

《若手研究者紹介》



アクアポリンによって拓かれた 研究者までの道のり

今 理紗子* Risako Kon

星薬科大学 生命科学先端研究センター

1. はじめに

私は、薬学教育が6年制に移行してからの第一期生として星薬科大学に入学した。そもそも薬剤師を目指して勉学に勤しんでいたわけだが、長年のドラッグストアでのアルバイト経験や実務実習を通じて、自分が目指すものは「薬剤師」という職ではできないことに気が付き、一転、就職先を製薬企業へと方向転換した。他大学の薬学部ばかりではなく文系の学生とも触れ合うことができる就職活動は楽しかったし、なにより、自己・他己分析を介して自分自身について深く考えるととてもよい機会になった。そうして、就職活動は順調に進んでいき、私は第一志望の製薬企業から内定を勝ち得たのだった。そう、このときの私は「研究をやりたい」、「研究者になりたい」などと微塵も考えていなかったのである。

社会人生活に夢を馳せているのも束の間、大学6年生の向夏から卒業論文の発表に向けての準備が始まった。6年制カリキュラムの初年度であったことから、大学側も卒論については手探り状態。卒業試験や新方式の薬剤師国家試験を控えている身としては、「この時期に卒論なんてやってられるか!」というのが正直なところであったが、その思い以上に、卒論は私にとって大きな壁であったのだ。なぜなら、

就職活動の末にわかった自分の弱点ポイントは「物事を掘り下げて考える」、「見通しを立て、十分に検討する」、「アイデアを練る」であったので、とても自分で研究を進められる気がしなかったし、絶対に向いていないと思っていたためだ。それでもやらなければならないから、「やってみなければわからない」と無理やり自分を奮い立たせて、仕方なく取り掛かったのが私の研究活動の始まりだった。

2. アクアポリンと指導教員との出会い

私が卒論の所属教室・薬動学教室を選んだのは、当時の教授・杉山清先生（現 星薬科大学・副学長）が、自分の最も興味があったテーマを研究していたためだ。配属当初の大学4年生のとき、私を与えられた卒論テーマは、水チャネルアクアポリンに関するものであったのだが、実はこれは、自分が希望していた研究テーマではない。ただ、希望に沿ったテーマができない可能性があることは承知して研究室に入ったので、従順にそのテーマを受け入れた。テーマと同時に指導教員が決まり、五十嵐信智先生（現 星薬科大学 薬動学教室・講師）と出会ったのはこのときである。おそらく、杉山先生の研究室に配属されていなければ、このテーマにも巡り合っていないし、研究について真剣に考えることはなかっただろう。そう考えると、2人の先生とテーマに出会った大学4年生のときには既に、研究への道が拓かれていたのかもしれない。

アクアポリンとは、ヒトのあらゆる組織に分布している生体内水路であり、ヒトにおいては現在までに、アクアポリン0からアクアポリン12までの13

*平成28年3月星薬科大学大学院博士課程修了，博士（薬学）取得，4月より同大学生命科学先端研究センター特任助教に着任，現在に至る。平成30年度公益財団法人ロッセ財団「ロッセ重光学術賞」受賞。研究テーマ：アクアポリン，医療薬学，薬物動態学，趣味：食べること。連絡先：〒142-8501 東京都品川区荏原2-4-41 E-mail: r-kon@hoshi.ac.jp

アクアポリン (AQP)
 水を選択的に通す膜タンパク質。1秒間に60億個の水分子を透過させる。

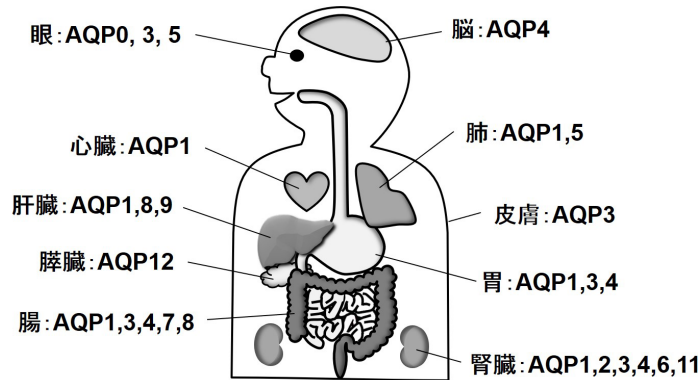


図1 ヒトにおけるアクアポリンの発現分布
 ヒトにおいてはアクアポリン0～12までの13種類が様々な臓器に発現している。

種類が同定されている(図1)。これまでにアクアポリン2の低下が腎性尿崩症の原因となること、アクアポリン4の増加が脳浮腫の原因となることなどが明らかとなっており、アクアポリンは種々の疾病の予防や治療の有用なターゲット分子である可能性が示唆されている。しかしながら、生体内で水の移動が2番目に多い腸管におけるアクアポリンの役割についてはほとんどわかっていなかった。私の卒論は、大腸に焦点を絞り、アクアポリンの機能を調べることだった。まず、13種類あるアクアポリンのサブタイプのうち、どのアクアポリンが大腸に多く発現しているかを解析した。その結果、腸管内容物に直接に接触する粘膜上皮細胞にアクアポリン3が多く発現していることがわかった。また、大腸の水の移動を劇的に変化させる薬物として大腸刺激性の緩下薬ピサコジルをラットに投与したところ、下痢の発症とともに大腸アクアポリン3の発現量が低下することがわかった¹⁾。さらに、アクアポリン3阻害薬である塩化水銀および硫酸銅を用いた実験から、腸管内浸透圧が変動しない条件下で大腸のアクアポリン3が阻害されると、下痢が発症することがわかった²⁾。加えて、アクアポリン3の発現低下は、ピサコジルが粘膜上皮細胞に直接作用した可能性は低いことも明らかにした。これらは、修士の先輩が立案した実験計画をもとに、私は解析を行ったのみであった。なんせ、「物事を掘り下げて考える」のは苦手であったから、考えることは先輩に任せて、私はただ実験

を楽しんでいただけに過ぎなかった。ただ、私は実験を始めたときから、「どうしてこの試薬を使うのだろう」とか、「どうしてこの作業が必要なんだろう」とか、実験に対して素朴な疑問を抱くことが多く、よく先輩を質問攻めにしていた。これに対して、先輩はいつも「え？なんでだろうね、調べておいて～」と返答するから仕方なく自分で調べていたのだが、いまとなっては、何事にも疑問をもつこと、それを解決しようとするのが現在の研究に生きているのは言うまでもない。その後、先輩の卒業とともに私はデータを引き継ぎ、自分自身の力で研究を進めていくことになる。これまでの先輩の指導のおかげで実験はある程度できるようになっていたものの、なにしろ「アイデアを練る」、「見通しを立て、十分に検討する」ということは苦手であったので、研究なんてできるわけがない。ここから、根気よく私を指導してくれたのは五十嵐先生だった。いままで共に実験をしていた先輩はどちらかといえば放任主義だったのだが、五十嵐先生は真逆で、足りない部分を事細かに指摘してくれたし、論理的思考ができるように誘導してくれた。英語が苦手だった私は、実験を行うために必要な情報や結果について考察するための十分な情報を英語の論文から収集するだけで相当時間がかかっていたから、この指導がなければ実験結果を出すことができずに早々にギブアップしていただろう。そうして私は、ピサコジルによるアクアポリン3の発現低下は、マクロファージから

分泌されたプロスタグランジン E₂ によって生じることを発見した¹⁾。これらの活動から、私は、ただ教科書や参考書を覚えるだけの勉強では得られない未知のものを追い求める楽しさを、研究に見出したのである。ただ、大学院への進学は本当に悩んだ。そのとき内定をもらっていた製薬企業へは、明確な目標があって就職を決めたし、私立の薬学部で6年通った後に大学院に4年間通うことについての財政面での不安もあった。しかし、私を突き動かしたのは、「まだやりきっていない、いまやらなかったら後悔する」という強い意志と、ただ単純な好奇心で、内定式の3日前に大学院への進学を決めたのだった。

3. 博士課程での研究

博士課程での研究テーマはモルヒネを研究材料として、大腸アクアポリンの機能解析を引き続き行うことであった³⁾。博士課程では、杉山先生とのセミナーの時間も増え、自身の研究についてより深く考える時間が多くなった。そのため、私の3つの弱点のうちの2つ「物事を掘り下げて考える」、「見通しを立て、十分に検討する」に関しては、これらの活動で少しは改善されたものと考えている。同時に私が修得したものは、魅力のある研究発表の方法であった。2人の先生がよく言っていたのは「研究内容を伝えるためには、そもそもヒトに聞いてもらえるような魅力的な発表ができなければダメだ」。私は、セミナーだけでなく学会発表を積極的に行うことで、このスキルを磨いた。研究独特の言い回しや、自分の日本語の不自由さに四苦八苦しながら、一步一步努力した結果、学会発表で優秀発表賞をとれるようになるまで成長した。これは本当に、先生方のご指導の賜物である。

私の研究活動の転機は、博士課程2年生のときに田中隆治先生(現 星薬科大学・学長)が懇意にされている金沢大学医学部太田嗣人先生(現 旭川医科大学内科学講座・教授)のもとに研修に行かせていただいたことである。太田先生は臨床医であるので日頃は診療に、そうでないときは絶えず出入りする製薬企業や先生方との打ち合わせ、学会での講演、臨床試験や研究、論文の執筆など多忙の極みであった。私は、医師に過労死予備軍が多いという実態を見た気がしたが、太田先生はいたって元気で活発な御人であった。そのなかで、度々セミナーの時間を

作ってくれていたのだが、研究における太田先生の判断力や論理的思考の圧倒的なスピード、アイデアの豊富さには衝撃を受けた。また、研究員それぞれが独自の研究を展開できるような自由で開けた環境と研究機器の充実、これらに加えて個々の研究能力の高さを目の当たりにした。ここでの研究活動は想像以上に刺激的で、自分が見ていた世界はなんて小さかったのだろう、なんて狭い殻のなかにとじこもっていたのだろうと痛感した。そうした経験が一層私を研究の世界へと引き込み、私は自分が納得できるまでとことん研究をやってみようと思うようになったのだった。

4. 現在の職と研究

右往左往しながらも2016年3月、無事に学位を取得し、同年4月から、現職；星薬科大学生命科学先導研究センターの特任助教に着任した。大学院に進学する際、杉山先生と五十嵐先生からの「大学院を卒業した後の就職先はどうするんだ」との問いに、「企業や研究所の研究者になります」と啾嗟に答えたのだが、本当のところは研究者になろうなどは微塵も考えていなかった。それは、そもそも研究に向いていないと思っていたからと同時に、学部生時代の就職予定先の企業でやりたかった活動に心残りがあったためだ。それが一転、アカデミアに残ろうと決意したのだが、その理由は3点あった。まず1つは、純粹に、自分自身が研究を納得できるまでやってみたいという好奇心。この研究についての思いは、金沢大学での研修で受けた影響が大きく、上述した通りである。2つ目に、製薬企業における活動には一定の殻(制限)があること。すなわち、自社製品や企業の所有しているシーズに関する活動に限られてしまうことから、製薬企業では一定の範囲以上の活動ができないのではないかと考えた。そして3つ目は、大学の教員を目指してみようと思ったことである。

大学院の4年間の生活を経て、研究はもちろんのこと、人間関係や教育など様々なことを学ぶことができた。なかでも、ただ教科書や参考書を覚えるだけの勉強では得られない未知のものを追い求める楽しさ、ものの考え方や発表スキルなど、研究で培える能力は、人間を一回りも二回りも成長させるものであると感じたのだ。そのため、自分自身が体験し

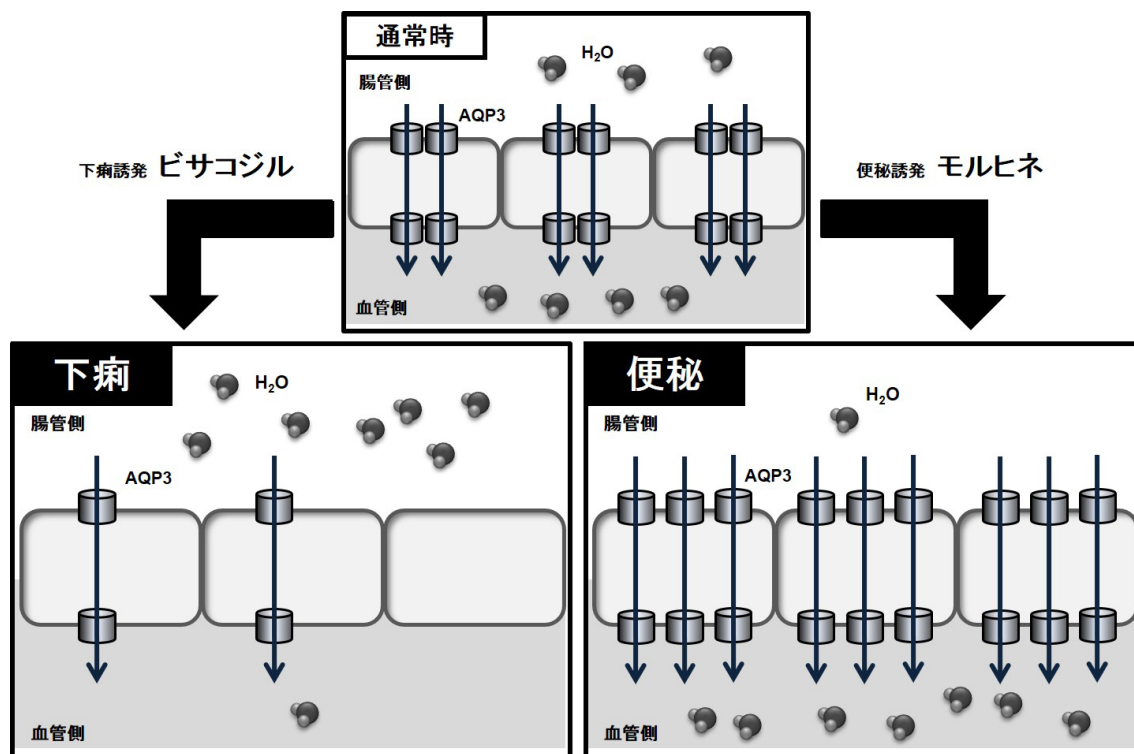


図2 大腸におけるアクアポリンの役割および下痢・便秘の関係

大腸粘膜上皮細胞にはアクアポリン (AQP) 3 が多く存在している。生理的条件下の大腸において、水は浸透圧の低い腸管側から浸透圧の高い血管側へ吸収方向に移動する。AQP3 が減少すると下痢が生じ、増加すると便秘が発症する。

た研究の魅力が次世代に伝えらるとともに、次世代の研究者を育成したいと考えたようになった。加えて、私が大学院時代に切望してやまなかったのは、身近に女性教員がいることだった。大学の教員構成は8割が男性であるため、必然的に男性教員と活動を共にすることが多い。また、研究者や教員を目指す学生の割合もやはり男性が多かったので、大学院生のときには「女性教員がいると心強いな」とよく思ったものであった。これらの点から、私は現職を選択するに至った。現職は、大学の職員になるべく事務作業や教育について学ぶための準備期間として大変役立っており、今後、テニユア職に就けるよう一層努力していく所存である。

最後に、ここまで何も触れてはいなかったが、薬動学教室は薬物動態の研究室であるため、それに関するテーマで研究をしているはずである。それなのになぜアクアポリンの研究をやっていたかという、「水の動きは、薬の動きを変える」という杉山先生の発想があつてのことだ。実際に、水の移動が最も多い腎臓に関しては、アクアポリンが低下すると尿量が増加し、これに伴い、腎排泄型薬物の血中濃

度-時間曲線下面積 (AUC) が低下することを明らかにした⁴⁾。そこで、水の移動が2番目に多い腸管においても同様のことが起きているのではないかと考えたのだが、ここで難点だったのが、腸管アクアポリンの生理的意義やその発現制御機構についてはほとんどわかっていなかったのである。私は、現在までの様々な研究を通じて、大腸アクアポリンの機能や生理的意義の一端を見出しつつある(図2)。大腸において、高親油性の薬物は小腸と同程度吸収されることが報告されている⁵⁾。また、大腸は腸肝循環する薬物の吸収にも関与している。さらに、肝初回通過効果を一部回避できる坐剤の薬物吸収、局所滞留性や徐放性においても、大腸での水分量は無視できない。現在、私は、大腸における水の移動と薬物動態に関する研究準備を着々と進めているところである。

5. おわりに

本稿の執筆を依頼されたときには、正直、「私に何が書けるのか、何を伝えることができるのか」と散々悩んだ。それは、研究経験が浅いばかりではなく、

そもそも高い志をもって研究者を目指したわけではない自分が、研究の何を語るができるのかと思ったからでもある。上述のように、私が研究を目指すまでの道のりは決して真直ぐではなかったけれども、結果、これほど夢中になれることを見つけことができ、それを生業としていることは大変な喜びである。現在、多くの学生は、「誰かがそうしているから」とか、「いままでこうしているから」とか、常識や当たり前のことを純粋に捉えすぎている気がする。蓋を開けてみれば、常識なんて大概は曖昧なものだ。本稿を手にとってくれた後輩や若い世代が「こんなヤツでも研究をしているんだ」、「向いていないかもしれないけどやってみよう」と、自分の見えない殻を破り、独自の道を開拓できる人間になることを願うばかりである。

引用文献

- 1) N. Ikarashi, K. Baba, T. Ushiki, R. Kon, A. Mimura, T. Toda, M. Ishii, W. Ochiai, K. Sugiyama, The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE₂ secretion from macrophages, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **301**, G887–G895 (2011).
- 2) N. Ikarashi, R. Kon, T. Iizasa, N. Suzuki, R. Hiruma, K. Suenaga, T. Toda, M. Ishii, M. Hoshino, W. Ochiai, K. Sugiyama, Inhibition of aquaporin-3 water channel in the colon induces diarrhea, *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 957–962 (2012).
- 3) R. Kon, N. Ikarashi, A. Hayakawa, Y. Haga, A. Fueki, Y. Kusunoki, M. Tajima, W. Ochiai, Y. Machida, K. Sugiyama, Morphine-induced constipation develops with increased aquaporin-3 expression in the colon via increased serotonin secretion, *Toxicol. Sci.*, **145**, 337–347 (2015).
- 4) N. Ikarashi, M. Kagami, Y. Kobayashi, M. Ishii, T. Toda, W. Ochiai, K. Sugiyama, Changes in the pharmacokinetics of digoxin in polyuria in streptozotocin-induced diabetic mice and lithium carbonate-treated mice, *Xenobiotica*, **41**, 486–493 (2011).
- 5) T. Kimura, K. Sudo, Y. Kanzaki, K. Miki, Y. Takeichi, Y. Kurosaki, T. Nakayama, Drug absorption from large intestine: physicochemical factors governing drug absorption, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 327–333 (1994).