

《若手研究者紹介》



医薬品をより安全に、より有効に ～PEG 修飾ナノ粒子製剤の安全使用のために～

高 田 春 風* Haruka Takata

徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）薬物動態制御学分野

1. はじめに

本州から海を隔てた四国（海外ではない）の東に位置する徳島の片田舎に生まれ育った私は、都会（本州）への強い憧れだけはあったものの、将来への展望は特にないまま地元の薬学部（徳島大学）に入学した。卒業したら都会へ行くことだけを考えていたので、入学当初は、まさかこの徳島大学に6年を超えて通い続けるとは想像だにできなかった。しかし、3年次に持ち前の強運によって所属できた石田竜弘教授主宰の研究室（薬剤学分野）で経験した研究活動から、研究を仕事としたいと思うようになった。研究テーマは一貫してポリエチレングリコール（PEG）に対する免疫応答とナノ粒子を用いた薬物送達であり、現在は複数の学生とともに研究に励んでいる。2024年3月に博士課程を修了、学位（博士（薬学））を取得し、研究者としての一步を踏み出したばかりの若輩者ではあるが、これまでの経緯について、研究内容に触れながら紹介させていただく。

2. 研究との出会い（学部時代）

私の薬の安全性ということとの出会いは、高校時代に突発性難聴を発症した経験に遡る。数日間のステロイドパルス療法を受けた際に、その副作用（ム

ーンフェイス）にかなりのショックを覚え、薬の副作用について、何か対策はできないかと漠然とではあるが考えるようになった。その後、徳島大学薬学部に入學し、研究室の紹介を受ける中で、薬剤学分野では「ドラッグ・デリバリー・システム」なる、薬物を必要な所に、必要な量を、必要なタイミングで送達するという、当時の私からすると夢のような研究を行っていることを知った。何とか薬剤学分野に入りたいとサークルの先輩に相談したり、薬剤学分野所属の先輩に話を聞いたりしてみたのだが、薬剤学分野は希望者が多く、例年成績上位者で枠が埋まってしまうと知り、成績が学年の中ほどであった私はかなり落胆したことを覚えている。しかし、ここで自他ともに認める私の強運が発揮された。なんと私の学年だけ、成績上位者の希望研究室が例年とはかなり異なる様相となり、薬剤学分野の枠がぽっかりと空く事態となったのだ。私はこれ幸いにと薬剤学分野への配属を希望し、念願の研究室の一員となることができた。

希望通りの研究室に入った後、研究テーマを決める際にも人生の分水嶺があった。配属当初、提示された研究テーマの候補リストから自分の希望するテーマを選択する、という流れが通例であったが、異島優先生（当時准教授・現在京都薬科大学教授）の「リスト以外の研究がしたかったら相談して」という言葉を真に受けた私は、高校時代からの友人が患っている自己免疫疾患（ここでもステロイドが治療薬として使用されている）の研究がしたいと石田先生に相談した。今考えるとよくOKをいただけたなあと思うが、石田先生は「やってみようか」とこれを

*2024年3月徳島大学大学院博士課程（薬学）修了。
2023年5月徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）薬物動態制御学分野特任助教に着任。研究分野：生物薬剤学、薬物送達。信条：JUST DO IT。趣味：バスケットボール。連絡先：〒770-8505 徳島市庄町 1-78-1
E-mail: h.takata@tokushima-u.ac.jp

快諾してくださり、ここから私の研究人生がスタートした。このような石田先生の自由な気風（放し飼い主義）の下、清水太郎先生（当時特任助教・現在大阪大学微生物病研究所特任講師）に助けをいただきながら、色々とやりたい放題にさせていただき、研究を楽しみ、続けたいと思うようになっていった。

当時の私が取り組んでいた研究は、石田先生が発見した、「リポソーム膜上にポリエチレングリコール (PEG) を修飾すると抗 PEG 抗体が誘導される」という現象¹⁾が、当時新たなモダリティとして注目されていた核酸をリポソーム上に搭載した“リポプレックス”の「核酸」に対しても生じるかを解明することであった。抗 DNA 抗体を代表とする、核成分に対する IgG クラスの抗体（抗核抗体）は、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの患者の血中で高頻度に検出され、疾患の進行にも寄与することが示唆されていた。治療のために投与したりリポプレックスにより IgG クラスの抗核抗体が誘導されれば、全身性エリテマトーデスを誘導したり増悪したりする可能性があるため、大変危険である。そこで、リポプレックスの安全性を検討するため、研究を開始した。研究は抗 DNA 抗体、抗 RNA 抗体の測定系の確立から始まり、DNA 搭載リポプレックスの投与では仮説通り抗 DNA 抗体が誘導されることを確認した（図 1）。一方で、誘導される抗体のクラスは IgM に留まり、複数回投与した場合でも IgG へのクラススイッチは確認されず、全身性エリテマトーデスを発症させる可能性は低いことを明らかとした²⁾。また、リポプレックスが抗核抗体を誘導するのであれば、それはすなわち抗核抗体を分泌する B 細胞と相互作用をしているはずだと考えた当時の私は、リポプレックスにドキソルビシンなどの抗がん剤を封入することで、自己反応性（核酸反応性）の B 細胞を選択的に枯渇できるのではないかという発

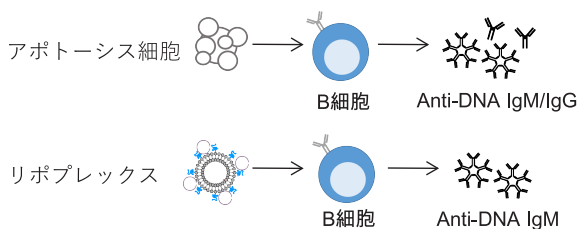


図 1 リポプレックスによる抗 DNA 抗体の誘導
リポプレックスを静脈内投与したマウスで、抗 DNA IgM が誘導された。

想に至った。しかし、全身性エリテマトーデスは血中のアポトーシス細胞のクリアランス異常によって、核成分を代表とする細胞内部の成分に対する抗体が異常に分泌されることで発症する病態であり、私の戦略は血中に死細胞をさらに増やすにとどまり、治療効果を得ることはできなかった。石田先生は当時、私が暴走気味なことを把握したうえで、「そりゃあそうなるだろうが、やってみないとわからないものはわからないし、ここでネガティブな結果が出た方がさらに考える力がつくだろう」という、まさに「親」の字のごとく、木の上から見守る育児をしてくださっていた。

このような石田先生の「放し飼い」主義が私の性格にマッチしていたこと、また、自分から研究テーマを提案したこともあり、5年生の夏頃から、就職活動もしながらではあるが「博士課程」を強く意識するようになっていった。加えて当時、博士後期課程の学生として薬剤学分野にいらっしやうした今福（旧姓・池田）真由美先生（現在和歌山県立医科大学助教）の研究に没頭する姿を近くで見ると、アカデミアの女性研究者という選択肢が自分の中に芽生えていった。そして就職活動を続けながら、企業と大学における研究の違いと「自分がやりたいこと」を照らし合わせた末、「右を向け」と言われても左や上下も気になって素直に右を向けない私には、自ら問いを立てて探求できるアカデミアが向いているのではないかと感じるようになり、結果、「若い時の苦労は買ってでもしろ」ということわざに則って、「博士課程での研究を頑張ってみて、無理そうなら潔く諦める」という気持ちで進学を決意した。

3. 博士課程の研究生生活

薬学科卒の博士課程は4年間あり、日本学術振興会特別研究員は博士課程1年次に応募でき、採択されても受給開始は2年次からである。そのため、学費や生活費の確保が深刻な問題であった。時給の良い薬剤師のアルバイトに就くべく、6年次には石田先生の目を盗みつつ薬剤師国家試験の勉強にも励み、無事に合格した。博士課程に入学後は薬剤師のアルバイトと、学部時代から続けていた閉店後のモールの清掃のアルバイトを並行しながら学部時代の成果の論文発表、日本学術振興会特別研究員 (DC-1) への応募、研究活動に励んだ。そして大変あり

がたいことに、特別研究員 DC-1 に採択していただき、博士 2 年目以降はアルバイトを辞めて研究に専念できることとなった。DC-1 の採択通知を見てすぐに両親に報告したのだが、アカデミアと無縁の両親は「そんなのがあるの？」と頭上にはてなマークを浮かべており、かなりの肩透かしをくらった。数日後に清掃のアルバイト先で、DC-1 の採択に伴ってアルバイトを 3 月で辞めることを店長に伝えると、横で聞いていた同僚のおばさまが「ほんまにえらい(すごい) ことなんやから！」と同僚のおじさん達に触れ回ってくれ、「よくわからんけど、ごっつい(すごい) やん！」と沢山のお褒めの言葉をもらい、ようやく溜飲が下がった。博士課程では、自己免疫疾患治療の研究を諦めきれずにいたが、なかなか良い結果につながらず、抗 PEG 免疫についての研究も並行して進めながら、様々なチャレンジを行った。

その中で、もともとステロイドに対する副作用から医薬品の安全性に興味を持った経緯と同じく、抗 PEG 免疫の不思議さ、薬物送達キャリアの安全性の研究に魅了され、そちらに対しても深く研究を行うようになっていった。そして博士課程 3 年次では、これまで検討されてこなかった、静脈内投与以外の経路で投与された PEG 修飾リポソームも抗 PEG 抗体を誘導すること、またその誘導には、静脈内投与時と同様に、主に脾臓細胞が寄与することを明らかとし、論文として発表することができた (図 2)³⁾。

また、博士課程進学の前年 (2020 年) にちょうど新型コロナウイルスのパンデミックが始まり、博士課程 1~2 年次は現地開催の学会にほとんど参加することができなかったが、3 年次からは徐々に規制が

解除され、他大学の先生方とお話しさせていただく機会に恵まれた。特に、博士課程 1 年次にオンラインで開催された日本薬剤学会第 36 年会 (徳島・大鵬薬品工業 馬場一彦大会長) において大学院生主催シンポジウム (SNPEE) の委員長を務めさせていただいたのだが、当時参加してくれた同世代の学生さんたちともようやく現地で交流できるようになり、現地開催の学会の重要性を深く実感することができた。このような外部に向けた活動の中で、自身の研究や技術に興味を持っていただき、大学院生であるにもかかわらずお声がけをいただいたことは自分の中で非常に大きな自信となった。余談ではあるが、自分の名前が少し珍しい読み方である (春風 (はるか)) ことからお声がけをいただいたり、覚えていただいたりすることも多く、両親への感謝も増す毎日である。

このように無我夢中で研究に励み、様々な先生方と交流させていただいていた最中、異島先生と清水先生のご栄転が決まり、当時特任助教であった安藤英紀先生が准教授に昇進された。そして博士 4 年次の 5 月、石田先生から「高田さんはアカデミア向いてるよ」というありがたい講評とともに特任助教のお誘いをいただき、身分を社会人博士に切り替えアカデミア人生の第一歩を踏み出した。

特任助教着任以降、怒涛の研究助成への応募を石田先生から厳命され、思っていた方向と異なる忙しさに目を回しつつも、がむしゃらに沢山の助成に応募した。その中で幾つかの財団から採択の報をいただき、採択通知を眺めながら「自分の研究に投資する価値がある、と認めてくださる方々がおられるの

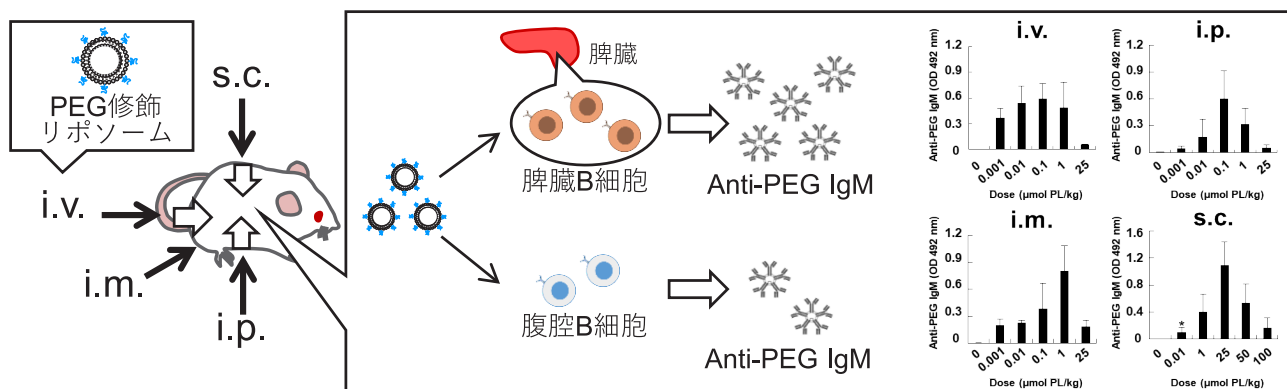


図 2 様々な投与経路で投与された PEG 修飾リポソームによる抗 PEG 抗体の誘導
静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下のいずれの投与経路においても、PEG 修飾リポソームの投与によって、脾臓細胞および腹腔細胞から抗 PEG IgM が分泌された。

だ!」と、筆舌に尽くしがたい嬉しさを感じた。このように論文作成や助成金の申請を通じて「書く力」も日々つけていただきつつ、博士課程の学生にして特任助教、というプレッシャーの中、小暮健太郎先生が主査という試練の審査を乗り越え、2024年3月に学位を取得することができた。

4. 博士号取得から現在まで

博士課程修了から1年と半年ほど経ったが、現在も継続して特任助教として働かせていただいている。2023年4月に発足した徳島大学大学院医歯薬学研究部 DDS 研究センターの構成員(免疫応答部門)にも加えていただき、小暮健太郎教授(センター長・送達技術開発部門)、立川正憲教授(薬動力学部門)、金沢貴憲教授(送達技術開発部門)からの日々のご指導や、センター主催シンポジウムでご来学いただいた名だたる先生方のご講演(+夜の部の勉強会)を通して、様々な学術領域から DDS 研究の見識を深めている。

現在の私の課題は、英語での対話スキルの向上と論文の執筆の遅さの改善である。英語での対話スキルの重要性を痛感したきっかけは、2024年8月に3週間の留学を経験したことにある。2023年の夏にカナダのバンクーバーにある University of British Columbia (UBC) の Shyh-Dar Li 先生の研究室から1人の大学院生が研究室に短期の共同研究に来ていた。その際に、石田先生が「来年は高田さんが UBC に行くから」と私のあずかり知らない所で Li 先生と話をつけてくださっていた。そして翌年、Li 先生のもとで UBC の研究室生活を実際に体験させていただくこととなった。Li 先生の研究室では週に1回研究ミーティングがあり、そこで学生がどのような研究を行っているのかを知ることができた。ほかにも、研究室内、薬学部内の設備を見て回ったり、UBC のキャンパスを学生に案内してもらったりと、得難い経験を積むことができた。色々な方から研究テーマについて話を聞く機会があり、自分でも手の届くところにある内容だと感じられた一方で、自分の研究内容については英語でうまく伝えることができず、歯がゆい思いをした場面も多かった。また、留学中は石田先生の留学時の恩師である Terry Allen 先生(カナダ・アルバータ州立大学名誉教授)のご自宅でお世話になっていたのだが、最終日に

「Your English skills have not grown in this 3 weeks. Improve your skills before we meet again.」と厳しいお言葉をいただいた。今年(執筆時 2025 年 6 月)の秋に Allen 先生が日本に訪れる予定と石田先生から伺い、Allen 先生との再会までにある程度改善をしておかなければこの研究室では生きる道はないと思い、現在アプリなどを駆使して英語スキルを磨いている最中である。論文の執筆の遅さについても英語スキルの低さに起因するものではあるが、これまでは「すごいこと」であった論文の執筆と投稿を「当たり前」にする必要があり、そのギャップに苦戦している最中である。最低でも第一著者で年間3報をコンスタントに出し続けていくことを目標に、日々執筆を続けている。

現在行っている研究テーマは主に3つで、1) IgG クラスの抗 PEG 抗体が及ぼす PEG 修飾製剤投与時の薬効および生体への影響の解明と、新規な高分子修飾リポソームを用いた2)酸性環境への標的化と、3) 骨髄組織への標的化である。1)については、PEG は非タンパク抗原であるため、IgG クラスの抗 PEG 抗体を動物で誘導することは困難であると考えられてきた。しかしヒトでは抗 PEG IgG が誘導されており、抗 PEG IgG が PEG 修飾製剤投与時の副反応に関わるかについて検討することは喫緊の課題であった。そこで、これまでの研究室の知見を配属学生と総ざらいし、2人で数か月頭を悩ませた末に、タンパク抗原をリポソームに封入することで IgG へのクラススイッチが可能になるのではないかと仮説を立て、遂にマウスで抗 PEG IgG の誘導を実現することができた。現在は IgG へのクラススイッチを可能としたメカニズムや、PEG 修飾製剤投与時のアナフィラキシー発症への抗 PEG IgG の寄与について研究を行っている。2) 酸性環境への標的化については、ナノ粒子製剤に使用される PEG 脂質の末端構造に着目し、末端構造を従来のメトキシ基からアミノ基に変更することで、酸性環境でプロトン化し、細胞膜(負に帯電)と静電的相互作用できるのではないかとという発想のもと、研究を行っており、得られた成果をもとに、特許出願も経験させていただいた。3) 骨髄組織への標的化については、弊研究室の特任准教授である小林慎吾先生にポリマー合成を学びながら、骨髄細胞に親和性を持つ新規ポリマーの合成にチャレンジしている。このように、「医

薬品をより安全に、より有効に」使用したいという信念のもと、日々研究に邁進している。

5. お わ り に

本稿では、研究者の道に至るまでを含め私のこれまでを紹介させていただいた。自分で読み返しても勢いでここまで来ていることが大いに感じられる内容となっているが、持ち前の幸運と打たれ強さでなんとかこれからも前に進んでいきたいと思っている。10年前の自分が聞いたら耳を疑うであろうが、都会への憧れは初めての学会参加の際に生まれて初めて出くわした満員電車（徳島に空いた汽車はあるが満員電車はない）の経験によって薄れ、今は「徳島に居ても国内外の人たちとコラボレーションできるし、自転車で5分で出勤できるし、徳島っていい所だな」という気持ちになっている。これからは研究を通して、自分自身を成長させていくのはもちろん、次世代を養成する立場としても、少しずつではあるが石田先生のように恩送りをしていくことができるよう、毎日を大切にそしてさらに精進していく。

最後になりましたが、現在に至るまで終始ご指導を賜りました石田竜弘先生、全く研究テーマが異なっていたにもかかわらず面倒を見てくださった清水太郎先生をはじめ、多くの先生方、先輩、一緒に頑張ってきた後輩と学生さん達、そして家族に改めて深く感謝申し上げます。ならびに、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も心より感謝申し上げます。

引 用 文 献

- 1) T. Ishida, M. Ichihara, X. Wang, K. Yamamoto, J. Kimura, E. Majima, H. Kiwada, Injection of PEGylated liposomes in rats elicits PEG-specific IgM, which is responsible for rapid elimination of a second dose of PEGylated liposomes, *J. Controlled Release*, **112**, 15–25 (2006).
- 2) H. Takata, T. Shimizu, Y. Kawaguchi, H. Ueda, N. E. Elsadek, H. Ando, Y. Ishima, T. Ishida, Nucleic acids delivered by PEGylated cationic liposomes in systemic lupus erythematosus-prone mice: a possible exacerbation of lupus nephritis in the presence of pre-existing anti-nucleic acid antibodies, *Int. J. Pharm.*, **601**, 120529 (2021).
- 3) H. Takata, T. Shimizu, R. Yamade, N. E. Elsadek, S. E. Emam, H. Ando, Y. Ishima, T. Ishida, Anti-PEG IgM production induced by PEGylated liposomes as a function of administration route, *J. Controlled Release*, **360**, 285–292 (2023).