

令和 1 年 9 月 29 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880224

氏名 田仲 涼真

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ミネアポリス (国名 米国)
2. 研究課題名 (和文) : ビッグデータ解析に基づく次世代型経肺治療システムの開発
3. 派遣期間：平成・令和 30 年 9 月 1 日 ~ 平成・令和 1 年 8 月 31 日 (365 日間)
4. 受入機関名・部局名：Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先研究機関である University of Minnesota の Raj Suryanarayanan 教授の研究室では、基礎物理化学分野で多くの研究成果を挙げている。今回の派遣の目的は、溶解性や安定性等の物性を向上を目指した原薬と添加剤の分子複合化技術を習得し、次世代型経肺治療システムの開発に応用することであった。そこで我々は医薬品の共結晶 (cocrystals) や固体分散体 (amorphous solid dispersion) に注目し、製剤に封入する粒子設計とその製造プロセス研究を行った。

固形製剤の製造工程では、分子複合体を調製後、粉碎、混合、造粒、乾燥等の各工程が必要となる。これらの処理は複合体の予期せぬ解離や反応の影響を引き起こす恐れがある。また近年のトレンドとして、工程数削減・連続生産への適用が求められることもある。このような背景から製剤均一性や流動性に優れた顆粒を調製できる湿式造粒に注目し、複合化を同時に行う方法論を提案した。

主に行った内容として、小型高速攪拌造粒機を自作し、その造粒過程にて共結晶顆粒の *in situ* 形成を試みた。事前に得られていた知見では、共結晶の収率は反応物の溶解率に依存し、難水溶性薬物や限られた量の結合液を用いた際には反応が進行しにくいことが分かっていた。そこで本研究では結合液に溶解性の高分子を加えることで共結晶化が促進されるという仮説を立て、その種類や濃度が反応に及ぼす影響について調査した。目的は共結晶形成を促進する高分子の役割とメカニズムを明らかにすることであった。計量化学的手法 (chemometrics) を用いた方法で造粒過程を解析し、得られた顆粒の分子状態や物性を評価した。

難溶性の共結晶成分 (indomethacin 及び saccharin) を高分子 (polyethylene oxide) と同時造粒することで、優れた溶解性を示す共結晶顆粒をワンステップで得た。共結晶の形成のため、使用される高分子は (i) 共結晶成分と非混和性であり相互作用がないこと、(ii) 結合液に溶解することが重要である。最終的には吸入剤のアタッチメントを組み合わせ、新規 DDS 技術として確立する予定である。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

得られた一連の成果は、下記の通りに 4 報の原著論文として公表した。また、その他解説・総説としては 2 報報告した。国際会議における発表では、ワシントン DC で行われた 2018 AAPS PharmSci 360 やミネソタ州で行われた 2019 IPRIME Annual Meeting で報告し、海外の専門家や学者と討論することで考察を深めることができた。今後はテキサス州で行われる 2019 AAPS PharmSci 360 等で講演を合計 3 件、さらに国内会議の製剤と添加剤研究会で招待講演を行う予定である。今回の派遣にて立ち上げたプロジェクトは帰国後も継続し、自身の博士論文テーマ、また日本学術振興会特別研究員としての研究としてまとめる。

【留学中に国際学術誌に発表した論文 (合計 4 報)】

- 1) R Tanaka, N K Duggirala, Y Hattori, M Otsuka, and R Suryanarayanan, “Complete Formation of Indomethacin-Saccharin Cocrystals during Wet Granulation: Role of Polymeric Excipients”, *Mol Pharm*, under review (2019) [Refereed]
- 2) R Tanaka, Y Hattori, M Otsuka, and K Ashizawa, “Application of Spray Freeze Drying to Theophylline-Oxalic Acid Cocrystal Engineering for Inhaled Dry Powder Technology”, *Drug Dev Ind Pharm*, under review (2019) [Refereed]
- 3) R Tanaka, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “Kinetics Study of Cocrystal Formation between Indomethacin and Saccharin using High-Shear Granulation with In Situ Raman Spectroscopy”, *J Pharm Sci*, **108** 3201-3208 (2019) [Refereed]
- 4) R Tanaka, Y Hattori, Y Horie, H Kamada, T Nagato, and M Otsuka, “Characterization of Amorphous Solid Dispersion of Pharmaceutical Compound with pH-Dependent Solubility Prepared by Continuous-Spray Granulator”, *Pharmaceutics*, **11** 1-13 (2019) [Refereed]

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

筆者は本プログラムを通じて、1 年間の研究留学をする機会を頂いた。派遣された米国は“人種のサラダボウル”とも呼ばれる多民族国家で、生活している人々の文化や慣習の背景が大きく異なる。ラボではインドや中国出身の研究者が多くを占め、コミュニケーションの方法 (特に英語の発音や表現の仕方) ですら多種多様であった。しかしそのような環境で生活することで、研究でも日常生活においても、国内だけでは決して経験できないような爽りのある日々を送ることができた。

今回留学した University of Minnesota は、米国の大学ランキングでも最も知られている US News & World Report で薬学分野の第 2 位に選ばれている。お世話になった研究室は、特に固形製剤のマテリアルサイエンスとそのキャラクターゼーションに関して、世界トップレベルの研究機関である。ラボでは皆が必ず“Hypothesis-Driven Research”を意識して計画し、個人が自由に研究を進めるスタイルをとっていた。そのため、ポスドクや学生に関係なく、それぞれが情報収集や研究遂行のための能力に長けていた。その後の流れとして、1 週間に 1 度のセミナーやラボミーティング、あるいは定期的にポストと面談をすることで、ディスカッションを中心に研究を軌道に乗せていく。とにかくディスカッションには力を入れており、共著者全員が納得するまで討論は続けられた。まだまだ勉強中ではあるが、このスタイルに合わせることで常に自分のプロジェクトに責任を持ち、新規性やインパクトを考え、論文執筆までスムーズに運ぶことができたと思う。

研究室には何よりも楽しんで研究に打ち込んでいる方が多かった。面白かったのは、学生だとしても専門はもちろん他分野の論文を読むことに全く抵抗がなく、自身の研究に積極的に応用していることである。常に誰かがジョークを交えながら新しい報告や業界情報の意見交換をするような明るい雰囲気には波長が合い、帰国後も頻繁に電話するような交友関係を築くことができた。また他の研究室の先生やポスドクからも気軽に接してくれる方が多かったことを理由に、お互いの研究の話をするところから交流を深めることができたのは今後の財産となったに違いない。

博士課程の学生のうちからこのように長期的な派遣を受け、予想以上の成果をあげることができたことは、今後の研究者としての人生において糧になるものである。これは日頃からご指導ご鞭撻を頂いている大塚誠教授や Raj Suryanarayanan 教授を始めとする先生方にご尽力を頂いたおかげである。そして生活面でも共に楽しく過ごしたラボでの友人ら、日本で温かく見守って下さった家族、そして本プログラムの関係各位を加えて、末筆ながら、皆様に対してここに感謝を申し上げたい。