薬 剤 学, **81** (2), 154–158 (2021)

≪若手研究者紹介≫

製剤学研究を通した出会いと研究者としての道のり

照喜名 孝之* Takayuki Terukina
静岡県立大学 薬学部 創剤科学分野

1. はじめに

今回，このような執筆の機会を頂いたので，これまでの研究生活を振り返るとともに，筆者がこれまでに携わってきた製剤研究のみならず，出会った方々とのエピソードに関して簡単に紹介させていただきたい．筆者は，薬学教育が6年制移行してからの第1期生として名古屋市立大学に入学した．薬剤師免許取得のための講義を淡々と受けていたが，当時はさほど将来のことについては考えておらず，このまま薬学の道を進むか，他の道へいくか悩んでいた．そんな中，筆者が4年生の時に東京薬科大学から尾関哲也教授が名古屋市立大学に栄転して来られた．配属前の研究室紹介の時に，新たに薬物送達学研究室を立ち上げられるということ，ドラッグデリバリーシステム（DDS）の面白さについて述べられており，当時の自分の中では非常に夢中になれるものを見つけた気がして，初めて大学生活が楽しいと感じたのを今でも覚えている．

2. 学部生時代

ただし，研究室配属直前の時まで研究棟が建設中であったため，尾関教授としっかりお話しできた場所は，出来上がって間もない新しい研究棟の，まだ研究器具も何もない部屋であった．研究内容は尾関教授に決めていただいたが，先輩がいなかったため，研究の仕方は分からず，誰も教えていただける人がいなかった．そこで，東京薬科大学に行って研究方法を見てこいと言われ，不安を感じながらもワクワクしながら八王子に向かった．そこでは，尾関教授から話では聞いていたが，岡田弘晃元教授に初めて出会い，言葉に表せない威風堂々たる風格を感じたのを覚えている．岡田先生にはこんな何もわからない小童に対して指導学生を通じてポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）マイクロ粒子の技術を丁寧に教えていただき，今でもその時の技術を利用させていただいていることからも，感謝感謝で一杯である．また余談ではあるが，その時に金沢貴憲助手（現：静岡県立大学准教授）が自分の上司となることは夢にも思わなかったが，初めてお話しさせていただき，お世話していただいた．この出会いから学会では毎回のようにご挨拶させていただき，今では同じ部屋で研究することになり，ご縁を強く感じている．今でも強烈に記憶に残っている出会いと経験をして名古屋に戻ってからは，一段と尾関研究室の一員として，責任を持って研究室を盛り上げていきたいという気持ちが強くなった．そこから紆余曲折を経て，田上辰秋講師が着任されて研究室運営がしっかりとしてきた頃から，徐々に新たな知見を得る期待感や，研究成果を得る達成感を感じるようになっていた．

3. 大学院生時代

深くは考えていなかったが，配属して間もない頃に尾関教授に大学院進学について述べたところ，「大学院進学したらドイツの Evonik（Industries）にイ

*2012年3月名古屋市立大学薬学部薬学科卒業，2016年3月同大学大学院薬学研究科修了，博士（薬学）取得（指導教官：尾関哲也教授）．受賞歴：第25回 DDS カンファランス Postdoctral Presentation Award 2016．モットー：先憂後楽．好きな言葉：滔滴．趣味：サッカー観戦，競馬．連絡先：〒422–8526 静岡県静岡市駿河区谷田52–1 E-mail: t_terukina@u-shizuoka-ken.ac.jp

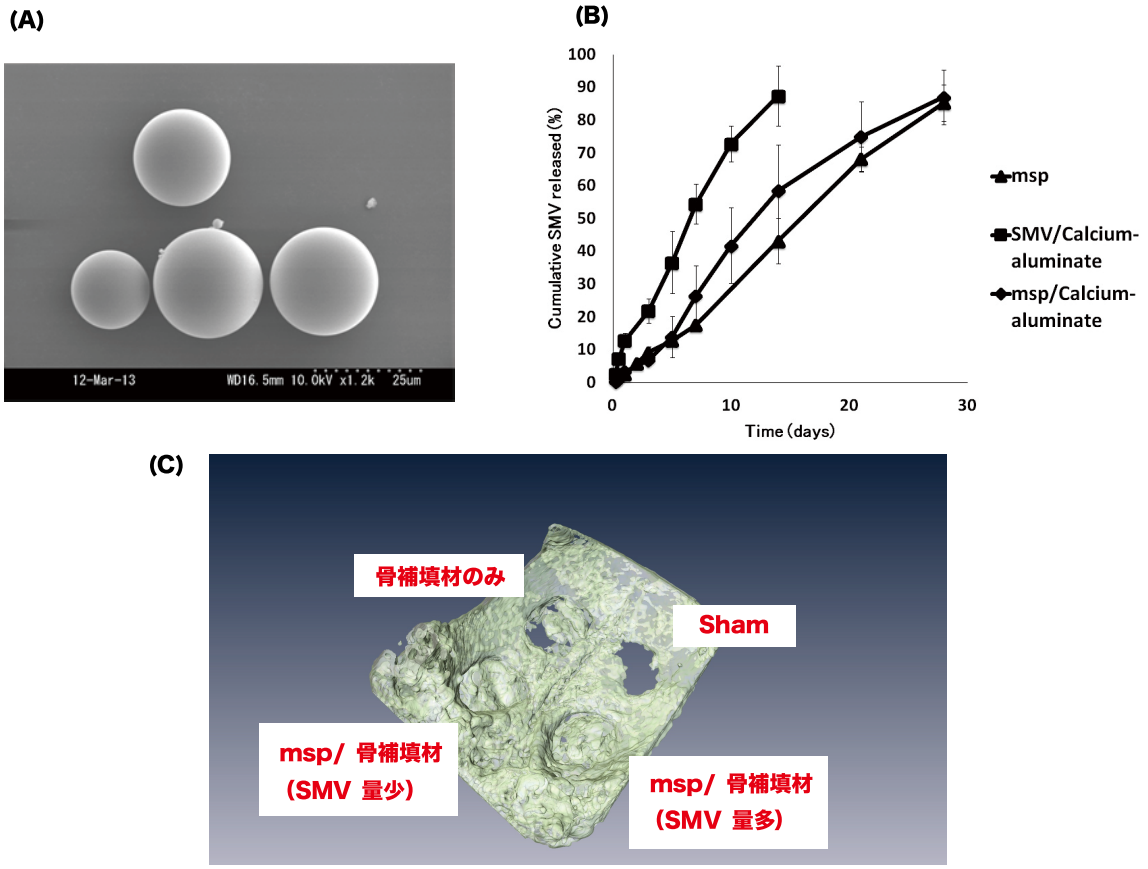

図 1　シンバスタチン（SMV）含有 PLGA マイクロ粒子（msp)/骨補填材からの薬物持続放出が骨再生に与える影響

ンターンで行くと良いよ」と仰っていただき，推薦をいただいて，そこから幸運にも半年間ドイツに行くことも決まって，さらに研究のモチベーションが上がっていた．ドイツでは主に Eudragit® を用いた粒子設計について，チームリーダーの Jessica Albers のもとで勉強させていただいた．ドイツでは，要所要所で，三井さん（現：シミック CMO（株））や森田さん（現：ケリージャパン（株)），藤野さんにお世話になったため，さほどホームシックになることはなかった．日本に帰ってきてからは，学部時代より徳島大学歯学部の内藤禎人助教との共同研究テーマである「歯周組織再生治療に有用な薬物含有 PLGA マイクロ粒子の薬物放出特性が骨再生誘導能に与える影響」について研究を進めた．

4. 薬物含有 PLGA マイクロ粒子/骨補填材の複合体の開発と溶出挙動が骨形成に与える影響

歯を失うと，QOL は大きく低下するだけでなく，食べたいものを食べられなくなるため，生死に関わる．もう一度食事を楽しみ，日々の生活を取り戻すための治療法として，歯科インプラント治療がある．しかし，顎骨に主にチタンやジルコニア製のスクリュータイプのインプラント体を埋入する時に，歯周病を主原因として土台となる歯茎部分の骨が溶解し骨量が低下している場合，失敗する確率が非常に高い．そこで，この骨量を取り戻すため，患部のみならず口腔内全体で炎症を抑制し，歯周病となる要因を取り除いた後，埋入部にリン酸カルシウムを主成分とする骨補填剤を注入する Guided Bone Regeneration (GBR) 法を行う．日本ではほぼリン酸カルシウム系骨補填材が認可されており，生体中の骨成分に置換できるため，生体吸収性が高く患部の骨と馴染みやすいということで用いられている一方，機械的強度が弱いという欠点がある．当時，共同研究者である内藤助教は歯科領域のメッカと言われるスウェーデンに留学しており，筆者も同じタイミング

でドイツにいたことから（密にコミュニケーションをとっていたのを記憶している），欧州の標準治療を目の当たりにし，インプラント体との合着保持力が優れ，強度の高い，自己硬化性アルミン酸カルシウム系骨補填材に着目した．さらに骨量回復を長期にわたり促す目的で，骨形成促進効果のある薬物を含有したPLGAマイクロ粒子を骨補填材中に装填し，歯周組織の再生促進を期待して，その効果を評価した．まず，2000年ごろに骨芽細胞を活性化し骨形成効果があると報告のあったシンバスタチンに目をつけ，この薬物が分散・封入されたPLGAマイクロ粒子を調製した．擬似体液（Simulated Body Fluid; SBF）中での溶出結果から，約1カ月にわたり徐放可能である結果を得た．これを自己硬化するアルミン酸カルシウム中に均質に添加し（余談ではあるが，アルミン酸カルシウムの製品は非常に高価で試料数に限りがあった中，硬化時間が短く，短時間で均質に混和するのは非常に難しかった），同様に溶出試験を行った．詳細は現在でも解明されていないが，アルミン酸カルシウムは水和反応を経て水酸化カルシウムを生成しながら微細な構造を形成し自己硬化すると考えられている．SBF中では水酸化カルシウムが溶け出すため，3日ほどで崩壊し，PLGAマイクロ粒子の溶出メカニズムが支配的となり，同様の徐放性を示した．そしてシンバスタチン含有PLGAマイクロ粒子とアルミン酸カルシウム骨補填材が一体となったこの「骨補填剤」をウサギの頭蓋冠に円柱型の欠損部を作製し，動物実験を行った結果，シンバスタチンを徐放しなかったグループよりも骨補填剤グループの方が，有意に骨形成促進効果があったことから，強力な治療効果があることが示唆された．

骨形成薬物であるシンバスタチンの徐放効果をさらに探究するため，PLGA粒子のサイズの違いが骨形成効果に及ぼす影響についても調べたところ，やはり徐放した場合，有意に骨形成を促進していたことから，薬物徐放による骨芽細胞への作用の持続は骨の修復力を高め，骨再生に有利な環境を作り出している可能性が示唆された．大学院時代はどうしたら良いのか全くわからない状況で，多くの壁にぶつかりながらも泥臭く研究を進め，無我夢中で研究してきたが，今ではこの研究とともに成長してきたと心の底から思える筆者の基礎を作り出してくれた研究である．

5. 3Dプリンター用フィラメント材料の開発を通したレオロジーとの出会い

無事大学院を修了し博士号を取得した後，2016年からは武蔵野大学の大塚誠教授のもとでポスドクをすることになった．ポスドク時代は思い出したくないほど辛い日々であったが，研究を進め大塚教授の計らいもありそのまま助教として採用された．大塚教授は骨再生ハイドロキシアパタイト製剤技術の薬学における第一人者であり，アドバイスをいただきながら博士時代からの骨再生研究をスムーズに進めることができたことは大変感謝している．そして，この時期ぐらいから，周辺で3Dプリンターを用いた製剤が世に出てきて，医療業界でも3Dプリンターを用いた医療器具の開発がホットトピックになり，筆者もこの3Dプリンターを用いた製剤設計ができないかと思案する日々が続いた．3Dプリンターには様々な方式のものがあるが，多くは高価で容易には買えず，研究室に熱溶融積層（Fused Deposition Model; FDM）方式のものが導入されたため，これを使って様々な材料を用いてフィラメント状の材料開発に取り組んだものの，どれもうまくいく気配がなかった．そんな中，今でも関係が続いているが，Thermo Fisher Scientific社の酒井さんや小坂さんのもとへデモをしに行くことになった．そこでは，レオメーターを用いて材料のガラス転移点や融点を検討することができ，レオロジー結果から熱溶融押し出し装置（エクストルーダー）のパラメーターを設定し，均質なフィラメント材料を調製できることを学んだ．この時から，薄らとレオロジーの重要性に気づき始め，エクストルーダーからの押し出しを考慮する時には，示差走査熱量計の熱分析データのみならず，レオメーターによる動的粘弾性測定により，ポリマー物性の数値化の必要性を痛烈に感じ，物性値を定量的に把握するようになった．こうして，様々なポリマーを用いてFDM方式3Dプリンター用フィラメントを調製し，3Dプリンターにより錠剤や坐剤を作製し，2018年のAAPSで発表をしている時に，筆者の人生を変える出会いがあった．それが現研究室を主宰している近藤啓教授との出会いである．いつものようにAAPSで尾関教授と会場でお会いした時に近藤教授が同席されており，母校の先輩であることを伝えられた時には，勝手な

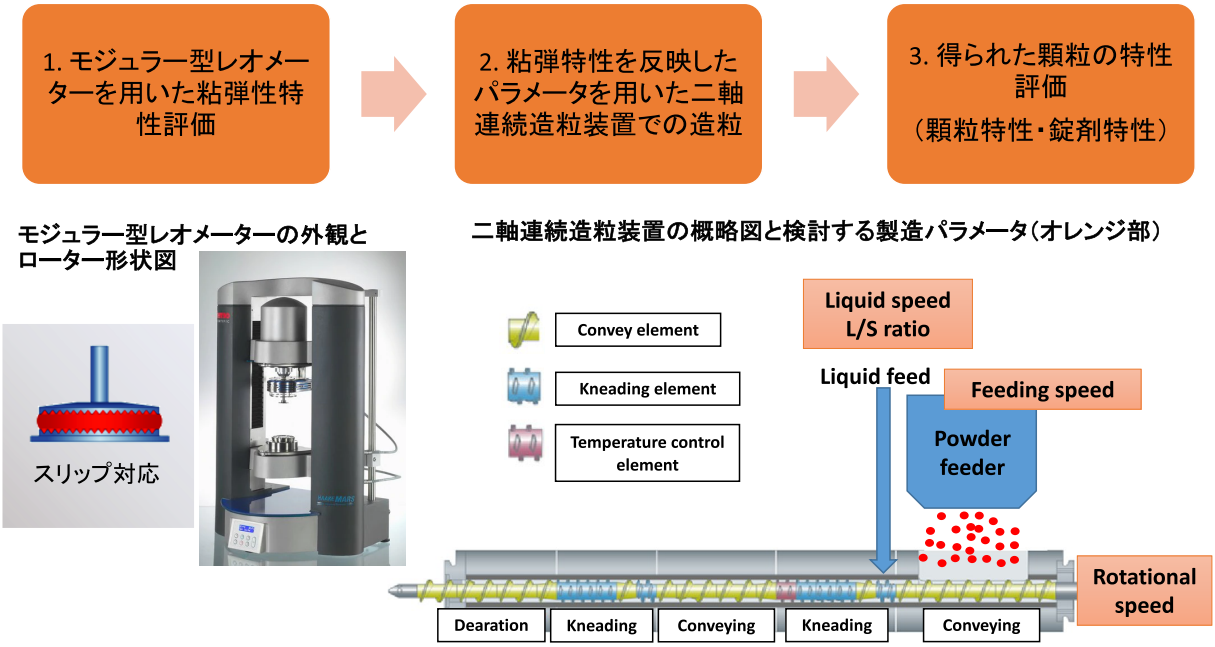

図２　モジュラー型レオメーターによる二軸造粒装置製造パラメーターの定量的予測

がら非常に親近感を感じた．今思えば，まさか自分の上司になる方と思いもしなかったので，多分の無礼があったとは思うが，バーやレストランで一緒にお酒を飲みながらこれまでの研究内容や，理想とする研究者像について話させていただき，心の中ではこれからの学会でお会いした時には必ずご挨拶させていただこうと思っていた．その出会いから半年経った時に，近藤教授より「スタッフがこの夏退任するので，静岡県立大学に来て一緒に研究しませんか？ 」という非常にありがたいお誘いをいただくこととなり，この時は人生で最も幸せな瞬間の一つだったことは間違いない．こうして，急ではあったが2019 年 10 月より，静岡県立大学薬学部の助教として着任し，新たな研究生活を始めた．

6. レオロジーによる材料物性の数値化と製剤開発への応用

着任直後は研究室の大掃除から始まった（つい最近まで研究室のセットアップに勤しんでいた）．そんな中，本当に偶然だったが Thermo Fisher Scientific 社の小坂さんから前任宛てに電話があった．この時小坂さんは覚えてくださってはいなかったが，上司の酒井さんと静岡県立大学に来ていただくという話になった．話は前職の時に伺わせていただいたことを酒井さんは覚えてくださっていたことから始まり，モジュラー型レオメーターやエクストルーダーをもし購入するのであればという流れでお二人と打ち合わせをさせていただいた．この時，筆者自身の研究費はゼロなので決断するも何もできなかったにもかかわらず，レオメーター欲しさに必死に話を聞いてこれからの研究を「妄想」していた．その後，近藤教授と新たに研究テーマについて話し合っている時に,「レオメーターを買おう」という耳を疑うようなお言葉をいただき，紆余曲折を経て，近藤教授の研究費で購入していただいた．今では粉体やテープ剤の膏体，イオン液体の動的粘弾性の測定で毎日のように稼働している．材料物性の定量化を行い，従来とは異なる独自の視点からの製剤開発提案を行うため，近い将来，これらの内容で論文投稿や学会発表で皆さんの目にふれることができるよう研鑽に励みたい．

7. お　わ　り　に

まだ博士号をとって 4 年ほどではあるが，今振り返ると多くの方々との出会いにより，現在があることを痛感させられる．不思議な偶然の出会いだが必然の出会いとも思え，感謝の心で一杯である．まだまだ駆け出しの身であり，研究内容はさほど深くな

いが，3D プリンターを用いた製剤設計研究でレオロジーと出会い，現在は固形・半固形製剤でも頭の片隅で常に柔らかさや硬さといったレオロジー研究に取り組めるようになった．改めて静岡県立大学にお誘いいただき，高価なモジュラー型レオメーターを導入し，自由に研究させていただいている近藤教授には感謝を申し上げたい．現在はこのレオメーターを用いてデータを量産している．データ解析には多大な時間と労力を使うが，どんなデータが出てくるか毎回ワクワク感を持って解析を行っており，充実した毎日を送っている．従来の製剤開発にはあまりなかったレオロジーの視点を通して，定量的な製剤設計とそのエビデンスを発表できるよう，努力を続けていきたい．最後にはなるが，壁にぶち当たった時に愛情を持って接していただいた，尾関教授をはじめとして，物理薬剤学の基本をご教授いただいた大塚教授，現在お世話になっている金沢准教授，これまで支えていただいた各社の恩人の方々に感謝申し上げる．

引　用　文　献

1) Y. Naito, T. Terukina, S. Galli, Y. Kozai, S. Vandeweghe, T. Tagami, T. Ozeki, R. Jimbo, The effect of simvastatin-loaded polymeric microspheres in a critical size bone defect in the rabbit calvaria, *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)*, **461**(1), 157–162 (2014).
2) T. Terukina, Y. Naito, T. Tagami, Y. Morikawa, Y. Henmi, W. Prananingrum, T. Ichikawa, T. Ozeki, The effect of the release behavior of simvastatin from different PLGA particles on bone regeneration *in vitro* and *in vivo*: Comparison of simvastatin-loaded PLGA microspheres and nanospheres, *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, **33**, 136–142 (2016).
3) 照喜名孝之, 服部祐介, 大塚　誠, No. 1927 “生体吸収性材料の開発と安全性評価”, 技術情報協会, 東京, 2017, pp. 102–107.
4) 照喜名孝之, 服部祐介, 大塚　誠, 3D プリンターによる製剤技術の将来, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **50**(4), 192–198 (2019).