

氏名	藤森 美季
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博薬第38号
学位授与の日付	令和2年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位論文題目	食品添加剤の会合体形成能を利用した難溶性化合物の溶解性改善に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 永井 純也 (副査) 教授 戸塚 裕一 (副査) 教授 中村 任

論文内容の要旨

近年、我が国を含む多くの先進国は超高齢社会を迎えている。我が国の国民医療費は高齢化に伴って増加し続けており、医療費の削減ため、政府は健康食品やサプリメントを有効に用いて自身で健康管理するセルフメディケーションを推進している。そのため、ポリフェノール類やフラボノイド類をはじめとした機能性食品成分が注目されている。しかし、機能性食品成分の中には水に溶けにくいため、消化管で吸収されにくい難溶性化合物が存在し、その溶解性改善が製品開発において課題となっている。

本研究では難溶性化合物の溶解性改善を目的とする機能性食品添加剤として、糖転移化合物に注目した。糖転移化合物とは、既存の化合物に酵素処理し糖を転移させた化合物の総称であり、 α -glucosyl hesperidin (Hsp-G)や α -glucosyl rutin (Rutin-G)及び α -glucosyl stevia (Stevia-G)などが報告されている。糖転移化合物は難溶性化合物との固体分散体を形成することで難溶性化合物の溶解性を改善する可能性があることが報告されている。また、Stevia-Gは上記した3種類のなかで最も強い界面活性作用を有し、水中でミセル構造を形成することが報告されている。さらに、Stevia-Gに対しSodium dodecyl sulfate (SDS)などのイオン性界面活性剤を少量添加することで、難溶性化合物の溶解性を顕著に改善することが報告されている。しかし、Stevia-G溶

液へのイオン性界面活性剤添加による溶解性改善機構の詳細は明らかにされていない。

本稿では、難溶性化合物 (Quercetin、Ipriflavone、Mefenamic acid) をモデル化合物とし、糖転移化合物 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) による溶解性改善効果の比較、これまで明らかにされていなかった Stevia-G と界面活性剤による難溶性化合物の溶解性改善機構に関する研究を行い、第 1 章から第 3 章にそれぞれ結果および考察を記載した。

第 1 章では、添加する糖転移化合物の種類 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) が難溶性化合物の溶解性改善に及ぼす影響を評価した。フラボノイド化合物の一種である Quercetin を難溶性モデル化合物とし溶解性改善効果を検討したところ、Rutin-G を用いた際に最も溶解性が向上した。Rutin-G を用いて調整した噴霧乾燥粒子は Quercetin/Rutin-G (1/20, w/w) の処方では水への溶解度が約 1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、原末の溶解度 (2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して 500 倍以上の溶解度を示していた。Quercetin が Rutin-G 存在下で最も高い溶解度を示したのは、疎水性の相互作用を考慮した時に、Rutin-G のアグリコンが Quercetin と同じ構造であることが、ナノ複合体形成時の安定性の向上に優位に働いたためであると推測された。

第 2 章では、糖転移化合物による難溶性フラボノイド化合物の溶解性改善効果が吸収性に与える影響を検討した。3 種の糖転移化合物 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) を用いて、難溶性フラボノイド化合物である Ipriflavone の噴霧乾燥粒子を調製し、溶解度試験を行った。その結果、Rutin-G を使用した場合に、最も高い Ipriflavone の可溶化効果が得られた。Rutin-G を用いて調製した噴霧乾燥粒子をラットに経口投与したところ、Ipriflavone 原末と比較して約 5 倍の吸収性改善が得られた。

第 3 章では、糖転移化合物の一種である Stevia-G と各種イオン性界面活性剤を用いて、難溶性化合物の溶解性改善および添加剤間での相互作用を明らかにした。4 種類の界面活性剤を用いた Mefenamic acid (MFA) の溶解度試験により、Stevia-G と MFA との 3 成分にした際に最も顕著に溶解性が向上したのは Lauryltrimethylammonium Chloride (LTAC) であり、MFA 原末の約 50 倍の溶解度であった。Rubingh モデルを用いて LTAC と Stevia-G の相互作用を評価したところ、LTAC と Stevia-G が水溶液中で混合ミセルを形成することを明らかにした。さらに、混合ミセル中の LTAC モル分率を算出することで、Stevia-G と界面活性剤が過不足なく添加できる最適モル比を算出したところ、Stevia-G : LTAC が 3:2 であった。LTAC と Stevia-G を用いて MFA の噴霧乾燥粒子を調製し、パドル法により溶出性の評価を行った。その結果、Stevia-G 溶液への界面活性剤の添加は、難溶性化合物の溶解度および溶出挙動を改善することが示唆さ

れた。

近年、セルフメディケーションが推進される中、機能性食品に関する研究は今後ますます発展することが予想される。特に植物由来のポリフェノールであるフラボノイド類は様々な魅力的な機能を有しているため今後も盛んに商品開発されていくと考えられる。その際に難溶性を示す成分の課題に対して、溶解性改善技術の需要が高まることが予想される。

本研究で用いた糖転移化合物は食品添加剤として非常に優れた機能性を示した。特に難溶性のフラボノイド類に対し Rutin-G を用いることで、溶出性の向上だけでなく、吸収性までも改善した優れた製剤を調製し、その有用性を示すことができた。また、糖転移化合物である Stevia-G に界面活性剤を添加した際の混合ミセルを形成のメカニズムを明らかにし、この知見をもとに最適な処方を出算することに成功した。機能性食品添加剤としての糖転移化合物の有用性を示すとともに、溶解性改善機構に言及しその知見を食品分野で応用することは健康食品の開発において非常に有用であると考えられる。本研究で示した技術を応用することで、フラボノイド化合物をはじめとした難溶で吸収性の低い化合物の今後の製剤開発が期待される。

論文審査の結果の要旨

近年、我が国を含む多くの先進国は超高齢社会を迎えている。我が国の国民医療費は高齢化に伴って増加し続けており、医療費の削減ため、政府は健康食品やサプリメントを有効に用いて自身で健康管理するセルフメディケーションを推進している。そのため、ポリフェノール類やフラボノイド類をはじめとした機能性食品成分が注目されている。しかし、機能性食品成分の中には水に溶けにくいいため、消化管で吸収されにくい難溶性化合物が存在し、その溶解性改善が製品開発において課題となっている。

本研究では難溶性化合物の溶解性改善を目的とする機能性食品添加剤として、糖転移化合物に注目した。糖転移化合物とは、既存の化合物に酵素処理し糖を転移させた化合物の総称であり、 α -glucosyl hesperidin (Hsp-G) や α -glucosyl rutin (Rutin-G) 及び α -glucosyl stevia (Stevia-G) などが報告されている。また、糖転移化合物は難溶性化合物との固体分散体を形成することで難溶性化合物の溶解性を改善する可能性があることが報告されている。さらに、Stevia-G は上記した 3 種類の糖転移化合物において、最も強い界面活性作用を有し、水中でミセル構造を形成することが報告されている。さらに、Stevia-G に対し Sodium dodecyl sulfate (SDS) などのイオン性界面活性剤を少量添加することで、難溶性化合物の溶解性を顕著に改善することが報告されている。しかし、Stevia-G 溶液へのイオン性界面活性剤添加による溶解性改善機構の詳細は明らかにされていない。本論文では、難溶性化合物 (Quercetin、Ipriflavone、Mefenamic acid) をモデル化合物とし、糖転移化合物 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) による溶解性改善効果の比較解析に加えて、これまで明らかにされていなかった Stevia-G と界面活性剤による難溶性化合物の溶解性改善機構に関する研究を行い、得られた結果を 3 章にわたって論述したものである。

第 1 章では、難溶性化合物の溶解性改善に及ぼす各種糖転移化合物 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) の影響を評価した。フラボノイド化合物の一種 Quercetin を難溶性モデル化合物とし溶解性改善効果を検討したところ、Rutin-G で最も溶解性が向上した。Rutin-G を用いて調製した噴霧乾燥粒子は Quercetin/Rutin-G (1/20, w/w) の処方水への溶解度が約 1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、原末の溶解度 (2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して 500 倍以上の溶解度を示した。Quercetin が Rutin-G 存在下で最も高い溶解度を示したのは、疎水性の相互作用を考慮した時に、Rutin-G のアグリコンが Quercetin と同じ構造であることが、ナノ複合体形成時の安定性の向上に優位に働いたためであると推測している。

第 2 章では、糖転移化合物による難溶性フラボノイド化合物の溶解性改善効果が吸収性に与える影響を検討した。3 種の糖転移化合物 (Hsp-G、Rutin-G、Stevia-G) を用いて、難溶性フラボノイド化合物である Ipriflavone の噴霧乾燥粒子を調製し、溶

解度試験を行った。その結果、Rutin-G を使用した場合に、最も高い Ipriflavone の可溶化効果が得られた。Rutin-G を用いて調製した噴霧乾燥粒子をラットに経口投与したところ、Ipriflavone 原末と比較して約 5 倍の吸収性改善が得られた。

第 3 章では、糖転移化合物の一種である Stevia-G と各種イオン性界面活性剤を用いて、難溶性化合物の溶解性改善および添加剤間での相互作用を明らかにした。4 種類の界面活性剤を用いた Mefenamic acid (MFA) の溶解度試験により、Stevia-G と MFA との 3 成分にした際に最も顕著に溶解性が向上したのは Lauryltrimethylammonium Chloride (LTAC) であり、MFA 原末の約 50 倍の溶解度であった。Rubingh モデルを用いて LTAC と Stevia-G の相互作用を評価したところ、LTAC と Stevia-G が水溶液中で混合ミセルを形成することを明らかにした。さらに、混合ミセル中の LTAC モル分率を算出することで、Stevia-G と界面活性剤が過不足なく添加できる最適モル比を算出したところ、Stevia-G : LTAC が 3:2 であった。LTAC と Stevia-G を用いて MFA の噴霧乾燥粒子を調製し、パドル法により溶出性の評価を行った。その結果、Stevia-G 溶液への界面活性剤の添加は、難溶性化合物の溶解度および溶出挙動を改善することを示唆している。

近年、セルフメディケーションが推進される中、機能性食品に関する研究は今後ますます発展することが予想される。特に植物由来のポリフェノールであるフラボノイド類は様々な魅力的な機能を有しているため今後も盛んに商品開発されていくと考えられる。その際に難溶性を示す成分の課題に対して、溶解性改善技術の需要が高まることが予想される。本研究で用いた糖転移化合物は食品添加剤として非常に優れた機能性を有することが示された。特に、難溶性のフラボノイド類に対し Rutin-G を用いることで、溶出性の向上だけでなく、吸収性までも改善した優れた製剤を調製し、その有用性を示すことができた。また、糖転移化合物である Stevia-G に界面活性剤を添加した際の混合ミセルを形成のメカニズムを明らかにし、この知見をもとに最適な処方算出することに成功した。機能性食品添加剤としての糖転移化合物の有用性を示すとともに、溶解性改善機構に言及するとともに、そうした知見を食品分野で応用することは健康食品の開発において非常に有用であると考えられる。本研究で示した技術を応用することで、フラボノイド化合物をはじめとした難溶で吸収性の低い化合物の今後の製剤開発が期待されると考えられ、今後の創薬ならびに創剤の発展に資する成果として高く評価される。

以上により、上記の論文は、博士(薬学)論文として適当と判断する。