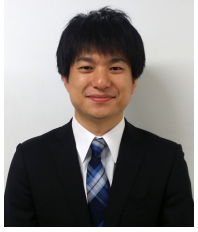
薬 剤 学, **79** (2), 84–88 (2019)

≪若手研究者紹介≫



脳梗塞治療 DDS 研究からスタートした研究生活

福　田　達　也* Tatsuya Fukuta
徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）衛生薬学分野

1. は　じ　め　に

秋田の田舎で育ち，将来は医療系の仕事に就きたいという思いで，薬学部に入学し，薬剤師として働こうと考えていた自分が, 大学院博士課程まで進み，さらには大学教員となり，研究を続けることになるとは，当時は全く想像もしていなかった．そんな自分の人生の転機は，間違いなく静岡県立大学での人との出会いである．高校を卒業して秋田を離れる時は，縁もゆかりもない静岡に住むことに大きな不安を感じていたが，学部から博士課程まで 10 年間を過ごし，今では第 2 の故郷とも言える．そして現在は日本をさらに南下し, ご縁があり徳島大学で教育・研究をさせて頂いている．まだまだ研究者として未熟である私であるが，薬学部 6 年制から 4 年制の大学院博士課程へ進学し，研究に没頭していた日々について紹介させて頂く．

2. 研究室に配属されて～学部時代①～

私の研究生活は，学部 4 年生の 4 月，奥直人教授が主宰する静岡県立大学薬学部医薬生命化学教室からスタートした．医薬生命化学教室を希望した理由の 1 つは，リポソームを使った DDS に興味があったのと，当時は脳神経科学を研究されていた先生もいらっしゃり，脳の分野にも興味があったからだ．もう 1 つは，所属していたバスケ部やアルバイト先の，尊敬する優秀な先輩が所属しており，雰囲気が良く頑張れば頑張るほど成長できる環境である，という話を伺っていたからだ．“せっかくやるなら楽しく一番を目指す”. 奥先生がよく仰っていた言葉であるが，せっかく研究室に入るなら，自分をビシバシ鍛えられる環境に身を置きたいと考えていた．実際研究室に入って, 先輩方のレベルの高さを肌で感じ，日々楽しみにしながら研究室に通っていたのを覚えている．研究テーマについては，DDS と脳，どちらもできるということと，浅井知浩講師（現教授）の「リポソームを使った脳梗塞治療は日本でうちしかやっていない」という言葉をテーマ説明で聞き，誰もやっていなくて面白そう，という気持ちから，リポソーム DDS による脳梗塞治療の研究を希望させて頂いた．今思い返すと，このテーマを選んでいなかったら博士課程に進んでいたかどうか分からなかったので，研究人生の大きな転機の 1 つであったと言える．研究テーマが決まり，直属の I 先輩（当時 D1）と研究に没頭する日々が始まった（ご本人は覚えていらっしゃるか分からないが，挨拶に伺った初日の活動はキャッチボールだった）．I 先輩には卒業後もお世話になっているが，優しく，厳しく，研究以外のことも教えてもらい，いつも背中を追いかけていた．学部・博士課程時代は，I 先輩を目標とし，いつか追い越したいという思いでやっていた．6 年制であったため，講義や事前実務実習などもあったが，実習が終わっては実験，という日々を過ごし，

*2013 年 3 月静岡県立大学薬学部（6 年制）卒．2017 年 3 月静岡県立大学大学院博士課程（4 年制）修了，博士（薬学）を取得．その間，日本学術振興会特別研究員 DC1．受賞歴として，日本薬剤学会第 31 年会最優秀発表者賞，静岡県立大学学長賞などを受賞．2017 年 4 月より，徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）衛生薬学分野助教に着任．研究領域：リポソーム DDS．趣味：バスケットボール，マラソン等．連絡先：〒770–8505 徳島市庄町 1–78–1
E-mail: fukuta.t@tokushima-u.ac.jp

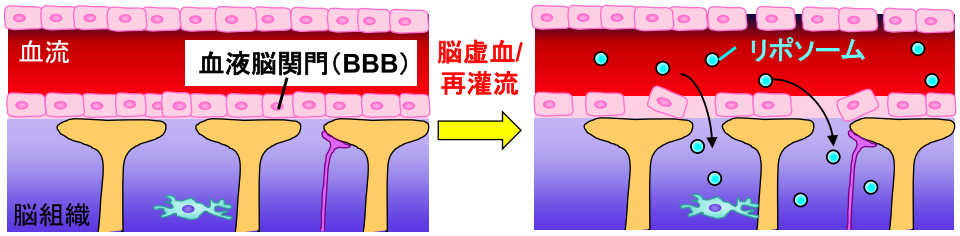


図 1　脳虚血/再灌流後の BBB 透過性亢進と脳梗塞部位へのリポソーム集積の模式図

実験をして新たなデータが出て，それを報告するのが楽しくなっていた．一方，よく考えずに報告をし，しっかり考えるようにとお叱りを頂いたことも多々あった．また，同期が 8 人（5 年 M1 からは 11 人）と多く，日々切磋琢磨しながら生活していた．

学部時代に最初に行った研究は，脳保護薬アシアロエリスロポエチン（AEPO）リポソームによる脳虚血/再灌流障害治療とそのメカニズム解析であった．ここで，研究の背景を少し紹介させて頂く．脳梗塞は，脳血管に血栓が形成されることで，その下流の細胞が壊死に至る病態である．その標準治療として，組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）を用いた血栓溶解療法が適用されており，発症後早期の速やかな血流再開は，虚血に陥った脳を一時的に障害から保護することが可能である．しかし，t-PA や他の処置により血流を回復できたとしても，炎症などに起因する二次的な障害，脳虚血/再灌流障害が生じ，患者予後を悪化させる．静脈内投与による脳への薬物送達においては，血液脳関門（BBB）が障壁となるが，奥研究室では，脳梗塞部位にて生じる BBB の破綻と，それに伴う血管透過性の亢進に着目し，リポソーム DDS による脳梗塞部位への薬物送達について検討を進めていた（図 1）．本研究で初めに訪れたハードルは，脳虚血/再灌流モデルラットの作製手技の習得であり，これができないと研究が進められなかった．懐かしい話であるが，脳虚血/再灌流モデルラットを自分で作製し，自分で調製した AEPO リポソームを投与したところ，脳障害が抑制された，リポソームの脳への集積が観察された，という結果が得られた際には，とても感動したことを今でも覚えている．また，自分で論文情報を基に実験プロトコールを考え，試薬を調べ，得られた結果が論文化され，PDF ファイルとして読むことができた時に，日頃の実験で得られた成果が論文として世界に発表されることの喜びを感じることができた[1]．

3. 博士課程を志して～学部時代②～

博士課程へ進学し，研究をもっと頑張りたいと思うようになったきっかけとして，学部 5 年時の「第 75 回日本生化学会中央支部」での学会発表がある．本当であれば，4 年生の年度末の日本薬学会第 131 年会（静岡）で発表させて頂くことになっていたが，2011 年 3 月 11 日の東日本大震災のため中止となり，本学会にて発表する機会を頂いた．学会の開催日は実務実習中であったが，土曜日かつ静岡県立大学での開催だったため，参加できた．1 分間の口頭発表とポスター発表という内容で，多くの先生方と討論ができ，1 年間の成果を披露できたことへの達成感や面白さを感じることができた．また一方で，研究に対する知識や考え方の不足のため十分な討論ができない時もあり，もっと力をつけなければという悔しさも感じた．しかし，この学会を通じて，もっと研究を頑張って学会に参加したい，色んな方々と研究の話をできるようになりたい，というように感じることができた．その後，学部時代に経験させて頂いた学会の中で特に印象に残っているのは，6 年生の時に参加させて頂いた「Liposome Research Days 2012（China）」で，本学会は 2 年に 1 度リポソームの大御所の先生方が集い，世界各国で開催される学会である（図 2）．初めての国際学会だったということもあるが，本来ポスター発表のみであったところが，日本を発つ 2 日前に口頭発表もすることに決まったからである．7 分発表，1 分質疑という Short presentation であったが，決まってから急いで原稿を作成し，発音を調べ，ひたすら練習を積み重ねた．質問対策をする時間はもちろんなく，1 つ頂いた質問のキーワードを運よく聞き取ることができ，何とかそれらしく答えることができた．突然の出来事ではあったが，学部生の間に，国際学会に参加させて頂くだけでなく，このような貴重な経験を

図 2　Liposome Research Days 2012（China）での集合写真

させて下さった先生方に感謝している．

博士課程を志したもう１つのきっかけとして，研究室の博士後期課程の先輩方（I 先輩，K 先輩）の存在である．I 先輩は上述のように研究を直接教わっており，この先輩のようになりたいと尊敬の念を抱いていた．K 先輩は，4 年生の時の D3 の先輩で，学生時代は１年しか重なっておらず，学位を取得後，アメリカに留学されていた．私が 5 年生の冬に，日本で実験を行うために 3 カ月間だけ帰国されていたのだが，K 先輩は限られた期間で大量の実験をこなし，必要なデータを得ていた．実験の合間などに研究の話をさせて頂いたのだが，情報量の多さや研究に対する熱意をひしひしと感じた．このような 2 名の先輩の背中を身近で見て，自分もあんな研究者になって活躍してみたい，という気持ちが芽生えたことが博士課程を志す大きなきっかけであった．K 先輩はその後，医薬生命化学教室のスタッフとして帰国され，博士課程時代にも鍛えて頂いた．

4. 博士課程大学院時代

6 年制の薬学部学士課程を卒業し，薬剤師免許を取得した私は，その 4 月から博士課程へ進学し，新たな研究室生活のスタートを切った．博士課程 1 年は，先生方への研究テーマ提案，日本学術振興会特別研究員の申請書作成（6 年制は D1 の時から応募可），初のシンポジウム発表等々から始まり，その後も数々の貴重な経験をさせて頂いた．6 年制卒業でもあったこと，また奥先生から「臨床に持っていけるようなことができたらいいね」というお言葉を頂いていたこともあり，臨床における脳梗塞治療の問題の解決に繋がるような研究をしたいと考えていた．以下に博士課程時の研究テーマについて紹介する．

学士課程までの研究では，脳梗塞後の二次的な障害である虚血/再灌流障害の治療に焦点を当てていたが，脳梗塞治療の問題の 1 つとして，標準治療である t-PA の有効な治療可能時間（Therapeutic time window；TTW）が発症後 4.5 時間以内であり，その適用が極めて限定されていることが多くの論文で報告されており，当時よく目にしていた．その原因として，t-PA の投与が遅延するに伴い，破綻した BBB を介して脳実質へ移行した t-PA が，BBB や脳細胞上の受容体へ結合することで脳障害を進行させるシグナルを活性化するとともに，副作用である脳出血の危険性が大きく向上することがあった．そのため，t-PA の有害作用を抑制することで脳出血のリスクを軽減し，TTW を延長し得る脳保護薬の開発が求められていた．そこで私は，t-PA を投与する前の虚血の段階から，BBB 間隙を介してリポソームにより脳保護薬を送達することで，t-PA の有害作用を抑制することができれば，t-PA の上記問題を改善できると仮説を立て，検討を行った．脳の血管内に人工的に血栓を形成させ，それを t-PA によって溶解させることで，臨床における血栓溶解療法を再現可能な脳梗塞モデルが報告されていたため，実施可能だろうと，当時の私は考えていた．しかし，甘い考えであることにすぐ気づいた．そのモデルを作るためには複雑な手技の習得はもちろんのこと，新たな実験機器も購入する必要があったからだ．実験手技については，幸いなことに，同じ静岡県内にあり，奥先生が共同研究をされていた浜松ホトニクス中央研究所にその動物モデルを用いて研究をしている方がいらっしゃったので，お願いをして習うことができた．しかし，実験機器に関しては，必要なものをリストアップして，営業の方を通じて価格を調べるうちに，簡単に購入できるものではないということに気づいた．先生方と研究計画について何度も話をし，購入して頂けるよう相談したことを今でも覚えている．その間，学部時代にやり残していたこともあったので，その実験を進めることはできたが，博士課程として新しい研究をスタートできていないことに大きな焦りを感じていた．しかし，先生方がそ

の機器を購入するために研究費を獲得して下さり，博士２年の８〜９月頃に機器が全て揃い，実験をスタートさせて頂くことができた．この経験だけでなく他のエピソードもあるが，研究費が如何に重要なもので，獲得することが難しく，ありがたいものであるか，ということを痛感し，学ぶことができた．現在，教員として研究費獲得のために申請書を作成しているが，学生が不自由なく研究できる環境を築くべく，精進する所存である．研究については，実験系として立ち上げることにも苦労したが，論文を読み漁り，浜松ホトニクス中央研究所にて教わったようにモデルを作製できるよう手技を身に付け，徐々にデータを得ることができた．最終的には，血栓溶解剤 t-PA と脳保護薬リポソームを併用することで，t-PA による脳出血リスクの軽減や TTW の延長が可能になることを示唆する結果が得られ，学会発表での受賞や，論文発表に無事に至ることができた[2]．

博士課程では，自分の研究テーマと直接つながっていない後輩や留学生の実験を一緒に進めることにもなった．教えるためにはそれに見合う知識と実験手技が必要なので，今までとは異なる研究の背景や実験手技を勉強した．初めは慣れないこともあったが，新しい手技を身に付けて実験をするのは，研究室に入りたての頃を思い出し，ワクワクする日々であった．また，他の研究に携わらせて頂き，知識や手技の幅が広がったことで，博士課程中はもちろん，教員となった今も学生に様々なアドバイスをできるようになったため，非常に貴重な経験をさせて頂いたと，スタッフの先生方はもちろん，後輩達と留学生にも非常に感謝している．また，留学生の方には，博士の学位取得のために必要な論文執筆の手伝いもさせて頂き，英語で論文に関するディスカッションをすることができた．貴重な時間であったことは間違いなく，その論文を見返すと当時を思い出し，懐かしく感じるとともに，自身を成長させてくれた大きな経験の１つであったと考えている[3]．さらにこの経験は，自身の論文投稿の際にも活かすことができた[4]．

5. 日本薬剤学会 学生主催シンポジウム SNPEE

博士課程時に経験させて頂いた大きな出来事として，学生主催シンポジウム SNPEE があり，博士課程１年では演者，２年では組織委員，３年では組織委員長として携わることができた．３回の中でも，特に１年目に演者として参加させて頂いた時が最大のイベントだったと言える．現在徳島大学にてお世話になっている小暮健太朗教授（当時は京都薬科大学教授）と初めてお会いした日だからである．最近の SNPEE は，学生演者３名が研究発表をした後に，特別講演の講師の先生に，発表への講評と学生へのメッセージを送って頂く形となっているが，その特別講師の先生が小暮先生であった．SNPEE で発表をした後，静岡 DDS カンファランスや他の学会でも小暮先生にお会いする機会が多々あったのだが，挨拶に伺った際に認識して頂けるようになり，学会発表の際にも優しく，そして厳しい質問を頂けるようになった．また，SNPEE で発表させて頂いた際には，永井恒司先生が講演を聞きに来て下さり，大変有り難かったことを覚えている．この場をお借りして改めて御礼申し上げる．

SNPEE をきっかけに，同世代の学生間の交流が非常に盛んになり，SNPEE 組織委員の皆さんはもちろんのこと，懇親会で他大学の多くの学生と知り合うことができた．SNPEE を通じて形成された学生ネットワークは，薬学会の学生シンポジウムまで広がり，薬学会の懇親会でも交流させて頂くことができた．また，農学部や工学部から参加して下さる方もいらっしゃり，学生シンポジウムを通じて多くの刺激を受け，日々の研究活動への糧としていた．また，博士３年で務めさせて頂いた組織委員長では，シンポジウム運営についても学ぶことができた．全国各地の大学院生で構成される組織委員間でメールをやり取りしながらシンポジウムの準備を進めるのは大変でもあったが，１つの節目であった第 10 回 SNPEE に，懇親会も含めて多くの学生に参加して頂き，盛会で終えることができたのは貴重な経験であった（図 3）．SNPEE で知り合った多くの方は，大学や製薬企業の研究者として働いていることから，学会で再会することも多々あり，今後も良い関係を続けていきたいと思っている．学生の皆様には，SNPEE を始めとする学生主催シンポジウムにぜひ参加して頂き，ネットワークを広げてほしいと思う．

6. お わ り に

本稿では，DDS 研究との出会いから，自身が歩ん

図 3　日本薬剤学会第 30 年会で開催された第 10 回学生主催シンポジウム SNPEE 組織委員および SNPEE 発起人である白坂先生との集合写真（左）と，SNPEE 懇親会の集合写真（右）

できた経緯の一部を紹介させて頂いた．振り返ってみると，何事にも貪欲にトライし経験してきたこと，その中で人との出会いに恵まれたことが自身の成長の源であったと思う．まだまだ研究者としてのキャリアは浅く，力不足の点も多いが，これまで積ませて頂いた様々な経験を基に，研究者として，また大学教員として成長していけるよう精進する所存である．

最後となりますが，若手研究者紹介として寄稿する機会を与えて下さいました薬剤学編集委員の皆様方に御礼申し上げます．また，学部時代から現在まで，研究のみならず，様々なことに関してご指導，ご鞭撻を賜りました奥直人教授，そして静岡県立大学薬学部医薬生命化学教室のメンバーの皆様方，現在，研究者として生きる力をご教授下さっている，徳島大学 小暮健太朗教授，またこれまでの研究生活を支えて下さった多くの方々に，この場をお借りして深く感謝申し上げます．

引　用　文　献

1) T. Ishii, T. Asai, T. Fukuta, D. Oyama, N. Yasuda, Y. Agato, K. Shimizu, T. Minamino, N. Oku, A single injection of liposomal asialo-erythropoietin improves motor function deficit caused by cerebral ischemia/reperfusion, *Int. J. Pharm.*, 439, 269–274 (2012).
2) T. Fukuta, T. Asai, Y. Yanagida, M. Namba, H. Koide, K. Shimizu, N. Oku, Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke, *FASEB J.*, **31**, 1879–1890 (2017).
3) J. Yahuafai, T. Asai, G. Nakamura, T. Fukuta, Y. P. Siripong, K. Hyodo, H. Ishihara, H. Kikuchi, N. Oku, Suppression in mice of immunosurveillance against PEGylated liposomes by encapsulated doxorubicin, *J. Controlled Release*, **192**, 167–173 (2014).
4) T. Fukuta, T. Ishii, T. Asai, A. Sato, T. Kikuchi, K. Shimizu, T. Minamino, N. Oku, Treatment of stroke with liposomal neuroprotective agents under cerebral ischemia conditions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **97**, 1–7 (2015).