



薬 奨 ニ ュ ー ス

No. 28

January 2019

【巻頭】

- ・日本の基礎科学研究の将来を思う 寺尾 允男 …… 1

【特別寄稿】

- ・徒然雑感 廣部 雅昭 …… 2

【薬学への期待】

- ・薬剤師に求めたい発信力、エールを込めて 浅野 真司 …… 4
- ・研究のおもしろさ・実験の楽しさを伝えたい 伊藤 邦彦 …… 5
- ・6年制薬学教育における有機化学の立ち位置は？ 杉原多公通 …… 6

【薬学研究への道】

- ・薬学の研究を続ける覚悟 一番ヶ瀬智子 …… 7
- ・薬学研究における我が道 北垣 伸治 …… 8
- ・ヒト iPS 細胞由来神経細胞の創薬応用研究でレギュラトリサイエンスを体感 佐藤 薫 …… 9

【話題】

- ・「The 45th Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition」参加報告 井上 雅己 …… 10
- ・Digestive Disease Week 2018（米国消化器病週間）参加報告 林 周作 …… 11

・編集後記



(公財) 薬学研究奨励財団

The Research Foundation for Pharmaceutical Sciences (RFPS)

役員等の名簿

| | | |
|------|--------|----------------------------------------|
| 名誉会長 | 野島 庄七 | 東京大学名誉教授 |
| 会長 | 北川 勲 | 大阪大学名誉教授 |
| 参与 | 池川 信夫 | 東京工業大学名誉教授 |
| 理事長 | 寺尾 允男 | (一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会長 |
| 理事 | 井形 英樹 | 武田薬品工業(株)リサーチ湘南リサーチセントラルオフィス長 |
| | 市川 和孝 | 日本製薬工業協会元理事長 |
| | 海老塚 豊 | 東京大学名誉教授 |
| | 木平 健治 | (一財)日本病院薬剤師会会長 |
| | 佐藤 公道 | 京都大学名誉教授 |
| | 関谷 剛男 | (公財)佐々木研究所常務理事 附属佐々木研究所所長 |
| | 辻 勉 | 星薬科大学教授 |
| | 西島 正弘 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| | 平井 功一 | 三共(株)元専務執行役員 |
| | 増田 典之 | アステラス製薬(株)研究本部モダリティ研究所長 |
| | 山本 信夫 | (公社)日本薬剤師会会長 |
| 監事 | 北田 光一 | 千葉大学名誉教授 |
| | 村瀬 清志 | 山之内製薬(株)元取締役 |
| 評議員 | 赤池 昭紀 | 和歌山県立医科大学客員教授、京都大学名誉教授 |
| | 味戸 慶一 | Meiji Seika ファルマ(株)医薬開発本部特別顧問 |
| | 岡部 尚文 | 中外製薬(株)上席執行役員 研究、トランスレーショナルクリニカルリサーチ統括 |
| | 加藤 弘之 | エーザイ(株)執行役 チーフクオリティオフィサー |
| | 久保 陽徳 | 明治薬科大学顧問 |
| | 長友 孝文 | 新潟薬科大学名誉教授 |
| | 林 正弘 | 高崎健康福祉大学薬学部教授・薬学部長 |
| | 増保 安彦 | 東京理科大学薬学部嘱託教授 |
| | 宮田 直樹 | 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所特任教授 |
| ロニー | スティーンズ | 大正製薬(株)医薬研究本部副本部長 |

注：役員等は全て非常勤

表紙写真

湖畔幻影：霧に包まれた湖畔の朝、金色の光が幽かに射し込み、やがて一面に広がる・・・神秘的であった。

裏磐梯・檜原湖にて 村瀬清志 撮影

日本の基礎科学研究の将来を思う

公益財団法人 薬学研究奨励財団 理事長 寺尾 允 男



明けまして、おめでとうございます。

本年も、よろしく願い申し上げます。

年頭にあたり、わが国の基礎研究の重要性について述べさせていただきます。

本庶 佑教授の2018年ノーベル生理学・医学賞受賞をはじめ、わが国はこれまでに多くのノーベル賞受賞者を出しています。

しかし、将来にわたりわが国が科学研究において世界の一流国としての地位を保てるかは、予断を許しません。ノーベル賞受賞者をはじめ、わが国の多くの研究者が心配し、マスコミ等も警鐘を鳴らしているように、わが国の科学研究に翳りが見えてきています。例えば、国際誌に発表される日本からの科学論文数は年々減少していることは、わが国の研究活動の低下を示しているといえます。これに対して、アジア諸国でも、中国、韓国、シンガポールなどは科学研究に力を入れ、論文数も内容も急速に高めています。このままの状態が続けば、将来、わが国はアジアにおいてもこれらの国の後塵を拝することとなるかもしれません。

このような状況になった原因は、いろいろあると思います。基礎研究に主導的役割を担っている国立大学について考えても、長年の公務員定員削減策やその他の政策の変更などにより、教育と研究に必要な正規のポストに就く若手研究者の数の確保が難しくなっているうえに、独立行政法人化に伴い、これまで十分とは言えなかった研究費が、更に毎年一定の率で削減されるようになったことも大きな原因の一つと考えられます。このため、研究者数、研究費、研究時間のいずれもが減少し、わが国の科学分野、特に基礎研究を支えてきた国立大学の研究環境が最近非常に疲弊してきています。この結果、大学院博士課程に進学し、研究者を目指す学生の人数も減ってきていることも大きな影響を及ぼしていると思われるます。

当財団では、わが国の薬学分野における若手研究者の研究を支援することを心がけて事業を進めていますが、ここ数年目立った変化として、研究費助成事業への応募件数が急増し、平成30年度の応募件数は過去最多となっています。この傾向は、若い研究者が研究費を確保することが難しくなってきたことを反映しているものと思われるます。

本庶教授の開発された免疫チェックポイント阻害剤としての抗がん剤「オプジーボ」も、先生の免疫学の基礎研究の土台の上に関発されたものであり、応用研究はしっかりした基礎研究の上に成り立つことは、言うまでもありません。

科学立国を目指すわが国は、基礎研究の振興にも十分配慮して、国家百年の計を誤らないようにしなければなりません。

昭和39年 東京大学大学院化学系研究科薬学専攻博士課程修了 薬学博士
東京大学薬学部助教授 国立衛生試験所部長(放射線化学部、機能生化学部、薬品部)
国立衛生試験所副所長 国立医薬品食品衛生研究所長を歴任
(財)日本公定書協会会長 (社)日本薬学会監事 厚生省薬事食品衛生審議会会長 内閣府食品安全委員会委員 歴任
現在、(一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団(旧日本公定書協会)会長

徒然雑感

東京大学名誉教授 廣 部 雅 昭



1980年日本薬学会創立100周年記念事業の一環として発足した（公財）薬学研究奨励財団が関係者の並々ならぬ努力によって間もなく40周年を迎えることは誠にご同慶に堪えません。「薬学及び関連諸分野の基礎並びに応用研究に関し、将来有望な若い研究者に対して助成金を授与する」という趣旨は、その後の日本薬学会・会館事業収入からの大学院生支援と相俟って、他学協会には見られない画期的な若手研究者支援事業といえる。

多くの研究助成事業団体は基礎研究重視をうたい、応用研究を表面に出さない傾向がある。国策を含め一般的に応用研究に比して地味な基礎研究、特に若手研究者への投資意識が希薄であることがその理由とされているが、その背景には基礎研究と応用研究それぞれの重要性を認識しながらも、両者は相容れない、つまり「応用に傾倒し過ぎると基礎力が疎かになり、基礎に集中し過ぎると応用力が失われる・・・」という我が国古来の根強い考え方が存在するよう思われる。筆者はこの問題について“ハンマー投げ”を例に反論することが多い（1，2）。ハンマー投げは強い遠心力（応用力）によって記録を競うが、その力は強固なワイヤーで釣り合っている逆方向の求心力（基礎力）によって生み出されるのであり、両者は不即不離の関係にある。そして画期的成果（記録）に結びついた時、その基礎となった研究などは必ず脚光を浴びるが、その求心力は遠くに飛ばす技術力とともに研究者の不断の努力により培われる一体

的な能力であり、真に優れた基礎研究者は必ず応用面への展開に想いを馳せ、応用研究者は必要な基礎研究を求めて嗅覚を働かせる筈である。この二つの力を分断することはワイヤーを脆弱にし、トータルとしての成果に結びつけないことになる。

基礎研究の応用的展開は難しく成功率は10%などと言われているが、基礎研究が進（深）化するほどにシーズとニーズの相互理解・認識が困難になっていることと、前記したような両者の連鎖反応が円滑に機能していないことに起因しているのではないか。ノーベル賞受賞者である山中伸弥博士、本庶佑博士が自らの画期的な基礎研究成果をご自身率先して医療の場に生かすべく基礎と応用の相互フィードバックを重ねながら研究を推進しておられる姿勢などは、最も合理的な例であり研究者としての飽くなき好奇心と人類への貢献という崇高な使命感が根底にあると考えられるが、もって範とすべきであろう。

本奨励財団の助成事業は前述したように基礎研究と応用研究を明示した形で応募しやすいように配慮されているが、特に後者のカテゴリの中で医療現場における薬剤師の資質向上を意図した分野が含まれている点が注目される。医師とならび医療の担い手と定義された薬剤師の権能は重い。“セルフメディケーション”の比重が増大するであろう近未来において、現場で起こる様々な問題に的確に対処するためには正確な基礎知識と応用技術とが渾然一体となった“真の実力”が求め

られる。しかし個人の能力には限界がある。ましてや日進月歩の世界で最新かつ広範囲の知識や知見を駆使することは至難なことで、記憶力や理解力が衰える高齢世代などに期待することはほぼ不可能であろう。

そこで期待されるのがAI（人工知能）の活用である。様々な分野で「新・産業革命」のテクノロジーとして今や話題からブームになりつつあるAIはIT技術の基礎の上に高度な学習能力が付加された応用的展開である。筆者もPCやタブレットなどの情報端末で様々な情報を検索するが、求める事項を含め予めめ貴重な関連知見までが提供され大変役立っている。様々に分類・集積された基礎データベース間のスーパーコンピュータによる「深層学習」によって人間の知能に匹敵する一定の予測結果などを編み出すというものであるが、特に医療分野で集積された“ビッグデータ”のAI化は病気の予測、診断、治療法などに威力を発揮するものと大きな期待が寄せられている。しかしAIが的確な情報（アウトプット）をもたらすためには正確な基礎データがインプットされることが大前提となる。特に集積されている医療データは必ずしも統一性が担保されてはおらず、個人情報保護との兼ね合いの中でこれらの条件がクリアされることが必須と言われている。まさに基礎と応用が一体となって達成されうる分野である。またAIはインプットされた既存の基礎データを整理し、求めに応じ利用可能な情報をアウトプットとして提供するものであって、現段階では必ずしも“十分な創造力”を期待できるまでには至っていないように思われ、どのような形で情報を引き出すかに活用の成否がかかっていると言える。しかし碁、将棋の世界で名人といわれる人と対等に勝負できるAIにはすでに優れた“独創性”も備わってい

るのかも知れない。

AIの実態を正確に把握しているとは言い難い筆者の“夢物語”としては、今や国民のほぼ全てが手元で利用しているスマホなどの情報端末との“対話”で自身や近親者の健康状態や薬剤選択を含む治療法を認識することが出来れば「在宅医療」「在宅介護」など健康自己責任論の色彩の強いセルフメディケーションにおいても力強い武器になるであろう。その際医療専門従事者である医師、薬剤師の立場として「AIが指摘しているから・・・」だけでは患者の信頼は得られまい。AI指摘の情報を正確に理解し、その科学的根拠を含め人間の言葉として説明し得る、まさに基礎と応用が一体となった能力が問われることになる(2)。今後このような能力を啓発する教育、研究に対しても支援する必要があるのではないか。

ひるがえってレフェリーを介してインプットされる多くの学術論文などがAIによる深層学習を経てどのようにアウトプットされるのか、またそれらをヒントに形成された場合の新しい概念、アイデア等のプライオリティの帰属はどうなるのか・・・興味は尽きない。研究助成の在り方も時代の変化に合わせ検討する必要が生じるかも知れない。

(1) 廣部雅昭：静岡県立大学創立30周年記念誌；(2017)

(2) 廣部雅昭：“二刀流礼賛” 医療と社会；28, No3 (2018)

薬剤師に求めたい発信力、エールを込めて。

立命館大学薬学部 教授 浅野真司



2006年に薬学部の薬剤師養成課程「薬学科」の就学年限が6年となってから十二支で云うと一回り、12年が経ちました。その間に、6年制課程を終えた薬剤師に求められる資質が制定され、2015年度の新入生からは、アウトカム基盤型の改訂版モデル・コアカリキュラムが導入され、6年制教育の活性化が進められています。ところで、現在のアウトカムはどのようなもののでしょうか。実際に5回生の病院や薬局実務実習の報告会などに参加すると、実習生の着眼点や取り組み、指導薬剤師の的確なコメントなどに目を瞠ることがあります。その反面、薬学教員という立場を離れて、一患者、一生活者としての立場で見ると、残念ながら現場の薬剤師が大きく変わったという印象は希薄です。例えば、クリニックを受診して処方箋をもって薬局を訪ねても、薬剤師が積極的に話しかけて情報収集したり、情報提供するような姿勢は感じられません。私が講師をしている高齢者大学の受講生の方にも伺ってみましたが、残念ながら多くの方が同様の印象をもっておられました。薬剤師としては、定められた範囲内できちんと調剤を行い、最低限の服薬指導・薬歴管理を実施して、結果として有害事象が起こっていないのですから、十分に責務を果たしているのでしょう。しかし、薬剤師側からもっと積極的に患者や家族にアピールして、情報発信する必要があるのではないのでしょうか。依然として医療の場において薬剤師の姿が患者に見えにくいことが残念でなりません。最近、「数年後にAIやロボットによって取って代わられる仕事」がピックアップされています。調剤や鑑査業務そのものは、間違いなくロボット向きの仕事でしょう。しかし、「薬物利用のサポーター」としての薬剤師はAIによって代替されにくい仕事ともされ

ています。薬剤師がなお一層「発信力」を上げて、一皮むけた「薬物利用や健康管理の頼れるサポーター・リーダー」になることを期待するものです。

薬学は業務を行う薬剤師の育成ということに留まらず、薬の可能性を追究するサイエンスであり、研究分野です。このことは、4年制課程、6年制課程にかかわらず変わりません。研究であればオリジナルな学術論文の発表という形での「発信力」が重要です。そして、国際的にみれば研究者にとって学位の取得は必須要件です。学位をえて研究成果を発信すればこそ、医療職のチームの中でも認められ、社会的に高い評価を受けられるのではないのでしょうか。そのことはアカデミアではもちろんですが、病院薬剤師、薬局薬剤師であっても変わりはないと思います。それに対して、現状では博士を目指す者が少ないと思うのは私の杞憂でしょうか。実際に6年制教育に接続する4年制の博士課程への進学者は各年度、250名程度で推移しています。これは6年制課程を卒業する学生のわずか3%程度でしかありません。これでは次世代の薬学教育さえおぼつかないのではと危惧します。現状に飽き足らない薬学生には、ぜひ、博士学位を目指し、優れた研究成果をどんどん発信することを期待します。同時に、大学に籍を置く私たちは、研究マインドをもった現役学生、そして社会人を積極的に受け入れ、彼ら彼女らが学位取得を目指し、成果を発信できる環境を作るように努めねばと思います。

研究のおもしろさ・実験の楽しさを伝えたい

静岡県立大学薬学部 教授 伊藤 邦彦



私は平成11（1999）年度に「抗体分子の機能及び構造解析に基づく新規薬物送達系の開発」という研究題目で、薬学研究奨励財団から研究助成を受けました。その当時は、東北大学病院薬剤部から秋田大学病院薬剤部に異動して、研究の立ち上げがようやく終了し、これから本格的に研究に取り組もうという時期でしたので、助成金受領は心からうれしい出来事だったことを今でも鮮明に記憶しています。

さて、私は現在、静岡県立大学薬学部において6年制薬学教育に携わっております。薬学教育6年制が始まる前年の2005年に秋田大学から実務家教員として着任しました。研究室を立ち上げ、2006年から学生受け入れを開始しました。当時は旧課程の学生でしたので、4年で卒業研究と国試受験、修士2年間で研究を行い、就職あるいは進学するというスタイルでした。2009年に6年制の1期生が研究室配属され、新旧課程の学生がお互いに切磋琢磨し、今まで以上に研究が活気づくかと期待したのもつかの間、旧課程の最後の学生が修士を修了したあたりから、みるみる研究のアクティビティが落ちていきました。研究室配属された4年次は、一生懸命研究に取り組んでいるのですが、5年次の病院薬局実務実習から戻ってくるとただちに就活が始まり、就職先がすぐに決まればいいのですが、難航すれば6年次までずれ込む。就職が決まり、めでたく研究を再開しても、実験の勘が戻っておらず、ようやくうまく行き始めた頃には、卒論をまとめなければいけない時期となっているというのが、私が見てきた多くの学生がたどる研究室での3年間というわけです。

私は、研究力を持つ学生を医療現場に送り出したいの夢を抱いて大学に戻ったわけですが、未だに実現しそうにありません。どうすれば学生に研究の

おもしろさがわかってもらえるかというのが、今の私の大きな課題です。振り返ってみれば自分が研究を初めておもしろいと思ったのは、学部4年の卒研の時でした。大学院生の先輩に指導を受け、土日も休まず昼夜を分かたず実験をしました。本当に我を忘れて実験に没頭しました。今思うと、いわゆる「ゾーン」に入る体験をしたのではないかと思います。それ以降は、実験することがやみつきになってしまいました。学生が同じような体験をすれば、実験の楽しさを必ずや実感できるものと思います。実験の楽しさを体感することを化学反応に例えれば、基底状態から遷移状態に励起することだと考えます。しかしながら、多くの学生は活性化エネルギーの山を越えることなく、したがって、実験の楽しさを感じることなく卒業していくのです。

ところで、私の学生に対する研究指導のモットーは、山本五十六の「やってみせ、言って聞かせて、させてみせ、ほめてやらねば、人は動かじ」です。研究指導する上で、やってみせて、やらせてみることは、大原則だと考えます。立場上、研究に割ける時間は年々少なくなるばかりですが、山本五十六の言葉を実践し、自分が触媒となることで、ひとりでも多くの学生に研究のおもしろさ・実験の楽しさを知ってもらいたいと思っています。医師と対等に薬物治療方針について議論し、根拠に基づく薬物治療を実践でき、また、医療現場から研究シーズを拾い上げることでできる研究力を持つ薬剤師こそが、これからの臨床薬学を担っていくものと確信します。そのような質の高い人材を輩出する方向に薬学教育がすすんでいくことを期待して止みません。

6年制薬学教育における有機化学の立ち位置は？

新潟薬科大学薬学部 教授 杉原 多公通



「純粋な医薬品を製造する」という目的で始まった近代薬学における有機化学は、精密有機合成を柱として発展してきた感がある。多様な構造をもつ分子を自在に合成する技は真に圧巻であり、この技に魅せられ、著者は有機化学の道へ進んだ。

医薬品の多くは有機化合物である。医薬品が作用するからだも有機化合物からできている。医薬品の作用や副作用、相互作用のみならず、医薬品の吸収、分布、代謝、排泄の過程を理解する上では有機化学が欠かせない。薬学の共通言語が有機化学だといっても過言ではないであろう。有機化学は薬学のアイデンティティであり、有機化学を理解すると医薬品と生体の化学が手に取るようにわかるのだが…。「臨床の現場では有機化学は必要ない」と明言する薬剤師は少なくない。6年制薬学教育では実務実習中にこのような薬剤師に感化されて大学へ戻ってくる学生もいる。なぜだろうか…。

医薬品をはじめとする機能性分子を合成する上で有機化学の知識が必須であるということに異を唱える人はいないであろう。しかし、医薬品の作用や副作用の発現、吸収、分布、代謝、排泄などの過程を理解するのに有機化学の知識が必須であると言えば、疑問符を投げかける人が出てくる。「医薬品のこの部分構造が酵素の活性部位にあるアミノ酸残基と共有結合を形成することによって、本来の基質である生体分子が酵素に取り込まれるのを防ぎ、結果として酵素阻害活性を示す」という、有機化学反応が生理作用の発現に関与していることを明示できる共有結合医薬品の例は必ずしも多くはない。「立体的に嵩高い置換基をもつイミダゾールは、窒素がCYPの活性中心にある鉄に配位するので、結果としてCYP阻害作用を示す」と一部の副作用や相互作用

の発現過程に関して解釈されているが、そもそもイミダゾール基を持つ医薬品の多くは窒素の周りに嵩高い置換基をもつものが多く、相互作用を示す例は必ずしも多くない。カルボキシ基をエステル基に変換することによって吸収効率を向上させたプロドラッグは数多く存在するが、活性化過程は単純な加水分解反応であり、有機化学を十分に理解していなくてもわかる。酸化反応による医薬品の構造変化の程度によって活性の強弱や排泄の遅速が決まるが、「構造のこの部分が酸化されても活性が維持される」とか「排泄速度に変化がない」などを総括的に示すことはできず、医薬品ごとの話となり、第三者には伝えにくい。「有機化学を理解することによって、これが理解できた、あれを予測できた」という単純明快な方程式を書けないことが、「臨床の現場では有機化学は必要ない」と薬剤師が感じる明確な理由の一つではないか。

6年制薬学教育は薬剤師教育としての性格を色濃くし、薬物療法のリスクマネージャーとしての薬剤師の役割を担える人材の育成が望まれている。「危険を予測し、そのリスクを避けた」という結果が見えにくい、第三者に伝えにくい能力の礎が有機化学に関する知識ということがができる。このような能力を『見える化』する作業が必要となり、この『見える化』したプロダクトが6年制薬学教育を担う次世代の薬剤師に残す遺産となるかもしれない。6年制薬学教育に携わる現役有機化学者の責務であろう。道はまだ長い。

薬学の研究を続ける覚悟

武蔵野大学薬学研究所

プロテオアナリシス客員研究部門 客員講師 一番ヶ瀬 智子



私は小学生の頃から薬剤師になりたいと思っていた。祖父も母も薬剤師で、今で言うドラッグストアを経営していたため、自然と自分が継ぐのだろうと安易に考えていた。大学も国家試験に通ればいいと地元の第一薬科大学に入学させてもらった。しかし、その頃にはすでに祖父は亡くなり、母が継いだ薬局も時代の流れと共に閉じた。そして当時驚いたのは、母は望んで薬剤師になったのではなく、余り使命感も持たず仕事をしてきたこと、祖父は、薬剤師は男性が行うような一生をかけてする仕事ではないと考えていたと知ったのだ。祖父は市議会議員にまでなり、医薬分業のために尽力したと聞いていたのにだ（男尊女卑も甚だしい発言ではあるが、何せ昭和の出来事なのでご容赦頂きたい）。きっと医薬分業を声高に推進する中で、変わらぬ現状や組織に祖父なりに思うところがあったのかもしれない。時代は変わり、平成も終わろうとしている今、医薬分業率は7割を超え、町の調剤薬局は超高齢化社会に向けて益々その活躍を期待されている。この事実と祖父が描いていた未来は同じだったのかどうか是非討論してみたいものである。話を元に戻すが、私は当時何となく行き場をなくし、大学院を受験することにした。病院と調剤薬局のどちらに就職するか悩んでもいたし、大学院では薬剤師免許を持って長期病院実習ができたからだ。

しかし、人生そんなに甘くない。大学院受験にことごとく失敗し、唯一受け入れを許されたのは病院実習のない、基礎系の研究室だった。病院実習ができないのなら合格を辞退しようと、早々に長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の黒田直敬教授に電話をした。この失礼極まりない行動が黒田先生との初接触である。事情を説明すると、先生は『とりあえず合わなければ辞めればいから、来てみなよ』と優

しい言葉をかけて下さり、私も『まあいっか』と基礎研究の道へと入った（思えば、修士課程修了後、博士課程へ進学する時も全く同じ会話がなされた気がする…）。こうして私の薬学研究の生活が始まった。大学院では同級生との技能と知識量の差に落胆もしたが、ひとつのことを極める面白さを大いに知った楽しい時間でもあった。専門は分析化学で、新規分析法を開発し、検量線が直線性を示した時には身震いするほど嬉しかった。しかしこの時点ではまだ、薬剤師になると思っていたので、卒業後の進路はポスドクを選んだ。大好きな研究をやれるだけやってから薬剤師になろうと思ったのだ。そんな時、東京大学名誉教授で、当時武蔵野大学薬学研究所の今井一洋教授に声をかけてもらった。大学院では化学発光反応を扱っていたので、その第一人者である今井先生の下で仕事ができることは嬉しく、夢中になった。今井先生からは分析化学者としての知識だけでなく、倫理観も一から叩きこんで頂き、今も変わらずご指導頂いている。途中、調剤薬局で正社員として働いたこともあるが、私の場合は新しい発見をした時のあの高揚感は代えがたく、結局自分は研究が好きなのだと研究生活に舞い戻った。このような軽い気持ちで飛び込んだ世界だったが、今では続けることの辛さも、難しさも思い知り、それでも研究がしたいから、覚悟持って今の生活を続けている。先にも述べたが、今では国や社会から薬剤師が求められている事と、大学で行うべき研究と教育にはまだまだ乖離が存在していて、この先どのようにその差を埋めていけば良いのか妙案が浮かばないが、それでも敢えて自分を鼓舞するための決意表明としてここに書きたい。新しい薬は薬学部から発信したい！と。

薬学研究における我が道



名城大学薬学部 教授 北垣 伸 治

私は、「アレンの特性を利用する新規環化反応の開発と応用」という研究課題で、平成19年度の貴財団の助成金を受領いたしました。心より感謝申し上げます。当時は、金沢大学薬学部 向 智里教授が主宰する精密分子構築学研究室の一員として、主に有機化学分野に関わる教育研究に携わっていました。6年制薬学教育制度が導入されて間もない頃で、この先、薬学部の有機化学分野はどうなっていくのかと不安を覚えながらも、どのような環境にも対応可能な自己基盤を固める時期と捉え、教育研究に励んでいたことを思い出します。その後、平成24年に名城大学薬学部薬化学研究室を担当する機会を頂き、現在に至っています。自分の所属先のみならず、日本の薬学部全体を取り巻く環境が大きく変化している中で、今、自分が思うことについて整理するきっかけを頂いたものと解釈し、本稿を執筆させていただきます。

6年制私立大学の多くが抱えている問題の一つに、学生が卒業研究に関わる期間の確保があります。大学がアドミッション・ポリシーとして掲げる学生像に合致した優秀な学生を獲得するために、薬剤師国家試験合格率を無視できない現実があります。また、医師をはじめ他職種の医療人に信頼される薬剤師になるために、学生が身につけなければならない知識は膨大です。それ故、研究が二の次になってしまいがちです。もう一つの問題は、学生の研究に対するモチベーションの低さです。学生の大半が病院、薬局の薬剤師として就職していく現状において、将来の職業に直結しない研究に対し、学生にいかに興味を持たせるかは重要な課題です。

上記二点は、共同研究者である学生の存在が不可欠な自分の研究を進める上でも問題ですが、大学の

教育研究の意義を考えると大きな問題です。臨床の現場で薬剤師が活躍するには、科学の知識を身につけた薬剤師独自の視点で問題点を抽出し解決する能力が必要です。そのような能力の醸成に、一定期間、生命科学に関わる研究に打ち込むことが重要であることは疑う余地がありません。学生がただ単位取得のために少しの時間、教員の指示通りに研究の真似事をしているとすると、それは教員、学生のどちらにとっても不幸なことです。

そこで筆者が日頃から心掛けていることは、学生に真理を追究することの意義を理解、共感してもらうことです。そこをクリアして初めて学生は、自分の頭で考え、進んで調査し手を動かすことができます。また、研究で学んだことや経験が、将来の仕事に必ず活かされるであろうことも伝えなければなりません。何を当たり前のことを、と思われるかもしれませんが、学生から信頼を得、学生を本気にさせることはそう簡単ではありません。臨床の先生方からは、学生が興味を抱くような臨床に関連付けた研究テーマを設定すればいい、とのお叱りを受けるかもしれません。実際、そんな時代になってきていることも自覚はしています。しかし、そこは追々というところで、バランスをとりながら現在手がけている基礎研究を続けさせていただければと思います。

以上、どちらかという教育論の話になってしまいましたが、これが今、筆者が置かれている現状とそれに対する思いです。学生の成長なくして自分の研究の進展はない、これを肝に銘じ、今までお世話になった方々、そして現在、筆者を支えてくださっている方々への感謝を忘れず、教育研究に精進する所存です。

ヒトiPS細胞由来神経細胞の創薬応用研究で レギュラトリサイエンスを体感

国立医薬品食品衛生研究所
薬理部第一室長（中枢神経薬理） 佐藤 薫



私は平成24年度、「新規ヒト由来神経細胞標本を用いた中枢神経系医薬の安全性評価系の構築」という研究課題でご支援いただきました。社会薬学・レギュラトリーサイエンス研究分野での採択でした。申請書を改めて読み返してみると、「ヒト由来神経細胞標本の実用を踏まえ、中枢神経系医薬安全性評価におけるin vitro実験系の実用性、予測性、実効性について詳細に検討する。また、これらのin vitro実験系において、使用標本をヒトiPS由来神経細胞標本等に置き換え、ヒト由来神経細胞標本の安全性予測性について検証する。」とあります。2007年（平成19年）に京都大学の山中教授がヒトiPS細胞作成の成功を報告されました。しかし当時、ヒトiPS細胞由来神経細胞について、新薬開発過程（特にヒトの安全性予測）での実用、つまりon dishでどこまで生体機能を再現できるのか、ということについてほとんど情報はなく、とにかく正確なデータや情報を発信しなければいけない、という思いが、このぼやとした研究計画に実は表現されています。お陰様で、現在までに劇的な技術進화가達成され、神経細胞特性の再現については、興奮性神経と抑制性神経から構成される神経回路を安定的に再現できるようになりました。痙攣誘発剤や、臨床で使用されている痙攣抑制剤の効果をon dishで再現することもわかり、現在私達は副作用ターゲットを新薬の痙攣誘発リスクに絞り込み、「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いたin vitro安全性薬理評価法開発に関する研究」というプロジェクトをiPSC Non-Clinical Experiments for Nervous System (iNCENS) Projectというチーム名のもと、取り組んでいます。このプロジェクトでは、微小電極アレイシステム（MEA）等の汎用可能技術を使って、新薬の痙攣誘発リスク予測評価系の確立、標準化を目指しています。製薬企業で構成されるヒトiPS細胞応用安全性コンソー

シアムCSAHiと共同研究を行い、PMDAのアドバイスを受けながら、国内協調を図るとともに、国際コンソーシアムがMEAを用いた安全性薬理評価系確立を目的として立ち上げた研究グループにも参画し、国際協調の地盤も固めました。

実は今、私はこの原稿を米国San Diego市で開催されたSociety of Neuroscience (SfN) の帰りの機中で書いています。今や、神経系iPS細胞研究の最先端では、疾患iPS細胞から、ゲノム編集でisogenicなコントロール細胞を作ったり、グリア細胞、血管内皮細胞などのヒトiPS由来分化細胞が登場したりしています。ヒトiPS細胞由来分化細胞が今後、どのような領域で利用・実用されていくのかを予想するためには、最先端研究の動向調査が欠かせません。一方、一ヶ月前、私はワシントンD.C.で開催されたSociety of Safety Pharmacology (SPS) という学会に参加していました。安全性薬理試験に関わるアカデミア、製薬企業、CRO、各国の規制機関（FDAなど）が一同に集まり、最新技術を共有しネットワーキングを図る学会です。サイエンスは勿論、ポリティカルなネゴシエーションの場でもあります。前述の国際コンソーシアムはMEAを用いたパイロットスタディを進めており、私達のグループもヒトiPS細胞由来神経細胞のデータを提供しています。SPS会期中にはこの国際コンソーシアムの対面会議が開催されました。日本の皆様に最大のリターンが得られるように議論を進めて行く必要があります。このように、最新の基礎研究データをふまえて社会還元を実現するという、レギュラトリサイエンスの神髄を「ヒトiPS細胞由来神経細胞の新薬開発過程への実用」というテーマで体感させていただいています。これからもレギュラトリサイエンスの大先輩方、多分野の先生方とお話させていただくことで、バランス感覚を鍛えていきたいと思っております。

「The 45th Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition」参加報告

神戸学院大学薬学部 助手 井上 雅己



2018年7月22日から7月24日までの3日間、ニューヨークにて開催された「The 45th Controlled Release Society (CRS) Annual Meeting & Exposition」に参加した。CRS Annual Meetingは、薬物放出制御であるコントロールドリリースをはじめ、ナノ粒子などの医薬品マテリアル、抗体・ペプチド・核酸などを用いた薬物送達に至るまで、Drug Delivery System (DDS) 研究の多岐に渡る領域について最新の研究成果が報告される国際学会である。本年はマンハッタンのNew York Hilton Midtownを会場として、プレナリーセッションや、企業の展示会と連動した技術フォーラムのほか、招待講演を含めた口頭発表が約100演題、ポスター発表が約700演題行われ、世界中から集まった研究者によって活発に議論された。

我々は、「Trimeric Structural Fusion Of An Antagonistic TNF-alpha Mutant Enhances Molecular Stability And Enables Facile Modification」のタイトルで、TNFR1選択的アンタゴニスティックTNF変異体タンパク質 (R1antTNF) の構造最適化に関するポスター発表を行った。R1antTNFは、我々の研究室で創製された腫瘍壊死因子 (TNF- α) のアミノ酸改変体で、TNF- α と1型TNF受容体 (TNFR1) の結合を競合的に阻害するTNFR1選択的アンタゴニストである。TNF- α は、TNFR1及び2型TNF受容体 (TNFR2) の2種類の受容体サブタイプを介して細胞内へシグナルを伝えており、それぞれが異なる生理作用を示す。特にTNFR1シグナルは免疫疾患の炎症病態形成への関与が知られているが、近年、TNFR2シグナルがこの病態を抑制する役割をもつ可能性が示され、両シグナルの制御に着目した治療戦略が有用であると考えられている。従って、TNFR2シグナルには影響せず、TNFR1シグナルだけを選択

的かつ強力に阻害するR1antTNFは、免疫難病の新たな治療薬の開発へつながると期待できる。

そこで本学会では、R1antTNFの生体内安定性の向上を目的として、3量体構造の一本鎖化及び高分子量ポリエチレングリコール修飾を図ったPEG-single-chain R1antTNF (PEG-scR1antTNF) の創製とその機能解析の試みについて報告した。PEG-scR1antTNFは、TNFR1結合選択性やTNF阻害活性などの分子特性を保持したまま、血中半減期が大きく延長したことに加え、3量体構造の一本鎖化によるN末端数の減少によりN末端特異的なPEG修飾の効率も改善しており、DDSの観点からR1antTNFの構造最適化として有益であることを示した。

ポスター発表では、奇数・偶数番号毎の通常の発表とは別に、POSTER PUBと称されたワインなどを飲みながら行う発表時間も設けられ、参加者同士の討論が非常に盛り上がっていた。我々の発表では、特に抗体医薬との違いや抗原性について質問を受けた。現在、免疫疾患治療の中心は抗体医薬であり、我々も抗体作製や機能解析の研究を行っているが、今回発表した独自のサイトカイン改変体のユニーク性も評価して頂けると大変うれしく思う。多様な分子フォーマットを臨機応変に活用し、タンパク質医薬の高機能化に役立てたい。

本学会を通じて、国内学会とは異なる雰囲気の中で多くの刺激を受けることができ、気持ちが引き締まった。この経験を忘れず、さらに研究を進展させていきたいと思う。

最後に、第38回 (平成29年度) 国際学術交流補助金として研究者の海外派遣補助金のご支援を賜り、本学会での研究発表の機会を頂きました公益財団法人 薬学研究奨励財団に厚く御礼申し上げます。

Digestive Disease Week 2018 (米国消化器病週間) 参加報告

富山大学和漢医薬学総合研究所 助教 林 周 作



2018年6月2～5日にアメリカ合衆国・ワシントンD.C.で開催されたDigestive Disease Week (DDW) 2018に、薬学研究奨励財団の支援を受けて参加したので報告する。DDWは、消化器病学分野におけるトップレベルの学会（DDW2018の参加者は14,000人で、演題数は5,400題）であり、本学会にて研究成果を発表することは、消化器病学研究に携わる研究者にとり、一つの目標である。今回、私は“Berberine Chloride, an Enhancer of IL-10 Production in Macrophages, Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice”という演題名で、消化器の難治性疾患である炎症性腸疾患に対する新規治療戦略に関する研究について、ポスター発表を行った。これまでに私は、腸管粘膜に存在する腸管マクロファージにおいて抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生を亢進することが、炎症性腸疾患に対する新規治療戦略として有用となる可能性を示してきた。そこで、腸管マクロファージのIL-10産生を亢進させる薬物のスクリーニングを行い、Berberine Chlorideが腸管マクロファージのIL-10産生を亢進することを見出し、炎症性腸疾患に対する有用な新規治療薬のシード化合物としてのBerberine Chlorideの可能性について報告した。本発表に対して、Berberine Chlorideが、腸管マクロファージのIL-10産生を亢進させるメカニズムや他の免疫細胞に及ぼす影響などについて質問があった。今後、どのようにBerberine Chlorideを炎症性腸疾患の治療に応用するかに関しても参加者と意見交換を行った。これまでの炎症性腸疾患に対する治療薬開発は、過剰な炎症を抑制し寛解を導くことをコンセプトとして進められてきた。しかし、寛解導入に成功しても維持することが出来ず再燃する症例も多い

ため、長期間の寛解維持を実現させる治療薬が求められている。腸管マクロファージはIL-10産生を介して腸管粘膜の恒常性維持に寄与すること、IL-10が炎症によって傷害された腸管粘膜の修復を促すことから、IL-10を単なる抗炎症薬としてではなく、長期の寛解維持の実現に応用することが、Berberine Chlorideなどの腸管マクロファージのIL-10産生を亢進させる薬物の有効活用になると考えていることを伝え、高い関心を持って貰えた。また、本演題はポスター発表中上位10%の演題である“Poster of Distinction”に選出された。

DDWでは消化器病学に関する最先端の研究報告がなされ、毎回刺激を受ける学会であるが、多くの臨床研究の報告もあり、炎症性腸疾患に対する新規治療薬開発に関する

最新情報を収集することが出来る。また、欧米では日本に比べ、患者検体を用いた研究が比較的容易であり、炎症性腸疾患患者の検体を用いた演題が多いのも特徴であった。今後、基礎研究でのコンセプトを患者検体において検証することの重要性を再確認し、炎症性腸疾患に対する新規治療薬の開発研究に貢献するべく、特色ある基礎研究の遂行への決意を強めた学会参加であった。

[編集後記]

まずはじめに、ご多忙にもかかわらず、執筆依頼をご承諾頂き、ご寄稿下さいました諸先生に厚く御礼申し上げます。

「特別寄稿」で廣部雅昭先生は、薬学の基礎的研究と応用的研究の両方を助成している本財団の特徴に関連して、両者の関係を先生独自の「ハンマー投げ理論」で解説、さらに近未来のAI活用を含めた研究の展開に言及された。大変示唆に富む貴重な一文をご寄稿頂き有難うございました。

「薬学への期待」は、約20年前に当財団から研究助成を受けられた浅野真司先生・伊藤邦彦先生・杉原多公通先生にお願いしました。図らずも三先生からは、6年制薬学部発足以来の教育・研究の難しさ・問題点が異口同音に語られました。

また、「薬学研究への道」は、5～10年前に研究助成を受けられた一番ヶ瀬智子先生・北垣伸治先生・佐藤 薫先生にお願いしました。以前から女性研究者のより大きな活躍を願っている私にとって嬉しいことに、今回は2名の女性研究者から原稿を頂きました。一番ヶ瀬先生は薬学研究者になった経緯とこれからも続ける覚悟を、北垣先生はご自身の薬学研究への想いを、また、佐藤先生はご自身の研究成果を土台とした国際的な活躍の状況を書いて下さいました。

さらに、海外派遣補助を受けられた若い研究者（井上雅巳氏、林 周作氏）は、それぞれの研究分野におけるハイレベルな国際学会に参加・発表して得た大きな刺激を今後の研究推進の糧とされることでしょう。

ご寄稿頂いた皆様の益々のご活躍を願っております。

(2018年11月、佐藤公道記)



(公財) 薬学研究奨励財団

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-12-15

日本薬学会長井記念館2F

TEL 03-3407-4047 FAX 03-3407-4162

E-mail yakusho@joy.ocn.ne.jp

URL <http://yakusho.org/>

発行人 寺尾 允 男

編集責任 佐藤 公道

印刷 ニッセイエブプロ(株)

無断転載を禁ずる