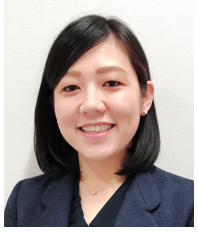
薬 剤 学, **80** (6), 292–296 (2020)

≪若手研究者紹介≫



臓器および種特異性に着目した有機アニオン輸送研究と出会いに彩られた道のり

野 口 幸 希* Saki Noguchi
慶應義塾大学薬学部薬剤学講座

1. は じ め に

私は，卒研生から大学院生，そして現在に至るまで，慶應義塾大学薬学部の薬剤学講座で過ごしてきました．今回，「これまでの研究人生における人・物との出会い，思想・理念，研究の裏話などについて，…」とのお題をいただき，振り返った時，狭い環境にいる私でも，研究を通した多くの出会いに恵まれたこと，そして，私の思想も理念も研究も，これらの出会いに影響されながら形成されてきたことに気がつきました．研究生活の局面で印象に残った言葉とともに，卒業研究から現在に至るまでの研究や付随するエピソードをご紹介させていただきます．

2. 文化を作ること，つなぐこと（憧れの人との出会い）

私の研究人生の大きなターニングポイントとなったのは，中島恵美先生（現慶應義塾大学名誉教授）との出会いです．私は，共立薬科大学（2008 年 4 月より慶應義塾大学薬学部）に 6 年制課程の 1 期生として入学しました．薬局を営む実家で育ったことは，薬学部進学に少なからず影響しています．将来は病院薬剤師として経験を積んだのち，家業を継ごうと考えていました．「個別薬剤療法」というテーマへの興味から，学部 4 年の終わりに卒業研究先として選んだのは，中島先生の主宰する薬剤学講座でした．当時の私は薬剤師免許を取ることにしか興味がなく，卒業研究は思い出作りと思う始末．しかし，研究室配属初日，「大学を卒業するということは新しい文化を生み出すこと．我々はこれまでの文化をつないで進めていく使命があります．」というような中島先生のお言葉を聞き，急に大学生活が輝きだすような興奮を覚えました．大学を卒業することの意味も自分の使命も考えたことのなかった私にこの言葉が刺さり，研究を通して新たな文化を創り出すことへの期待が募りました．

配属当時は，中島先生が脳科学に関する研究テーマを立ち上げられたところであり，新配属生に与えられた最初の課題は，脳科学に関する論文の紹介でした．講座内に脳科学を研究している先輩はおらず，本や総説をあたることも思いつかなかった私は，図々しくも毎日のように教授室に通い，中島先生に質問しました．中島先生はいつも辛抱強く私に付き合ってくださり，先生のお仕事ぶりをそばで見たり昔話を伺ったりするうちに，先生は私の憧れとなっていきました．

3. 自分との闘い（卒業研究）

配属からしばらく経ち，卒業研究のテーマをいただきました．薬剤学講座では，研究の進捗は講座全員でシェアして意見をもらいながら進めますが，学生一人ひとりは，各々のテーマの“研究主任”としてはたらく経験を得ます．当時，講師であった登美

*2012 年 3 月慶應義塾大学薬学部薬学科卒業，2012 年 4 月より薬剤師として 1 年間の病院勤務後，慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程入学．2016 年度日本学術振興会特別研究員（DC2），2017 年 3 月博士（薬学）．2017 年 4 月より慶應義塾大学薬学部助教（現職）．趣味：御朱印集め，水泳，星の観察，お弁当作り．
連絡先：〒105–8512 東京都港区芝公園 1–5–30
E-mail: noguchi-sk@keio.jp

斉俊先生（現教授）によって，胎盤におけるエストロゲン分泌誘導機構に関する研究が行われており，あみだくじの結果，私はその一部を引き継ぐことになりました[1].

ヒトにおいて, 母体–胎児間の物質の透過障壁および交換の場として機能する胎盤関門は，合胞体化した栄養膜細胞によって構成されます．この合胞体栄養膜細胞層は，関門機能に加え，エストロゲンや黄体ホルモン等の産生の場として，内分泌器官の側面も持ちます．ヒト胎盤に発現する organic anion transporter（OAT）4（SLC22A11）は，エストリオールの前駆体となる硫酸ステロイドを胎児血中から胎盤へ取り込むことで，胎盤関門におけるエストリオール合成系の一端を担います[2]. 胎盤モデル細胞における OAT4 の発現は，エストロゲン合成を触媒するシトクロム P450 分子種 CYP19A1 等と共に，リン酸化シグナルによって上昇することを糸口に，OAT4 の胎盤における発現制御について研究することになりました.

しかし，実験は予想通りに進まないことばかり．少しでもうまくいかないと別のことに手を出したくなってしまう私は，実験の順序や試薬を変えたいなど，登美先生に提案しに行っては却下されることの連続でした．登美先生はいつも実験結果に真摯に向き合ってくださり，急かすことなく最後まで話を聞いたうえで具体的な方針や対処法を示してくださいました．登美先生とのディスカッションを通し，課題解明に向けて理論立てて実験計画を練り，方法を変えながら問題を解決していく作業に，それまでの学生生活では味わったことのない楽しさを見出していきました．研究に徐々に前のめりになったのは，中島先生のお言葉に突き動かされた「文化を生み出す」ことへの衝動に加え，登美先生が的確に戦略を示してくださっていたおかげです．学生と研究するようになって感じるのは, ビジョンを提示すること，そして士気を維持することの難しさであり，私を巧みに導いてくださった先生方に感服するこの頃です.

研究に話を戻すと，OAT4 は胎盤に加えて腎臓にも発現します．卒業論文の成果として，腎臓モデル細胞でのみ OAT4 のプロモーター活性を見出すことができました．当初のテーマは胎盤における OAT4 発現誘導機構の解明でしたが，卒業研究で完成したのは, レポーターアッセイによる評価系の構築まで. 卒業研究発表を終えた時，これで本当に卒業できるほどの文化を生み出したと言えるのか，私の心は晴れませんでした.「研究は自分との闘い」とは，配属初日の中島先生のお言葉の一つです．様々な局面を思い出し，完敗だと落胆しました.

私が学部を卒業した 2012 年 3 月に, 腎臓の OAT4 発現が転写因子 HNF1α/β で制御されることが報告されました．一方，胎盤における OAT4 の発現制御機構については，現在も解析の途中です．学部時代から現在に至るまで，事あるごとに私を励ましてくださった望月眞弓先生（現慶應義塾大学特任教授）の「すぐに結果が出るようなものを研究とは言わないのかもしれないよ」とのお言葉が支えです.

4. Your time is limited, so don't waste it living someone else's life.（大学院進学）

慶應義塾大学薬学部では，6 年生の夏に毎年約 10 名が米国とタイにて約 1 か月の実務実習に参加します．学部 6 年生の夏，米国アイオワ大学での 5 週間の実習を終え，帰国の報告をしに教授室を尋ねた私は，中島先生から大学院の入試要項を渡され,「私みたいになりたくない？」と突然進学のお誘いをいただきました．実は，米国滞在中，悶々と大学院への進学を悩んでいました．現地の学生や教員から自身の研究の話に興味を持ってもらえ，研究は世界とつながれると知ったことや，臨床に根差した米国の薬学部教育や薬学生の情報収集・提供能力に驚き，薬学教育に興味を持つようになったことがその理由です．中島先生への憧れも進学への悩みも誰にも打ち明けたことはありませんでしたが，驚くべきタイミングは，まさに啐啄（そったく）と感じました．しかし，研究への苦手意識や社会に出なくてはという焦燥感から，薬剤師の道を選びました.

そうして選んだ病院薬剤師としての日々の中，私はフラストレーションを溜めていくことになります．入職 1 年目の研究（？）課題として与えられたのは，診療終了から処方薬受け取りまでの患者さんの待ち時間調査です．私が勤務したのは 95% が院内処方の総合病院でした．調査を終え，同期と作成した結果報告書の最後には考えられるだけの考察と待ち時間改善のための提案を書きました．しかし，報告書を先輩に見せると,「調査したところで何かが変わるわけではないけどね」との言葉．悔しく思った私は,

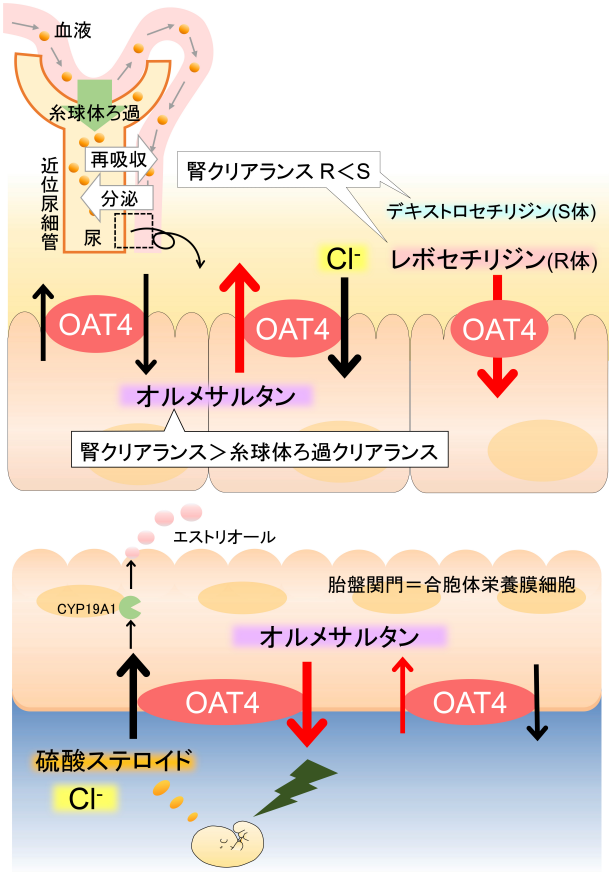


図 1　OAT4 を介した輸送の方向性

現状を変えるための表現力が欲しいと強く思いました．また，調剤上の疑問や他の医療従事者，患者さんからの問い合わせに答える場面において，製薬会社に問い合わせてもエビデンスがないことも多く，自分自身が新たな証拠を作り出す力を持ちたいと願うようになりました．さらに，情報を得ても精査できない・妥当性を評価できない自分を，かつて米国で見た薬学生と比較していました．この場所でこの仕事を続けて，やりたいことができるようになるのだろうか…．週末になると，中島先生がリンクを送ってくださった“Stay hungry, stay foolish”のスピーチ動画を見ていました．働き始めて間もなくにもかかわらず生意気なことを考えた私は，能力を手に入れるには大学院しかない！ 本当にやりたいことをやろう！ と，薬剤師を辞め，“自己の成長”という，学部生の時にはなかった視点で，再び出身研究室の門を叩きました．

お世話になった病院にはとても感謝しています．薬物治療の知識や調剤技術に加え，実務実習では見えなかった薬剤師の実情，社会人としてのコミュニケーション，病院薬剤師とのつながりなど，薬剤師時代に得たものは，現在，実習や学生との会話，執筆など，さまざまな場面で活きています．

5. 自分は何を一歩前進させたのか（博士課程の研究）

博士課程においては，卒業研究の対象であった有機アニオントランスポーター OAT4 について，発現制御に加え，薬物動態への関与についても研究しました．OAT4 は，胎盤では胎盤関門の胎児血側膜に，腎臓では近位尿細管上皮の管腔側膜に発現し，胎児分布や腎排泄の制御因子となり得ます．しかし，その薬物動態に果たす役割はよくわかっていません．げっ歯類では，ヒト OAT4 オルソログが見出されないことに着目し，げっ歯類では再現されない薬物相互作用や胎児毒性発現に OAT4 が関与する可能性があることから，体内動態に種差が示唆されるオルメサルタン（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB））とセチリジン（H1 受容体拮抗薬）について，OAT4 による基質認識と輸送特性を検討しました[3, 4]．以下に内容を紹介させていただきます．

OAT4 は，内因性基質である硫酸ステロイドや尿酸を細胞内に取り込むことから，主に吸収方向の輸送を担うと考えられていました．ただし，一部の基質に関しては，排出するとの報告もあり，OAT4 が体内動態に果たす役割は基質ごとに異なる可能性がありました．オルメサルタンの OAT4 を介した輸送方向を検討したところ，生理的 Cl^- 勾配存在下では，OAT4 を介したオルメサルタンの排出輸送が促進されることが明らかになりました．一方，セチリジンについては，そのエナンチオマーの内，OAT4 を介した立体選択的な R 体（レボセチリジン）の取り込み輸送が示されましたが，OAT4 が排出に関与する根拠は見出されませんでした．これを近位尿細管に当てはめると，ヒトでマウスよりもオルメサルタンの腎排泄が高いことや，ヒトにおけるセチリジンの腎クリアランスが，S 体より R 体で小さいことと相関したことから，ヒト体内動態の一部を OAT4 が担う可能性を示しました（図 1 上段）．

さらに，オルメサルタンなどの ARB は，胎盤を透過し，胎児腎に作用することで羊水過少を引き起こすとされます．ヒト胎盤関門ベシクルを介したオルメサルタン輸送にも OAT4 の関与が示唆され，細

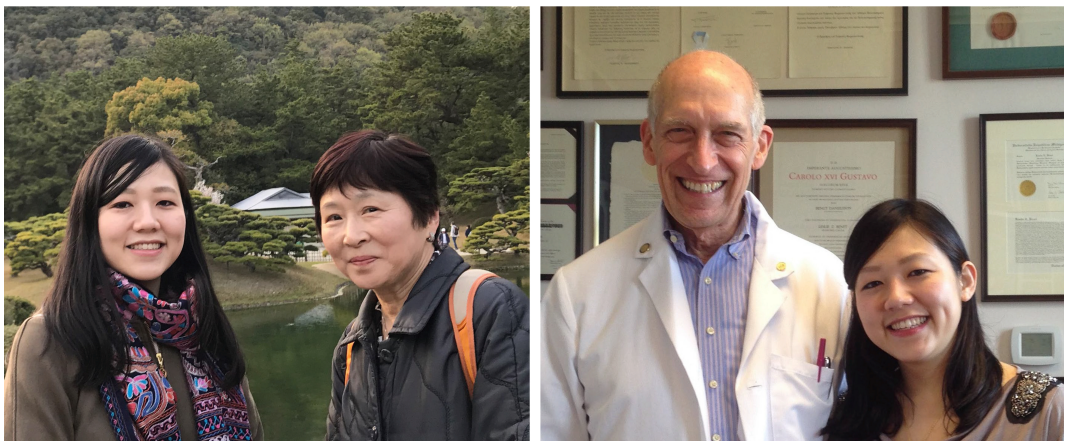


図２　左：恩師の中島先生と，右：UCSF にて Benet 先生と

胞外に OAT4 基質の硫酸ステロイドが存在する条件でも OAT4 を介したオルメサルタンの排出輸送が促進されました．研究に着手した当時は OAT4 を，胎児側からの吸収を通じて胎児保護に働く輸送体と捉えていましたが，OAT4 を介した胎盤透過がヒトにおける胎児毒性発現を助長している可能性が明らかになりました（図１下段）．

博士３年次には，カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）のＬＺ Benet 教授の研究室に２週間滞在する機会に恵まれ，博士課程の研究成果の一部は，Benet 先生のご指導を受け，共著で論文発表させていただきました．中島先生からグローバルコミュニケーションの大切さについて繰り返しご指導を受けたおかげで貴重な経験ができました（図2）．Benet 先生は研究室に立ち寄ると，「Working hard?」といつも笑顔で声をかけてくださいます．ジブリ映画『風立ちぬ』に，主人公が夢の中で伝説の航空機設計技師カプローニから「力を尽くしているかね」と何度か問われるシーンがあります．同じように，Benet 先生の「Working hard?」は，今も自問自答のように時々私に呼びかけます．

大学院生の日々を思い出すと，結果が伴っていたかはさておき，確かに“hard work”であったように思います．研究に行き詰っては登美先生と西村友宏先生（現准教授）を訪ねました．結果を急ぐあまりディシジョンツリーを見誤りそうになる私を登美先生はよく,「急がば回れ」となだめてくださいました．この「急がば回れ」は，今も研究の様々な場面で私の意思決定に影響を与えています．また，西村先生からは研究におけるフィロソフィーの大切さを教えていただきました．「博士論文は金字塔」とは登美先生のお言葉です．金字塔など打ち立てられるのだろうかと，苦悩に満ちた日々でしたが，自身が出した実験結果や文献で報告される事項について，本質的に「何がどこまで言えるのか」，先生方に議論を重ねて導いていただいたおかげで，何とか学位取得に漕ぎ着けました．

大学院時代には，薬剤学会で研究成果を発表する機会もいただきました．薬剤学会で出会った当時の大学院生たちは，他の学会で出会う学生より教育への思いが強いように感じました．英語セミナーや SNPEE の懇親会では，「6 年制薬学部の教育は 6 年制の卒業生が動かして初めて完成する」とか「俺らで薬学部を変えてやろうぜ」と，息巻く仲間に出会いました．研究に追われる日々の中，薬学教育に興味を持った日の気持ちを思い出させてくれたのは彼らでした．

6. 自分が作った・進めた文化の上で（教員として）

現在，出身講座の助教として，大学院時代から続けてきた研究を発展させる形で展開しています．そのいずれもが，はじめは着目していなかったことや仮説通りに進まなかった研究から生まれたものです．研究が仮説通りに進まず，実験が不首尾に終わってしまうことが多くある一方，想定外の実験結果が新たな着想につながることも往々にしてあると感じます．

現在行っている胎盤 miRNA の研究は，元々，ヒト胎盤で特異的に発現する miRNA 群が，OAT4 を

含めたヒト胎盤に特有のエストロゲン代謝系の制御に関与するという仮説の下，大学院時代に始めた研究でした．当初の仮説は証明できなかった一方，胎盤モデル細胞の分化に伴って，種間の保存性が高く，妊娠合併症で発現変動する miRNA の変動が見出されました．胎盤は種差の大きな臓器ですが，実験に用いるラットやマウスの胎盤は動物種の中でもヒトとよく似た構造をしています．両者に共通する遺伝子制御機構は，胎盤機能の根幹を成す重要なものである可能性が高いと考え，初めは着目していなかった miRNA 分子種に関する研究を始めました．

また，OAT4 を介した輸送について，胎盤における薬物動態のデータは限られていることから，同じく OAT4 が発現している腎臓での尿中排泄におけるデータを手掛かりに研究をしてきました．最初は胎盤・胎児への薬物分布に着目していましたが，排泄過程について研究するようになったことは，現在，薬物や内因性代謝物の腎臓における輸送の研究に着手するきっかけになりました．

知識の乏しい分野の研究を始める際，ありがたいことに，助言をくださる先生方にも出会えました．学生の頃は周りが審査員にしか見えませんでしたが，教員になってからは，文化を共に進める仲間や師と思うことができ，素直に教えを乞うことができるようになったからかもしれません．

ただ，教員という立場に，当然，学生時代とは異なる悩みを抱えることもあります．そんな中,「自分が作った・進めた文化の上で，その文化をもってするのが高等教育」と，研究も教育もシームレスであることを教えてくださった崔吉道先生（金沢大学附属病院 教授・薬剤部長）の言葉には，背中を押される思いがしました．よい学生に恵まれています．彼らの人生に少しでも良い影響を与えるためにも，研究に邁進したいと志を新たにしています．

7. お わ り に

執筆の機会に恵まれ，これまでを振り返り，それを読んでくださる方がいることを大変有り難く感じます．お付き合いいただきありがとうございました．「シンプル・クリア・ロジカル」に書けたのか，お叱りを受けそうですが…．影響を受けた出会いはまだあり，御恩を賜りながら，今回ご紹介できなかった先生方やエピソードに非礼をお詫びするとともに，私の研究人生に関わっていただいたすべての方に深謝申し上げます．

これまでの運とご縁に支えられて何とか立っていると感じる日々です．新生児は，胎盤や母乳を介して移行した母体由来の免疫グロブリンによって感染症から守られます．研究者としての私も，恵まれた環境で先生方からいただいた免疫に守られて生き延びているにすぎない身であると感じます．しかし，何もしなければ抗体の活性は低下しますし，いつまでも赤子ではいられません．自分の抗体で自分を，そして他人を守る体になる転換期のように，新たなことに挑戦することで自身の研究を確立し，それを以て文化の発展に寄与しなければいけない時が来たことを感じています．風邪をひくこともあると思いますが，今後の出会いの中で新たな免疫を少しずつ獲得しながら，薬剤学を用いて社会に貢献したいと願っています．

寄稿の機会をくださった薬剤学編集委員の先生方に御礼申し上げます．

引 用 文 献

1) M. Tomi, Y. Miyata, S. Noguchi, S. Nishimura, T. Nishimura, E. Nakashima, Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells, *Placenta*, **35**, 658–660 (2014).
2) M. Tomi, H. Eguchi, M. Ozaki, T. Tawara, S. Nishimura, K. Higuchi, T. Maruyama, T. Nishimura, E. Nakashima, Role of OAT4 in uptake of estriol precursor 16α-hydroxydehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus, *Endocrinology*, **156**, 2704–2712 (2015).
3) S. Noguchi, T. Nishimura, A. Fujibayashi, T. Maruyama, M. Tomi, E. Nakashima, OAT4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 3128–3135 (2015).
4) S. Noguchi, T. Nishimura, S. Mukaida, L. Z. Benet, E. Nakashima, M. Tomi, Cellular uptake of levocetirizine by organic anion transporter 4, *J. Pharm. Sci.*, **106**, 2895–2898 (2017).