≪若手研究者紹介≫



研究者としての成長の日々

小 出 裕 之* Hiroyuki Koide 静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学分野

1. はじめに

本コラムを執筆するにあたり、筆者がこれまで経験してきたことを執筆することが果たして誰かの役に立つのか、悩みすぎてファイルを開いては閉じるという無駄な作業を何度か繰り返してしまった. しかし、折角このような貴重な機会をいただいたので、恥ずかしながら筆者が経験してきたことを紹介させていただきたく思う.

2. 研究との出会い

筆者の研究生活の始まりは城西大学の白幡晶教授が主宰する生化学教室からだった。研究室に所属するまでの実習という実験では、恥ずかしながら早く帰るために全力を注ぎ、知恵を絞っていた。しかし、配属先を選択する時は自然と研究に力を入れている研究室を選んでいた。筆者が当時なぜその研究室を選んだかはあまり記憶にないが、おそらく研究を一生懸命頑張りたかったのだと思う。筆者が研究室に配属して初めて与えられたテーマは、新規抗がん剤の合成だった。研究室で行う実験は、やること全てが新鮮でとても楽しく毎日が充実していた。合成の反応追跡をするために行ったTLCでは、溶媒を変

感動し、なぜ? という疑問が日々浮かんでいた. 時 には先人が考案した展開溶媒よりももっとよい組み 合わせを考案できるのではないかと考えて、1日中 TLC をあげていた目もあった。しかし、そんな筆者 の前に立ちはだかったのは、研究室の教授である白 幡先生である。研究室にふらっとやってきた白幡先 生に TLC の結果を話したところ、おそらく小一時 間程度、時間とお金の無駄で意味がないと説教され てしまった. 楽しみながら時間を費やしていた実験 を否定され、当時の筆者は相当ショックをうけた. 先輩から「今日はもう帰りな」と言われ、悔しい思 いをしながら帰宅したと記憶している. 今思えばあ の時、白幡先生は怒っておらず、笑いながら説教し ていたと思う. おそらく研究を頑張っていた学生と 話をするのを楽しんでいたのだろう。この日から、 なぜか白幡先生と話す機会が増え、どういう研究が したいのか、将来どのようになりたいのか、など多 くのことを話させていただいた. その中で、Steven A. Rosenberg 氏が執筆した「ガンの神秘の扉をひら く」という、1冊の本を薦められた、その本には、 がん治療の難しさ、臨床でがん患者を救えないこと の悔しさなどが書かれており、読書が苦手な筆者で さえ、時間を忘れて読み耽った、その日から、筆者 もいつか新しい抗がん剤を作りたいと思ったのと同 時に、大学を卒業したらアメリカに留学して最先端 の研究を行いたいと思うようになり、4年生ながら 博士号取得の道に進むことを決意した。ただ、静岡 県育ちの筆者にとって埼玉県の気候は寒すぎたた め、学部卒業後は温暖な気候の静岡に戻ることを決

め、白幡先生に相談すると「それなら静岡県立大学

えることでこんなにも展開速度が変わることにすら

*2011年静岡県立大学大学院博士後期課程修了. 2011~2014年 University of California, Irvine 博士研究員, 2014年~静岡県立大学薬学部助教, 2018年~同講師を経て, 2022年より同准教授. 受賞歴: 2018年日本 DDS学会奨励賞(基礎), 2020年度日本薬学会奨励賞, 2021年度日本薬学会東海支部奨励賞, 2022年度日本薬剤学会奨励賞, 研究領域: DDS. 趣味: サッカー. 連絡先: 〒422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田 52-1

E-mail: hkoide@u-shizuoka-ken.ac.jp

の奥直人教授という私の先輩が主宰している研究室が良い」と勧められ、大学院からは現在の所属である静岡県立大学の医薬生命化学教室に移動することにした。研究という楽しいことに巡り合わせてくれた白幡先生には今でも深く感謝している。 おそらく白幡先生の研究室に所属していなかったら別の人生を歩んでいたことであろう。

3. 静岡県立大学での研究生活と嬉しい出会い

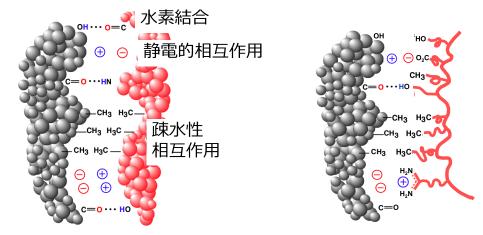
静岡に移動してから研究生活が始まると、自分よ りも遥かに研究の知識と経験が豊富な同期や先輩方 ばかりであること、そして、プレゼンなどあらゆる 面で自分の能力がいかに低いかを思い知らされ、非 常にショックを受けた. しかし. 快く送り出してく れた白幡先生の気持ちに応えるために、昼夜を問わ ず、がむしゃらに研究に励んだ、 奥先生が毎日栄養 ドリンクを飲んでいる姿をみて、研究者とはこうい うものだと勝手に思い、 自分も真似て栄養ドリンク を飲んでいた。研究生活を送っていくとある程度実 験がうまくいくようになったが、文章を書くスキル はなかなか上達せず(今も相変わらず下手だが), 当 時から何か書き物をすることに苦手意識を持ってい た. そのため、当時筆者の指導を担当していた清水 広介先生 (現浜松医科大学准教授) は, 筆者が提出 した書類の添削に相当苦労していたと思う. 修士論 文を提出した時は筆者のファイルを開いて頭を抱え ており、非常に申し訳なく思っていた、もちろん添 削していただいた修士論文は修正箇所で真っ赤にな っていた。それでも毎回見捨てることなく、細かく 修正したいただいたことを忘れたことはない.

博士課程に進むと、それまであまりお話しする機会がなかった奥先生とも次第に話す機会が増えた.同じタバコ仲間ということもあり、研究室旅行の時には二人で空き時間に散歩などしていた。当時は話を途切れさせないことに精一杯で、どのようなことを話したかはあまり覚えていないが、卒業後はアメリカに行き一流雑誌に自分の研究成果が掲載されるようになったほうがいい、というようなことを話していた気がする。博士課程に進んでもプレゼン能力はあまり高くなく、ゼミではよく奥先生に「全然わかんねぇよ」と言われ、その度に緊張で大量に汗をかいていた。自分でもあまりプレゼンが得意でないと自覚しており、その証拠に学生時、学会での発表

賞とは無縁の生活を送っていた. そのせいか, 今発 表賞を獲得している学生を羨ましく思うことが多々 ある. 結局, 奥先生には博士後期課程を卒業するま での間, 褒められたことはなかったと思う. しかし, 出来の悪い筆者を少しでも成長させるために, 超が つくほどご多忙であった奥先生は, 本当に多くの時 間を筆者に費やしてくださった. 本当に感謝してい る. この御恩に少しでも報いるためにも, 自分は成 長するしかないと, 当時の筆者は思っていた, と願 う. 今の自分に当時の奥先生のような教育ができて いるかは疑問であるが, 少しでも近づくために日々 努力している.

奥先生が主宰する研究室に所属していると、必然 的に多くの出会いがあった. 特に、学会に参加する と, 懇親会の席に奥先生の知り合いの先生方が多数 参加していた。中でも、徳島大学の石田竜弘先生と の出会いは財産の一つと勝手に思っている。奥先生 のところの学生というだけで、学会などではいつも 声をかけてくださり、時には研究者として重要なこ とをアドバイスしていただいていた. その中でも, ポスドク時代に「降ってくるチャンスをより大きな 器を用意して待っていることが重要」とアドバイス していただき、チャンスを逃さないために日々懸命 に努力し続けることの重要性を教えていただいた. 教員になってからは、「次は料理をつくり、しっかり と盛り付けてくだされ」と言っていただいた. 石田 先生には現在も相変わらず大変お世話になってお り、感謝してもしきれない.

もう一つの嬉しい出会いは、筆者が博士前期課程の学生時、当時 University of California, Irvine (UCI) にポスドクとして所属していた星野友先生(現九州大学教授)と Kenneth J. Shea 教授である.このお二人との出会いは、筆者の研究者としてのスキル、そして考え方を大きく成長させてくれた.2007年に出会い、今日まで15年にわたりプラスチック抗体開発に関する共同研究をさせていただいている.星野先生がUCIから九州大学に移動したタイミングで筆者は博士後期課程を修了し、入れ替わりでUCIでのポスドク生活をスタートした.折角アメリカに来て研究しているのだから大きい仕事がしたいと思い、自ら研究を考案し、がんの増殖を促進する血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を阻害するプラスチック抗体開発とがん治療に関するテーマで研究



標的タンパク質 抗体

標的タンパク質 ナノ粒子

図1 生体内で標的分子を吸着するナノ粒子開発のコンセプト. 抗原-抗体間の結合が様々な結合の組み合わせであることを模倣して, 様々な結合を生み出す原料からナノ粒子を合成することで, 標的分子と抗体のように強く結合するナノ粒子を合成する.

を始めた.生物系の研究室から合成系の研究室に移動したため、英語だけでなく研究についてもわからないことだらけで本当に苦労した.そのため、Shea教授と頻繁にディスカッションするだけでなく、星野先生とも頻繁にスカイプで繋いでもらい、研究について相談させていただいた.星野先生は筆者と分野が違ったせいか、ものの視点や考え方が筆者とはことなり毎回大変勉強になり、ディスカッションの後はいつもやる気に満ちていた.この出会いがなければ、筆者の今はないと断言できるほど大きな存在である.

ポスドク時代は自分が高望みをしたせいか、研究成果は出ても論文はなかなか出ず、結局ポスドク生活3年間で1報の論文も出せなかった。投稿してはリジェクトを繰り返し、自分の論文が嫌いになる程何度も書き直し、投稿し続けた。そんな状況にShea教授はうんざりしていたと思うが、それでも諦めずに投稿してもらっていた。結局UCIでの仕事が論文になったのは帰国してから3年後の2017年である。自分でも本当によく粘ったと思う。おかげさまで論文に関しては粘り強さを学ぶことができた。

4. プラスチック抗体開発

ここで、少しだけ筆者の研究について紹介させていただきたく思う。筆者は、抗原-抗体間などタンパク質間の結合様式を模倣することで、抗体のように標的分子と強く結合し、その機能を中和可能なナノ

粒子製剤の開発と疾患治療への応用を目的として研 究に取り組んでいる(図1). これまでに、生体内で 標的分子を吸着・中和するナノ粒子の医薬としての 有用性を証明するために、VEGF を中和するナノ粒 子を開発してきた. 筆者らは、VEGF がヘパリン結 合タンパク質であることに着目し、ナノ粒子は N-Isopropylacrylamide (NIPAm), 架橋剤である N,N'-Methylenebis (acrylamide) (Bis),疎水性モ ノマーである *N-tert*-Butylacrylamide (TBAm) に 加え、ヘパリンに構造が類似した硫酸化糖モノマー 3,4,6 trisulfate GlcNAc (3,4,6S-GlcNAc) を用いて 合成した (図 2a). それぞれの材料比率を最適化す ることで、VEGF に対して高い親和性を有するナノ 粒子の合成に成功した1). さらに, マウス結腸がん細 胞である colon26NL17 細胞をマウス左腹側部に皮 下移植しすることで担がんマウスを作製し、組成を 最適化したナノ粒子を静脈内投与したところ、 コン トロールである PBS 投与群と比較して顕著に腫瘍 の増殖を抑制した(図 2b)²⁾. 以上より, ナノ粒子が 血液中もしくはがん周辺で VEGF を認識、捕捉、そ して中和することで、がんの増殖が抑制されている ことが示唆された. 近年は. 新型コロナウィルス感 染の重症化によって発症する敗血症治療薬として, 血液中でヒストンタンパク質を持続的に吸着・無毒 化するナノ粒子開発や3),経口投与後に消化管で標的 分子を吸着し、排泄させる経口投与型吸着剤の開発4) にも取り組んでいる.

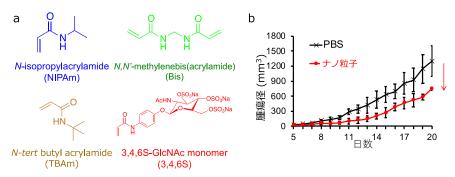


図2 a VEGF 結合ナノ粒子開発のために用いた機能性材料. b 担がんマウスへ プラスチック抗体を投与することで、腫瘍の増殖を顕著に抑制.



図3 2016年に撮影した静岡県立大学薬学部医薬生命化学教室の集合写真

5. お わ り に

留学中は論文を出すことができなかったが、ひたむきに研究に取り組んだ姿勢を汲んでいただき、2014年から静岡県立大学で教員生活を始めることができた(図3). 奥先生が御退官された2018年からは浅井知浩教授が研究室を主宰している. 教員になるとこれまで以上に多くの先生方と知り合い、お話しする機会がある. その際自分の未熟さを痛感することも多い. また、後輩が同じアカデミアの世界で頑張っている姿を見ると、筆者もこのままではいけないと感じる. 特に、徳島大学の安藤英紀先生や、

和歌山県立医科大学の福田達也先生は、もはや後輩というのがおこがましいような存在であり、筆者もより一層精進しなければならないと思わせてくれる存在である。不甲斐なさを感じることも多い筆者ではあるが、そんな自分に期待し、共同研究してくださる方々の期待に応えるためにも、日々精進し、成長していきたいと強く思う。最後に、本文では残念ながら挙げることができなかったが、ここに至るまでに出会った全ての先生方、そして筆者とともに研究を遂行してくれた学生の皆さんにこの場を借りて深く感謝申し上げます。

引 用 文 献

- H. Koide, K. Yoshimatsu, Y. Hoshino, S. Lee, A. Okajima, S. Ariizumi, Y. Narita, Y. Yonamine, A. C. Weisman, Y. Nishimura, N. Oku, Y. Miura, K. J. Shea, A polymer nanoparticle with engineered affinity for a vascular endothelial growth factor (VEGF165), Nat. Chem., 9, 715–722 (2017).
- 2) H. Koide, K. Yoshimatsu, Y. Hoshino, S. Ariizumi, A. Okishima, T. Ide, H. Egami, Y. Hamashima, Y. Nishimura, H. Kanazawa, Y. Miura, T. Asai, N. Oku, K. J. Shea, Sequestering and inhibiting a vascular endothelial growth factor *in vivo* by systemic ad-
- ministration of a synthetic polymer nanoparticle, *J. Controlled Release*, **295**, 13–20 (2019).
- 3) H. Koide, A. Okishima, Y. Hoshino, Y. Kamon, K. Yoshimatsu, K. Saito, I. Yamauchi, S. Ariizumi, Y. Zhou, T. Xiao, K. Goda, N. Oku, T. Asai, K. J. Shea, Synthetic hydrogel nanoparticles for sepsis therapy, *Nat. Commun.*, **12**, 5552 (2021).
- 4) A. Okishima, H. Koide, Y. Hoshino, H. Egami, Y. Hamashima, N. Oku, T. Asai, Design of synthetic polymer nanoparticles specifically capturing indole, a small toxic molecule, *Biomacromolecules*, 4, 1644–1654 (2019).