薬 剤 学, **79** (6), 294–299 (2019)

≪若手研究者紹介≫

細胞をクスリにする研究

草 森 浩 輔* Kosuke Kusamori
東京理科大学薬学部

1. は じ め に

薬学生として研究に出会ってから現在に至るまで10年以上が経過した．本コラムの執筆を始めるにあたり，過去の「若手研究者紹介」を拝読しながら自身の過去について振り返ってみたが，研究に出会った頃の筆者にはまったく想像できない未来にいることに気付かされた．こうして研究を続けられているのは，筆者の周りにいる素晴らしい人々のおかげであるということを最近強く感じている．本コラムでは，そうした人々への感謝を込めながら，ありきたりではあるが，なんとか研究を続けている筆者の研究人生について紹介したい．

2. 研究との出会い

筆者の研究の始まりは，京都薬科大学3年次における研究室配属で薬剤学分野に配属されたときであった．「研究室配属は人生が決まるほど重要な選択」と噂される中で，友人の多くが志望票を提出する直前まで複数の研究室に見学に行っては悩むことを繰り返していた．一方，当時の筆者は，同じ部活に所属していた尊敬する岡村先輩からの勧誘もあり，なんとなく薬剤学分野を志望していた．そのような中で，薬剤学分野を志望した一番の理由は，京都薬科大学薬剤学分野の山本 昌教授の講義を受講したことであった．山本教授の講義は生物薬剤学に関する内容であったが，医薬品がからだの中でどのように動いて作用するかという内容は学生ながらとても興味深かった．さらに，薬剤学では有名なフレーズである「薬物をからだの中の必要な場所で，必要な時に，必要な量だけ作用させる」ことを目的としたドラッグデリバリーシステムを知ったのもちょうどこの頃である．思えば，誰も作ったことがないクスリを自分で作ろうとする未知への探求心が芽生えたのも，山本教授の薬剤学講義を受講したことが契機であったのかもしれない．筆者の年代の薬剤学分野は比較的志望者が多かったものの，山本教授は大学一年生の頃から筆者のクラス担任であったこともあってか，運良く薬剤学分野に配属することができた．筆者の運が良かったのは，山本教授がクラス担任というだけでなく，当時の薬剤学分野には中谷先輩や大西先輩など，面倒見が良く，頼りになり，尊敬できる先輩がおられたことである．研究の難しさや厳しさを伝えながらも，筆者ら後輩に対して親身になって「研究は面白い」ということを一生懸命教えてくれた偉大な先輩方がおられたからこそ，今の筆者の研究者像が形成されたと考えている．さらに，研究を共にする最高の同期がいたことも筆者には幸運であった．毎日午前2時になっても「もう帰るの？」と言い合うような，不夜城と呼ばれた研究室で過ごした時間は何にも代えがたい思い出である．タイムコースの穴をなくすために段ボールを敷いて研究室の床で仮眠しながら徹夜サンプリングをしながらも，時間さえあれば馴染みの居酒屋に行っていた．とにかく何に対しても一生懸命取り組んでいたように記憶している．京都薬科大学での学部から修士課程の

*2008年3月京都薬科大学卒業．2013年3月京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了．2013年4月～2017年3月京都薬科大学助教（2016年4月～6月同大学博士研究員）．2017年4月より東京理科大学薬学部助教，現在に至る．趣味：美味しい珈琲を飲むこと．
連絡先：〒278–8510 千葉県野田市山崎2641
E-mail: kusamori@rs.tus.ac.jp

期間，筆者は難吸収性薬物の経皮吸収製剤の開発に従事していたが，研究に夢中になれるような面白いテーマを与えてくれるだけでなく，研究の着眼点をはじめ筆者の研究の基礎をしっかりと構築してくれるとともに，どれだけ研究にお金を使っても頑張ってくださいと言ってくれた山本教授と勝見英正助教(現・京都薬科大学准教授)には深く感謝したい．京都薬科大学薬剤学分野での研究生活は，筆者の研究者マインドを形成する大切な時間であった．

京都薬科大学において充実した研究生活を送っていた一方，将来に対してはただ漠然と何か人と違うことをしてみたいという気持ちしかなく，周囲が就職活動を始める中，未来の見えない日が続いた．ある日，勝見助教から京都大学大学院薬学研究科博士後期課程への進学を勧めていただき，そのような人生があってもいいのかと心を動かされた．しかしながら，研究を続けたいという気持ちの反面，新しい研究室への不安や博士課程3年間の生活費や授業料などを考えると，すぐには踏み出せない状況であった．そのような中，当時アルバイトをしていた山路薬局の山路社長から「迷わず行け，どうにもならなくなったら面倒を見る」という一言をいただいたこともあり，進学を決心した．山路社長との出会いがなければ博士課程への進学を決定するまでにさらに時間を要していたであろうし，人間としての成長も今よりも未熟であったと思う．山路社長には公私にわたり本当にお世話になったことを，この場で改めて感謝したい．そして，博士課程への進学を決めた筆者は，第25回日本DDS学会学術集会の懇親会の席で，勝見助教から京都大学大学院薬学研究科西川元也准教授（現・東京理科大学薬学部教授）を紹介していただいた．本会において筆者はありがたくポスター賞を受賞したのだが，西川准教授にその報告をした際，筆者は照れ隠しもあって生意気にも「まぐれでいただきました」と言ってしまった．今でも忘れないが，その際に西川准教授から「自分の努力と，これまでに指導した先生方のおかげだと思いますよ」という言葉をかけていただき，痛く感激した．そうして筆者は，西川准教授がおられる研究室であれば最高の環境で研究ができると確信し，京都大学大学院薬学研究科病態情報薬学分野（髙倉喜信教授主宰）へと進学した．

3. 細胞をクスリにしようとする研究との出会い

新しい研究室で右も左も分からない中，修士で卒業した末原君が研究していた細胞を利用して疾患を治療する研究を引き継ぎつつ，細胞をクスリにする研究をテーマとして与えていただいた．これが筆者の「細胞をクスリにする研究」の始まりである．それまでの筆者の認識では，低分子化合物やタンパク質がクスリの候補であり，細胞は薬物の評価にしか利用したことがなかった．生きている細胞をクスリとして投与する研究は，何より興味深く，細胞移植治療に関わる論文を夢中で読み漁った．細胞を飼育しているとわかることだが，細胞は周りに友達（細胞）がいないとなかなか増えられず，多すぎると死んでしまう，なんとも人間らしさを持つ存在である．仲良くなると，実験に必要な細胞数を目で見て判断できるようになり，実際にカウントするとおよそ必要な数に合っている．細胞を使って実験を繰り返す度に細胞が可愛らしく感じられ，実験の結果は細胞の機嫌にかかっているとまで感じたこともある．そうしてひたすらに研究に打ち込むが，細胞の機嫌が悪かったのか，研究の成果は思うように上がらず，2週間に1回開催される髙倉教授，西川准教授，髙橋有己助教(現・京都大学大学院薬学研究科准教授)との研究進捗報告会（Group Discussion）の時間は本当に辛かった．今思い返してみると，ものすごく怖く感じていた先生方は，限られた時間の中で何より有益な情報を与えようとしてくれており，自分の勉強不足をサポートしてくれるとともに，研究に対して欠けていた視点をいつも与えてくれたように感じる．その時には目の前のことにいっぱいで気付かなかったが，病態情報薬学分野での文献紹介やGroup Discussionに全力で取り組んだことは筆者にとっての大きな成長につながった．

学位の研究テーマは，主にインスリンを放出する細胞を三次元構造体に構築する細胞スフェロイドに関する内容であった．通常の接着性細胞は細胞培養用のディッシュに播種することで平面的に接着し増殖する性質を有している．一方で，接着性細胞はどこかに接着しなければ死滅することから，細胞がディッシュに接着しない条件では，細胞同士が接着するようになる．こうしてできた細胞の塊が細胞スフェロイドである（図1）．細胞スフェロイドは，平面

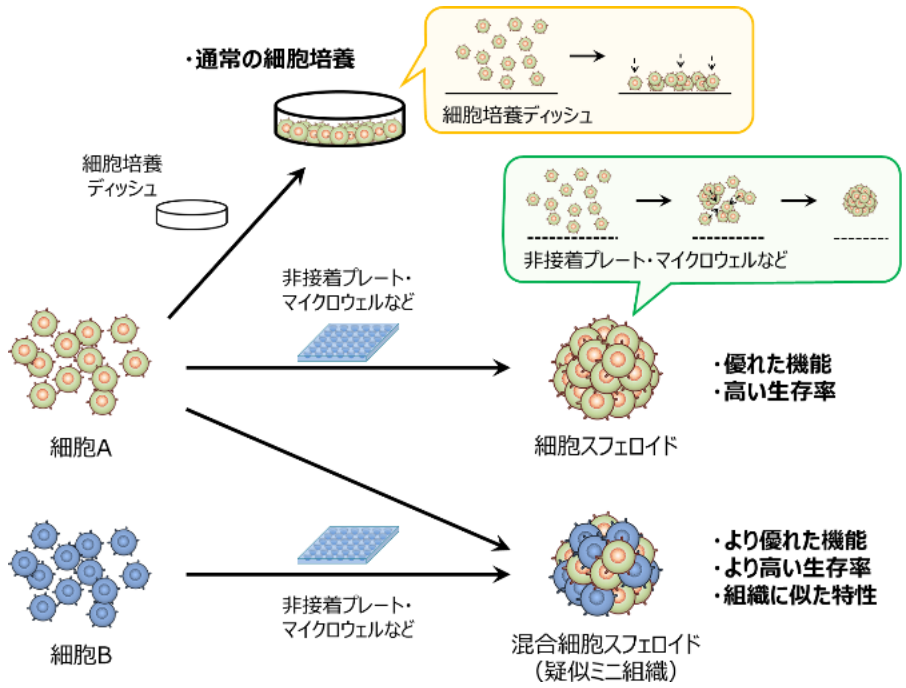

図１　細胞スフェロイドの形成とその特性

培養した細胞と比較して密な細胞間相互作用を示し，多様な細胞が三次元的に形成する組織に近い特性を示すことが報告されている．例えば，がん細胞スフェロイドにおいては，トランスポーターの発現が実際の腫瘍組織と類似することが多くの論文で報告されており，抗がん剤のスクリーニングに有用であることが実証されている．したがって，治療目的に移植する細胞もスフェロイド化することでより優れた機能を発揮できると考えられていた．筆者は，当時細胞移植治療の中でもさらに未開の地であった細胞スフェロイドをクスリとして利用するポテンシャルについて検討を開始した．興味深いことに，インスリン放出細胞でも細胞株の違いにより，スフェロイド化することでインスリン放出性が向上するものとそうでないものが存在した[1,2]．インスリン放出細胞をスフェロイド化すればインスリン放出性が向上すると期待していた筆者は，インスリン放出性が向上しないデータに対して悲嘆にくれたものの，細胞の多様性には改めて興味を持った．研究が進むにつれて，一種類の細胞で構成される細胞スフェロイドから複数種類の細胞で構成される混合細胞スフェロイドの研究に取り掛かり，組織の構造を模倣することで高機能な細胞スフェロイドの構築を試みた．この時に細胞から疑似組織を作り上げようと考えていた研究内容が，後に臓器オルガノイドを研究する研究室へ留学する契機となった．博士課程においては研究が思うように進まない点で苦労は多かったが，病態情報薬学分野の先生方の絶え間ない支援があったからこそ，とても充実した研究生活を送ることができた．特に，高倉教授には課程修了が怪しい筆者に対して常に前向きな姿勢で必要な言葉をかけていただき，とても感謝している．また，年齢は近いのに研究者としてはあまりに大きく感じられた髙橋助教の存在はとても良い刺激になった．さらに，当時研究室メンバーであった先輩の毛利浩太博士（現・理化学研究所研究員）や同期の安藤満博士（京都大学大学院工学研究科特定研究員），後輩の水野さんなどの存在のおかげで研究モチベーションを高く保つとともに，素晴らしい博士課程になった．何より，西川准教授には丁寧に筆者の研究を指導していただくだけでなく，心に残る言葉を何度もかけていただき，今でも研究をしながら思い返すことがある．筆者を研究者として一層大きく成長させてくれた病態情報薬学分野の皆さんに深く感謝したい．

4. 教員になってから現在に至るまで

学位を取得後は，任期付き助教として筆者の母校である京都薬科大学薬剤学分野（山本教授主宰）に

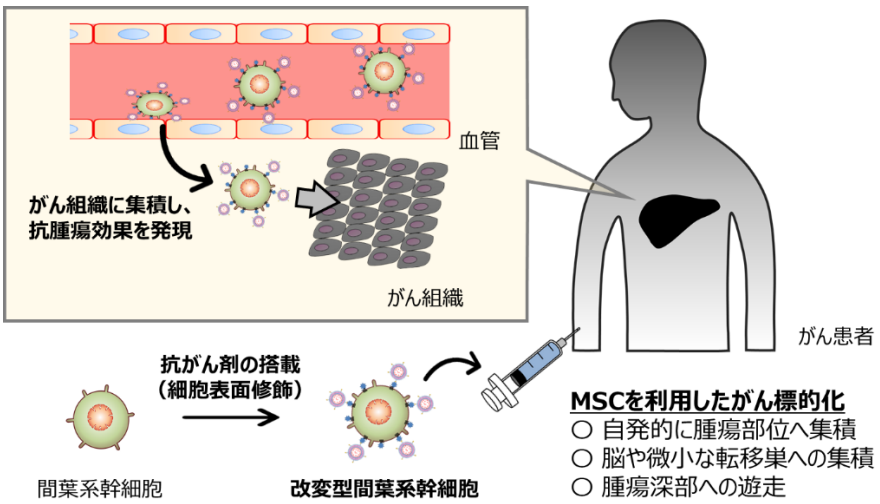

図 2　細胞表面修飾法を利用した間葉系幹細胞の機能化とがん治療への応用

着任した．ありがたいことに，山本教授は筆者に自由に研究テーマを設定して良いと言ってくださり，自身で細胞移植治療に関する研究テーマを立ち上げる機会を得た．筆者は，移植細胞の体内における挙動を制御することで新たな細胞治療システムの開発を試みており，その中の一つが細胞のデリバリーである．ここで，少しだけ紹介させていただきたい．

間葉系幹細胞は，腫瘍へ集積する特性を有することから，間葉系幹細胞を利用したがん標的治療を実現できる可能性がある．しかしながら，間葉系幹細胞は腫瘍の増殖を抑制する機能が低く，体内に間葉系幹細胞を投与するだけでは，腫瘍を抑制することができない．そこで，細胞を抗がん剤で修飾することにより細胞を薬物送達担体として見立てた治療法を開発できると考えられる．しかしながら，従来の細胞表面修飾法の多くは細胞毒性が高く，修飾期間も長くて 2 日程度と短いことから，細胞表面修飾による薬物送達は難しいと想定された．そこで筆者は，細胞における化合物の修飾期間の長期化を目的に，様々な修飾法の可能性について学生との議論を繰り返し，試行錯誤の結果，アビジン–ビオチン複合体法を用いることで 14 日間以上も細胞表面に化合物を修飾可能であることを明らかにした[3]．現在は，本法を応用することで間葉系幹細胞表面へのドキソルビシン封入リポソームの修飾に成功し，間葉系幹細胞を利用したがん標的治療法の開発に取り組んでいる（図 2）．本研究においては，細胞表面に修飾される化合物量と修飾期間を正確に評価するため，安定性の高いレポータータンパク質の利用を考え，当時の研究室では確立されていなかった大腸菌を利用したタンパク質の作製に大きな労力を割いた．当時実験を行っていた学生たちが決して諦めることなく試行錯誤しながら実験を継続してくれたおかげで，研究成果が論文となり，細胞表面修飾法を基盤とした研究が今に続いている．本研究に限らず，自らの意志で夜間休日関係なく研究をしようとする学生たちの努力にはいつも驚かされるとともに，心から感謝したいと思う．研究を介して一生懸命取り組むことや苦労した経験が，彼らの人生をより豊かにしてくれると信じている．

京都薬科大学における助教の期間は，教員として研究を遂行することの難しさや 100 人を超える学生が存在する研究室での教員の役割に悩み，非常に苦労した．様々な要因で挫けそうになることが多かったこの期間，坂根稔康准教授（現・神戸薬科大学教授）から，「人間万事塞翁が馬」と言葉をかけてもらい，現状に思い悩むのではなく今やれることをやろうと前向きになれたものである．また，研究討論を目的に西川准教授とお会いした時にも，「うまくいかないことにばかりに捉われず，朝の美味しい一杯の珈琲に幸せを感じて気分転換することも大切」と声をかけていただき，とてもリラックスできた記憶がある．今でも朝一番に美味しい珈琲を飲むことは日課となっている．こうして，自身も諦めずに研究を続けることができたおかげで，自分にとって楽しくて面白い細胞の研究が今ここにある．

京都薬科大学の助教として迎えた 4 年目の冬，幾度も筆者のピンチを救ってくれた西川准教授から珈

琲でも飲みながら話をしませんかとの連絡があり，「一体，私は何をしでかしたのであろう」と戦々恐々とした心持ちで，待ち合わせの京都の某喫茶店に伺った．忘れもしない 2016 年 12 月 10 日であるが，西川准教授が東京理科大学の教授になられることをお聞きするとともに，その助教にお誘いをいただいたことは，筆者の人生で最も幸せな瞬間の一つであったことは疑いがない．この時，筆者は二つ返事で引き受けようとしたところ,「少し考えてから返答してください」と西川准教授は逆に驚かれていたようである．こうして筆者は東京理科大学への異動を決めたわけであるが，研究室で一緒に働かせていただいた京都薬科大学の山本教授と勝見准教授が筆者の異動を快諾してくれたことにも感謝したい．そして，2017 年 4 月より東京理科大学薬学部の助教として着任し，新たな研究生活を開始した．東京理科大学に着任後の研究室のセットアップの大変さについては，西川教授が「薬剤学」に寄稿された「薬剤学を基盤とするナノ医薬・細胞医薬の創製に向けて」をご一読いただきたい[4]．自然豊かな野田市で，素晴らしい先生方に囲まれて慌ただしくも充実した研究室生活を送っている．

東京理科大学での研究室生活が 2 年目を終えた頃，また筆者に大きな転機が訪れる．西川教授から，東京理科大学の在外研究員制度を利用した留学をご提案いただいたのである．研究室人員も増加中で，研究室はまだ安定した状況ではないと感じていた筆者にはまさに青天の霹靂であった．留学に至るまでいろいろなことを考えたが，西川教授が筆者にこのような機会を与えてくれたことは，筆者のことを考えてくれた西川教授の親心に他ならず，この感謝は筆舌に尽くしがたい．筆者は，留学先の研究テーマとして，細胞スフェロイドの研究において興味を持っていた三次元的に試験管内で形成される組織，臓器オルガノイドの研究に決定し，Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Division of Developmental Biology の James M. Wells 教授の研究室を選択した．偶然にも，同病院の Division of Clinical Pharmacology で友人の水野知行助教が勤務されていることを思い出し，間を取り持っていただいたおかげで，筆者は今アメリカにいる．水野助教には渡米までに留学先に関わる多くのことを教えていただくとともに，アメリカでのセットアップから日常生活に至るまで実に隅々まで支援していただいている．英語の拙い筆者には水野助教の存在はとても大きく，心から感謝している．実用経験がほぼない英語での生活はストレスフルではあるものの，自身のバックグラウンドとは全く関係のない発生の研究は極めて興味深く，ヒト iPS 細胞から膵臓オルガノイドを作製する実験を毎日行っている．やはり，どこにいても素晴らしい人との出会いのおかげで苦しくも楽しく研究を継続することができている．筆者にとっては本当に幸せなことであり，関わった先生方に深く感謝するとともに，筆者もいつかそうした人間になれるよう一層精進したいと思う今日この頃である．

5. お わ り に

以上，筆者のこれまでの研究人生を振り返り，どれだけ多くの人に救われていたかを改めて実感した次第である．研究には常に大きな困難やプレッシャーが付きまとうものの，研究に対する興味と好奇心がいつも筆者を研究へと夢中にさせる．新しいことを考えては，それを実証することの繰り返しではあるが，いつになってもそれが楽しい．最近では，学生が同じように感じている姿を見るのも楽しみになっている．

最後に，筆者が研究人生を続けるにあたりご指導を賜りました東京理科大学薬学部・西川元也教授，京都薬科大学・山本 昌教授，勝見英正准教授，神戸薬科大学・坂根稔康教授，京都大学大学院薬学研究科・高倉喜信教授，高橋有己准教授に深謝致します．併せて共同研究者としてご助言を賜りました京都大学化学研究所・上杉志成教授，立命館大学理工学部・小西 聡教授，名古屋大学大学院工学研究科・清水一憲准教授に感謝致します．さらに，筆者の人生や研究を支援していただきました，文中に書ききれなかった友人および先輩，後輩，学生，大学院生に心より感謝の意を表します．最後になりますが，この度コラム執筆の機会を与えていただいた「薬剤学」編集委員の先生方に深く感謝致します．

引 用 文 献

1) K. Kusamori, M. Nishikawa, N. Mizuno, T. Nishikawa, A. Masuzawa, K. Shimizu, S. Konishi, Y. Takahashi, Y. Takakura, Transplantation of insulin-secreting

multicellular spheroids for the treatment of type 1 diabetes in mice, *J. Controlled Release*, **173**, 119–124 (2014).
2) K. Kusamori, M. Nishikawa, N. Mizuno, T. Nishikawa, A. Masuzawa, Y. Tanaka, Y. Mizukami, K. Shimizu, S. Konishi, Y. Takahashi, Y. Takakura, Increased insulin secretion from insulin-secreting cells by construction of mixed multicellular spheroids, *Pharm. Res.*, **33**, 247–256 (2016).
3) Y. Takayama, K. Kusamori, M. Hayashi, N. Tanabe, S. Matsuura, M. Tsujimura, H. Katsumi, T. Sakane, M. Nishikawa, A. Yamamoto, Long-term drug modification to the surface of mesenchymal stem cells by the avidin-biotin complex method, *Sci. Rep.*, **7**, 16953 (2017).
4) 西川元也, 薬剤学を基盤とするナノ医薬・細胞医薬の創製に向けて, 薬剤学, **79** (3), 130–133 (2019).