

《若手研究者紹介》



中枢疾患治療を目指した鼻腔内投与型 DDS 製剤の開発

田 中 晶 子* Akiko Tanaka

神戸薬科大学 製剤学研究室

1. はじめに

筆者が薬学部に入學してから約 15 年経ったが、筆者が薬学部を志望するようになったことには、母が少なからず影響している。すなわち、肝炎を患っていた母が peginterferon alfa-2b (PEG-IFN) の治療を受け劇的な効果を示したのを目の当たりにしたのが薬学部志望のきっかけだった。その頃、医師として働いていた兄の影響もあり、漠然と医療系を目指していた筆者だったが、多くの患者を救うことができる薬そのものの必要性を強く感じ、薬学部へと進路を決定したのだった。そして、多くの先生方、先輩、後輩達との出会いに恵まれ、今の筆者がいる。

2. 現在 (いま) の筆者の礎

学部生としての 4 年間は勉強漬けだった、とはけっして言えず、3 年後期までは、部活などに夢中になって過ごし、また、3 年後期からは研究室を中心に学生時代を過ごした。研究室の配属にあたっては、IFN では治らなかった母の病気を完治させた PEG-IFN に感銘を受けた筆者は Drug Delivery System の研究をしたかったこと、また、研究室に在籍され

ていた部活などの先輩方が楽しそうに過ごしていたことから、迷わず山本昌教授が主宰する薬剤学分野を第 1 希望にした。毎年人気の高い薬剤学分野に無事に入れたときはとても嬉しかったことを今でも覚えている。この時の面接で、山本昌教授、勝見英正助教 (現・准教授) と初めて出会った。そして、研究室に配属された後、その後長い時間を共に過ごすこととなる。就実大学から異動されてきた坂根稔康准教授 (現・神戸薬科大学製剤学研究室教授) と出会った。

修士課程に進学し、坂根先生のご指導のもと、本格的に実験を行うこととなった。今振り返れば、修士課程に入った当時は、知識が浅く、実験技術もまだおぼつかない筆者に坂根先生は手を焼きっぱなしだったのではないかと思う。ただ筆者はおそらく他の学生よりも好奇心だけは旺盛で、坂根先生の「理論も大事だけど、とりあえずしてみる、手を動かす」という方針は筆者にとってもフィットし、さらに「実験することだけが研究じゃない、結果について考えることが研究」という先生の優しくも厳しい導きについていくと、2 年後には研究に夢中になっている筆者がいた。この修士課程の 2 年間で、そのあとの博士課程、そしてアカデミアの道に進む基礎となり、直接ご指導いただいた坂根先生はもちろん、山本先生、勝見先生と出会っていなければ、今の筆者はいないのではないかと思うと、人との出会いは本当に人生を大きく変えてしまうのだと思う。どんなに忙しくても学生との時間を一番大切にしてくださる山本先生、直接ご指導いただき一から研究というものを教えていただいた坂根先生はもちろん、研究に真摯に向き合い、その研究の楽しさを学生に伝えてい

* 京都薬科大学薬学部を卒業後、博士前期課程を修了。企業に勤務し、留学後、2015 年に同大学博士後期課程に進学。2018 年博士 (薬科学) を取得。2016 年 4 月より日本学術振興会特別研究員 (DC2)、2018 年 4 月より神戸薬科大学製剤学研究室の特任助教、2020 年 4 月より助教に就任し、現在に至る。受賞歴：日本薬学会近畿支部・奨励賞、日本薬学会・優秀発表者賞、日本薬剤学会・最優秀発表者賞ほか、日々の楽しみ：(現在自粛中) 研究室の月末恒例飲み会、バレーボール。
連絡先：〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4-19-1
E-mail: a-tanaka@kobepharmaceutical-u.ac.jp



図1 大所帯で育った筆者の学生時代（京都薬科大学薬剤学分野）

く勝見先生，3者3様の研究と教育への姿勢を尊敬するとともに，その姿勢はアカデミアで働く今の筆者の目標でありベースとなっている。

また，薬剤学分野は研究に力を入れていると同時に，研究室旅行やテニス大会など行事・イベントごとにも熱心であり，何事にも一生懸命に取り組むことを研究室のモットーとして掲げている。3年生から研究室配属され1学年約25人の薬剤学分野は総勢約100人のマンモス研究室で（図1），学部，修士，博士課程と長い間，研究室に在籍させていただき，その間に会った同期はもちろん，先輩，後輩達と，一緒に徹夜で実験をしたり遊んだりして充実した研究生活を送れたこと，国内の学会だけでなく国際学会などに参加させていただいたことなどの研究室で体験してきたすべてが，筆者の糧となっている。また，先輩，同期や後輩は，多種多様なフィールドで活躍されており，自分ももっと頑張らなければと思わせてくれる，長い時間を共に過ごした同志であり，筆者にとって大切な存在となっている。

3. 中枢疾患治療を目的とした鼻腔内投与による薬物の脳内送達

坂根教授は，何十年と「鼻腔内投与」に関する研究を精力的に推進されており，筆者もこの「鼻腔内投与」の可能性に魅了された一人である。修士課程，さらに博士課程から現在に至るまで，「製剤添加物による薬物の経鼻吸収の精密制御」「鼻腔内投与による脳への効率的薬物送達法の開発」などの鼻腔内投与後の体内動態制御に関する研究について推進してきた。ここでは鼻腔内投与による脳への薬物送達につ

いて少し紹介させていただく。

本邦における鼻腔内投与製剤は，1950年代に上市された局所作用型製剤の血管収縮薬により端緒が開かれ，続いて1960年代以降に花粉症に対する抗ヒスタミン薬やステロイドの製剤が，さらに，1970年代後半には全身作用型製剤として，デスマプレシン点鼻液が開発された¹⁾。鼻腔内投与による脳への薬物送達はこの1970年頃から試みられ，その後，21世紀に入り2010年問題などの医薬品開発を巡る時代の変化を背景に，脳への薬物送達を目指した研究が盛んとなり，現在その実用化の可能性が検討されている。

筆者が脳への移行を試みている薬物の一つに生理活性ペプチドが挙げられる。一般にこれら生理活性ペプチドは活性が高く，多様な作用を持つため，中枢疾患の治療薬として魅力的である。しかし，生理活性ペプチドは水溶性で分子量も大きいため，静脈内注射や経口投与などの投与方法では血液-脳関門の存在により中枢への移行は困難である。一方，鼻粘膜はペプチド性医薬品の投与部位として注目されており，さらに脳組織を取り巻いて存在する脳脊髄液と鼻腔との直接的なつながりを示唆する実験事実²⁾が多く報告されている。この直接移行経路には嗅神経経路と三叉神経経路の2種類のルートがあることが報告されている。まず，嗅神経経路は嗅神経が師板を通して頭蓋骨内から鼻腔側へ貫通しており，嗅神経を介して，あるいは，この師板付近のCSF (Cerebrospinal fluid, CSF) を介して薬物は脳へ移行すると考えられている。また，三叉神経経路も同様に鼻腔と繋がっており，この三叉神経経路を

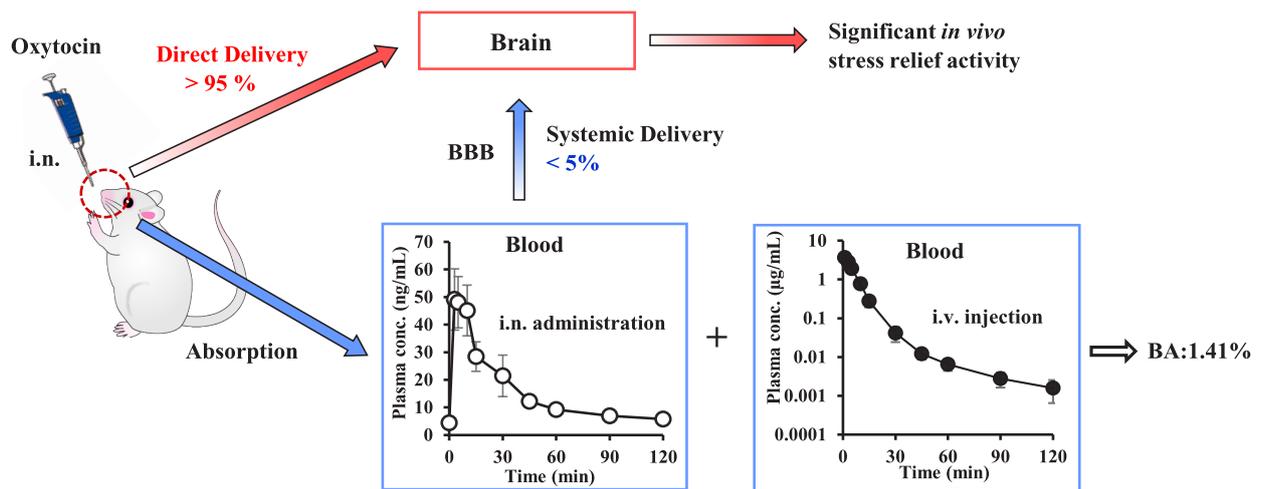


図2 鼻腔内投与による脳内送達の有用性 (oxytocin) の概要図 (A. Tanaka *et al.*, *Mol. Pharm.*, **15**, 1105–1111, 2018⁴⁾ 改変)



図3 神戸薬科大学 製剤学研究室

介して脳後方へ薬物が移行する可能性が指摘されている。さらに、脳への移行後、脳内の薬物動態に対する細胞外液循環システム glymphatic system の関与が報告されており³⁾、脳への薬物移行との関連が考えられる。したがって、鼻腔は脳脊髄液だけでなく、脳組織への薬物送達を可能にする新規投与部位としての可能性を秘めており、鼻腔内投与は脳へ薬物を送達するための手段として有効である。

以上のことを背景として、筆者らは、中枢神経疾患治療をめざして、生理活性ペプチドである oxytocin (OXT, 自閉症スペクトラム障害治療薬候補)⁴⁾、ニューロメジン誘導體 (CPN, 肥満治療薬候補)⁵⁾などの鼻腔内投与による脳内送達の可能性を報告し、

鼻腔内投与後の脳内移行性を速度論的に解析するとともに、薬理効果との関連を明らかにして中分子ペプチドの脳内送達における鼻腔内投与の有用性ならびに体内動態と薬理効果の関連を明らかにしている (図2)。

現在、医薬品開発においては低分子医薬品のシーズは枯渇しつつあり、今後の開発対象として、抗体医薬品の他、分子量が若干大きい中分子化合物に焦点があたる可能性が高い。中分子医薬品の経口吸収性は低いことが予想され、このような医薬品の投与部位として、鼻腔は十分な可能性を秘めていると考えている。

4. さ い ご に

現在、筆者は坂根教授が主宰される神戸薬科大学製剤学研究室の助教として在籍している。学生時代から大変お世話になっている古林呂之准教授が赴任され、坂根教授、古林准教授からは引き続きご指導いただき、そして学生達からは刺激を受ける日々を過ごしている(図3)。また、教員となってから、学生はもちろん、他大学の先生方、企業の方々など、出会いも一段と増えた。これまで出会った方々に感謝し、そしてこれからも色々な方に出会えることを楽しみにしながら、臨床に繋がる、大学だからこそできる研究を続けることで微力ながら薬学に貢献できるように成長していきたいと思う。

最後に、このような貴重な執筆の機会をいただきました「薬剤学」編集委員の皆様には厚くお礼申し上げます。また、筆者が研究者となる現在に至るまで、ご指導ご鞭撻いただきました、京都薬科大学製剤学分野 山本昌教授、勝見英正准教授、神戸薬科大学製剤学研究室 坂根稔康教授、古林呂之准教授、そし

て、これまでの研究生生活を支えてくださったすべての方に心より感謝申し上げます。

引 用 文 献

- 1) 大木幹文, 鼻アレルギーに対する局所薬物療法の変遷, *JJIAO*, **33**, 1-6 (2005).
- 2) P. G. Djupesland, J. C. Messina, R. A. Mahmoud, The nasal approach to deliverin treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview, *Ther. Delivery*, **5**, 709-733 (2014).
- 3) J. J. Liff, *et al.*, A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β , *Sci. Transl. Med.*, **4**, 147 (2012).
- 4) A. Tanaka, T. Furubayashi, M. Arai, D. Inoue, S. Kimura, A. Kiriyama, K. Kusamori, H. Katsumi, R. Yutani, T. Sakane, A. Yamamoto, Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application, *Mol. Pharm.*, **15**, 1105-1111 (2018).
- 5) A. Tanaka, K. Takayama, T. Furubayashi, K. Mori, Y. Takemura, M. Amano, C. Maeda, D. Inoue, S. Kimura, A. Kiriyama, H. Katsumi, K. Kangawa, T. Sakane, Y. Hayashi, A. Yamamoto, Transnasal delivery of the peptide agonist specific to Neuromedin-U receptor 2 to the brain for the treatment of obesity, *Mol. Pharm.*, **17**, 32-39 (2020).