014年より徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(現・大学院医歯薬学研究部)薬物動態制御学分野の特任助教(2015年3月まで同研究部がんと代謝学分野の特任助教を兼任)。連絡先:〒770-8505 徳島県徳島市庄町1-78-1 E-mail: ukawa.masami@tokushima-u.ac.jp

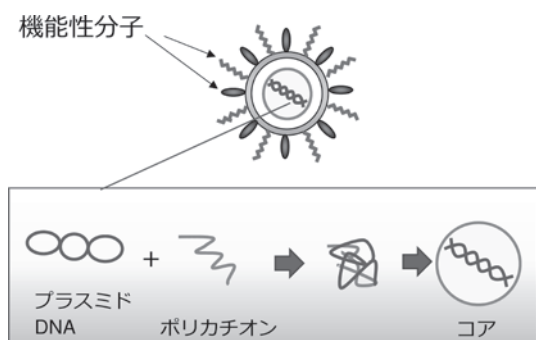


図1 多機能性エンベロープ型ナノ構造 (Multifunctional Envelope-type Nano Device, MEND)

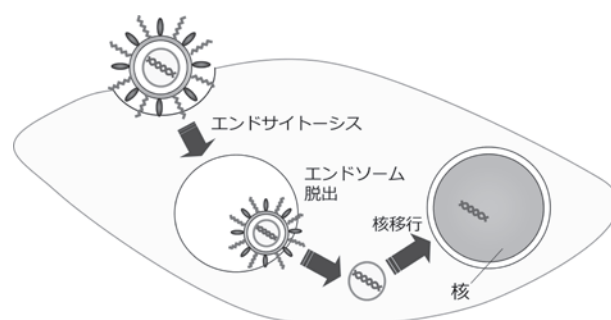


図2 MENDの細胞内動態

ると札幌で一人暮らしをすることとなったが、実のところ、それ自体よりも衝撃的な環境変化があった。それは、大学生になって初めて使い始めたインターネットと、大学図書館の存在だった。子供の頃は、何かについて情報を得たい時は、片道1時間以上かけて札幌の本屋に行き、その場で本を選んでせいぜい1、2冊買って帰ってくる（しかもよく読むと、本当に知りたいことは書かれていなかった、ということもある）という状況であった。しかし、大学生になってからは、分からないことはある程度インターネットで調べて、詳しいことを知りたければ図書館で何冊でも本を読んでいけばよいのだ。子供に戻ったような気分で、学術的な知識からしょうもない日常の疑問までとことん調べていた。また、大学の講義も刺激的であった。大学の先生たちはどこか普通の人とは違う雰囲気を持っており、その先生たちのこだわりや個性は講義の口調、内容、使っているプリントにまでにじみ出していた。教科書のような小ぎれいなレイアウトになっていない、いかにも手作りの講義プリントや、さまざまな資料からパッチワークのように貼り合わされたと思われる資料プリントを見ると、その先生たちの「筆致」とでもいうべきものが見えてきて、プリントを見ているだけで講義の様子が思い浮かぶほどであった。かくいう私も今や「大学の先生」の仲間入りをしたが、まだ私が思う大学の先生らしさは出ていないと思っている。おそらく学生には変わり者と思われるだろうが、単純な変わり者と、大学の先生の個性とは異なっていると考えている。私が学生の立場から見て感じていた大学の先生らしさとは、いわば自分のこだわりを持って何かを追究して得られた知識や経験が詰ま

った樽からあふれ出る芳香のようなものだと思っている。私も40歳、50歳になる頃にはそのような大学の先生になりたいと思っている。

大学の1、2年生の時はまだ必修講義や実習も少なかったので、面白そうな講義を見に行き、図書館とパソコン室に入り浸り、大学とはなんと面白いところだろうと浮かれているが、3年生にもなれば自分は何をしたいのかを決める必要がある。薬を作りたいということには変わりはないので、有機系か薬剤系を選ぶ予定ではあったが、決め手は無かった。そんな時、原島秀吉教授の薬剤分子設計学研究室の研究室紹介に会った。薬剤分子設計学研究室の代名詞ともいえるMEND (Multifunctional Envelope-type Nano Device) は、核酸とポリカチオンを凝縮化させたコアを、機能性分子を修飾した脂質エンベロープで封入した構造¹⁾を有する(図1)。当時の資料は手元になく記憶は曖昧であるが、原島先生の研究室の先生が、細胞内でMENDがどのように運ばれるかについてスライドで説明されていた。脂質エンベロープ表面のCPP (cell-penetrating peptide) の作用によりMENDは細胞内に入り、エンドサイトーシスによって取り込まれた後、エンドソーム膜と融合して外側の膜を脱ぎ捨て、内側のコア部分だけが核へ移行するという内容であったと思う(模式図を図2に示す)。研究室紹介でこのような内容を見た私は、さまざまな部品を搭載したMENDが細胞内部の膜と合体したり変形したりするのがロボットみたいでかっこいいという子供のような理由で、原島秀吉教授の薬剤分子設計学研究室を選択した。その後、学部4年生から修士課程、博士後期課程にかけて、薬剤分子設計学研究室にてお世話になることとなる。

研究室に配属されたばかりの頃は、戸惑うことが

多かった。研究というのは、大学でそれまで学んできたことと比較して異質である。例えば実習では、実習書に書かれていることを書かれている通りにやれば良いのであり、実習の補佐をしているTAの方々に聞けば大抵のことは細かく教えてくれた。しかし、研究室に配属された後、実験プロトコルを貰って分からないところがあった時、先輩に聞くと「自分で考えて」と言われ、「分からないから聞いているのに、何を言っているんだろう?」と思った。また、論文を読んで勉強しろとも言われ、最初に何報か論文を渡されたが、その後に具体的に何を読んで何の勉強をすれば良いのかについても、やはり自分で考えろと言われた。大学受験の頃から、「何をすべきかは明白だが、根性や要領の良し悪しの問題でできない」ということは経験していたが、「何を努力したら良いのか分からない」ということは初めての経験であった。

それでも MEND を作るの面白かった。私は秋田英万准教授（現・千葉大学薬学部教授）のご指導のもと、肝臓への効率的な遺伝子導入を目的としたプラスミド DNA (pDNA) 封入 MEND²⁾ の改良を行っていた。脂質組成や表面修飾分子を変えることによって、遺伝子発現活性は高いが 30 分で凝集するものや、均一で小さな粒子になるがほとんど活性が無いものなど、さまざまな物性の MEND ができた。研究室にあるような脂質や表面修飾分子は、ほとんど先輩方がさまざまな組成で試し終わったものであるため、なかなか従来のものより優れた MEND などできるものではなかった。

そんなある日、「ポリカチオンを使わないで pDNA を MEND に封入できないか?」という話が出てきた。前述のように MEND は pDNA をポリカチオンで凝縮化させたものを脂質エンベロープ内に封入しているが、ポリカチオンで凝縮化させた DNA はそれ自身のサイズが 100 nm 程度あるため、それ以下の粒子径のものが作製できないという問題点があった。そこでまず、ポリカチオンを使う通常の MEND と同様の方法や、siRNA の封入に用いられる方法を用いて pDNA の封入を試みた。結果は、ほぼ 0% の封入率であった。何か工夫すればできそうな気もしないでもなかったが、具体的に有効なアイデアを持ち合わせていなかったため、「封入できませんでした」とその時は秋田先生に報告した。

しかし、新しい MEND を作るには千載一遇のチャンスである。従来法で作製してもできないことが分かったので、他の調製法や試薬などを探す必要がある。ポリカチオン以外で DNA とナノ粒子になりそうなものは無いかと論文を検索したが、そんな分かりやすい論文があれば、研究室の誰かがとっくに試していただろう。そこで、研究室の棚に眠っている試薬であれば、失敗してもなんとかなると思い、DNA と親和性が高そうな試薬を探すとした。その中で見つけたのが、研究室ならばどこにでも置いていそうな、バッファーなどに用いられる塩類であった。DNA と塩類について調べると、最初に出てくるのがエタノール沈殿法である。エタノールと塩で析出するのならば、中途半端に塩を入れればナノ粒子になるのではないかと考え、実験の合間に、研究室の棚にある塩類とエタノールをさまざまな濃度で DNA と混ぜ、粒子径測定をするのが日課となった。実際、この予想は当たりで、至適な塩濃度において、均一性の高いナノ粒子を作製することに成功した (図 3)。これを脂質エンベロープに封入することにより、ポリカチオンを用いない pDNA 封入 MEND が完成した。

こうして作製に成功した MEND は、博士後期課程進学後に改良し、博士論文の 1/4 を占めるデータになっていくわけだが、私にとって重要なことは、研究室に入ってから、研究で何をすれば良いのかについてぴんと来ていなかったということが自然に解決できたことである。結局、何か知りたいことが先にあって調べないと、論文なんぞ何報読んでも頭に入らないのだ。こうした経験をもって、「論文を読め」とはそういうことか、「自分で考えろ」とはそういうことか、と、もやもやと溜まっていた良く分からない感覚が雲散霧消し、ようやくと研究とは何をしたら良いかが理解できたのだ。

博士後期課程 2 年の時、就職活動の時期に突入した。博士後期課程へ進学した先輩は製薬企業に就職することが多かったが、自分は企業向きの人間ではないと感じていたため、製薬企業を目指す気持ちにはなれなかった。一方、学部生の頃からの憧れであった「大学の先生」を目指す道、つまり、アカデミアに残る道も現実的なものとして存在していた。しかし、博士後期課程卒業後すぐに就ける職はほとんどが任期付きの職で、将来が不安だということも

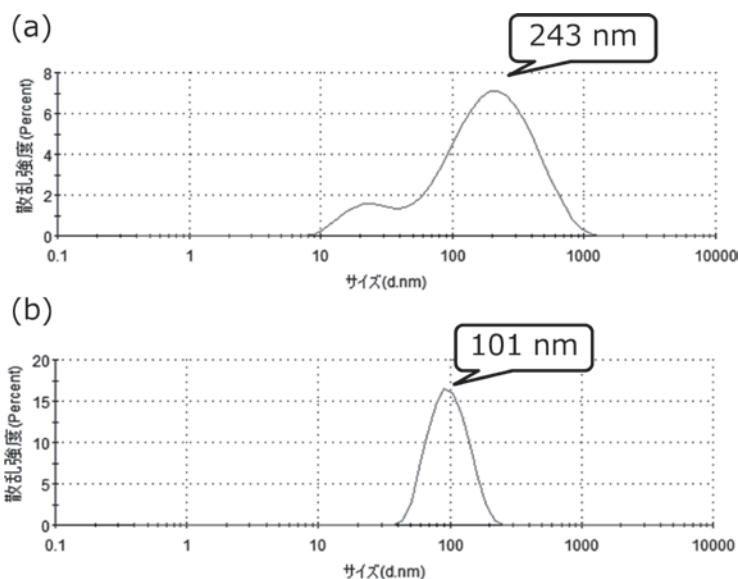


図3 エタノール水溶液中のDNA粒子径分布
 (a) 従来 MEND 調整時の条件
 (b) 至適条件

正直な気持ちであった。だが何を今更、博士後期課程に進学した時点で、その道へ片足を突っ込んでいたのではないかと、とも思っていた。そう考えていた時、昔読んだ本の内容を思い起こした。ドイツの哲学者ニーチェはこう書いた。「人間は動物と超人の間に張り渡された一本の綱である。渡るのも危険であり、途中にあるのも危険であり、ふりかえるのも危険であり、身震いして足をとめるのも危険である。」と。これを私の状況に置き換えると、今の自分は、何者でもない私と、私が思い描く大学の先生の理想像の間に張り渡された綱の上に立っているのだらうと思った。進むのも危険だらうし、立ち止まって進路決定を保留することだって危険だらう。降りて別の道をゆく手もあるが、今の時世、薬剤師や企業就職も含めてどこに生涯安泰な道があるのだろうか。それならば、自分が目指したいものへ至る道を歩み続けようと思った。

アカデミアに残ることを決めた後、徳島大学の石田竜弘准教授（現・徳島大学大学院医歯薬学研究部教授）の研究室での職を紹介され、学位を取得した2014年の4月から、石田先生の研究室で特任助教を務めることとなった。

4. 現在、徳島大学大学院薬物動態制御学研究室にて

2014年4月より現在まで、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部（現・大学院医歯薬学研究

部）薬物動態制御学分野にて特任助教をさせていただいている（2015年3月まで、がんと代謝学分野の特任助教を兼任）。主たる仕事はヤクルト本社との共同研究で、Celsion社が開発した抗がん剤封入温度感受性リポソーム製剤である ThermoDox[®]について、適応可能ながん種の拡大や投与プロトコルなどの検討（非臨床研究）を行っている。

一方、これとは別に、自分の研究テーマも進めさせていただいている。これは第二の主テーマであり、自らの成長に資するものを設定しようと考えた。自分で問題意識として持っていたのが、学部生の時から博士後期課程までの6年間、MEND組成の改良に熱中していた、リポソーム職人ようになっていたことであった。それで得られたものもあったが、将来、研究者として生きていくためにはあまりに偏りすぎていると感じていた。そこで、最初の1年間は製剤の組成を変えるのはやめることにした。

科研費に応募するための実験テーマを考える上で、このような制限を設けたことはとても役に立った。好きな絵を描いてよいと言われるよりも、「他に何をどれだけ描いてもいいが、キャンパス上に生き物を描いてはいけない」と言われる方が、俄然頭を使うし、アイデアが浮かびやすい。一方、リポソームの組成を変えること「以外」は何でもやってよい、といっても、全く知らない分野の研究を急に始めることはできないので、遺伝子関連の仕事を行おうと

考えた。最終的に採用したテーマは、「抗がん剤による細胞周期停止を利用した腫瘍標的新規遺伝子デリバリー戦略の確立」であった（平成 27～28 年度 科研費・若手研究 B 採択）。本研究において、リボソームに封入した pDNA を培養細胞に Transfection する際、ある種の抗がん剤と併用することによって実際に遺伝子発現活性が上昇するという結果が得られている。また、抗がん剤が pDNA の細胞内動態へ影響を与えている可能性を示唆する結果も得られている。一方、リボソーム製剤の開発の場合と異なり、単純に従来のものより遺伝子発現活性が向上したという結果がゴールなのではなく、それが本当に細胞周期の影響といえるのかということまで追求する必要があるため、評価方法の選定や実験系の確立に腐心している。本テーマや、現在の研究室で進めている他の研究テーマを進める中で得た経験を、将来に活かしたいと考えている。

5. 最 後 に

これまで述べてきたように決して自分は物事の飲み込みが良い人間ではなく、あれこれ思案して自分で納得できる方法を見つけてきた。実際、一度物事を理解してしまうと、どこが分からなかったのか、どこが無駄だったのかは簡単に理解できるものである。それだけに、特に自分より若い世代には同様の苦勞をさせたくないという思いが強い。薬学部の科目の勉強方法にしろ、研究のやり方にしろ、私があ

れこれ試行錯誤して得たものを後輩たちが当然のもののように享受して役立てて欲しいと思う。

また、本稿を執筆していて、現在は当たり前だと思っただけ意識していないものを、数年前には驚きと感動をもって受け止めていたことに気づかされた。これはおそらく一般的にいえることで、現在素晴らしい新薬とされているものは大抵 10 年後には普通の薬と思われているだろうし、薬剤師教育で学んだ知識も、薬剤師になってしばらくすれば、意識すらないような常識になっていることだろう。しかし、それらが「当たり前」に存在するものになった後も、それらの価値は残り、その人の中で生き続ける。私が研究に取り組んだ結果得られた成果や、教員として学生へ伝えたものが、未来の世界で「当たり前」に存在するものとなり、それによって誰かの日常がより良いものとなって欲しいと思う。

引 用 文 献

- 1) K. Kogure, R. Moriguchi, K. Sasaki, M. Ueno, S. Futaki, H. Harashima, Development of a non-viral multifunctional envelope-type nano device by a novel lipid film hydration method, *J. Controlled Release*, **98**, 317–323 (2004).
- 2) M. Ukawa, H. Akita, Y. Hayashi, R. Ishiba, K. Tange, M. Arai, K. Kubo, Y. Higuchi, K. Shimizu, S. Konishi, M. Hashida, H. Harashima, Neutralized nanoparticle composed of SS-cleavable and pH-activated lipid-like material as a long-lasting and liver-specific gene delivery system, *Adv. Healthcare Mater.*, **3**, 1222–1229 (2014).