

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成25年度)

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	超分子性ペプチド複合体の自発的形成による生理活性物質の水溶化とバイオアベイラビリティの強化
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人宮崎大学・工学教育研究部・准教授
氏名	大島 達也

1. 当該年度の研究目的

本年度の研究目的として、(1)これまでの成果を受けて、より優れた難水溶性物質・ペプチド複合体の調製法を開発すること、これまでに検討していない薬物への効果を検討すること、(2)経口投与による難水溶性物質・ペプチド複合体のバイオアベイラビリティを細胞透過試験・動物実験にて評価すること、(3)難水溶性物質の水溶性・分散性を高める新しいペプチドの調製法を開発すること の3つの小課題を設定した。

具体的には、非イオン性の難水溶性薬物の分散性改善にペプチドとの複合化が有効かを検討することで、本技術の適用範囲と複合体の形成機構についての知見が得られる。また、経済性及び安全性の観点から、調製工程で有機溶剤を使用しない難水溶性物質・ペプチド複合体の調製法を開発する。細胞透過性はCaco-2細胞における薬物透過試験を行い、薬物原体とペプチド複合体の透過性の比較を行う。動物実験は外部委託にて複合体のラットによる経口摂取の吸収試験を実施し、対照試料に対する吸収性の比較を行う。さらに、自己組織的に分子集合体を形成し、難水溶性物質の分散剤として利用できる両親媒性ペプチドの新規調製法を開発し、その物性評価を行う。

2. 研究の実施状況

非イオン性の難水溶性薬物であるプレドニゾロンおよびパクリタキセルについて検討した結果、ペプチドとの複合化によってこれらの薬物の水溶性あるいは分散性が改善することが示された。プレドニゾロン・ペプチド複合体は限外ろ過膜も定量的に透過できる溶解状態であることが示された。この複合体の溶解度はpHに依存しなかった。この結果は昨年まで検討したイオン性のインドメタシン・イブプロフェンとは異なっており、複合体の溶解性のpH依存性は内包する薬物に大きく依存することが明らかになった。他方、消化ペプチドを硫酸分画と限外ろ過を組み合わせると十数種に分画して、コエンザイム Q₁₀、レチノール酸の分散剤として用いたところ、分散性を大幅に改善できる特に優れた画分が存在することが見出された。この成果はより詳細に調査して特許出願することを検討している。また、クルクミンについて、調製工程で有機溶剤を使用せずに分散性の高いペプチド複合体が得られる調製条件を見出した。インドメタシン・ペプチド複合体についてCaco-2細胞における膜透過性を検討したが、対照試料への優位性は認められなかった。インドメタシン・ペプチド複合体のラット吸収性試験を行った結果、比較試料に対して薬物の血漿濃度が30%程度増加した。さらに、両親媒性ペプチドの新規手法による調製を行い、20ナノメートル程のペプチドミセルの形成と、コエンザイム Q₁₀の分散性向上を確認した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A. Inada, T. Oshima, H. Takahashi, Y. Baba, Enhancement of water-solubility of indomethacin by the complexation with protein hydrolysate, Int. J. Pharm. , 453, 587-593 (2013) 2. N. Matsushita, T. Oshima, H. Takahashi, Y. Baba, Enhanced Water Dispersibility of Coenzyme Q10 by Complexation with Albumin Hydrolysate , J. Agric. Food Chem., 61, 5972-5978 (2013) 3. 大島 達也, 増田 ゆかり, 原之村 貴也, 稲田 飛鳥, 馬場 由成, カゼインとの複合化によるケルセチンの水分散性向上, 化学工学論文集, 40, 125-130 (2014) <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M. Todaka, T. Oshima, Y. Baba, Production and Characterization of Heme Iron Preparation from Fish Blood, J. Chem. Eng. Jpn., in press (2014) 2. 大島達也, 飲んで吸収されやすい水溶性ヘム鉄製剤, 化学工業, 65(7) ページ未定 (2014)
<p>会議発表</p> <p>計 18 件</p>	<p>専門家向け 計 14 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 稲田飛鳥, 大島達也, 大榮薫, 馬場由成, 消化ペプチドとの複合化によるイブuproフェンの水溶性の向上, 分離技術会年会 2013(於 日本大学津田沼キャンパス), 2013 年 5 月 24—25 日 2. 大島達也, 増田ゆかり, 馬場由成, 脱脂乳との複合化によるインドメタシンの水溶性向上, 分離技術会年会 2013(於 日本大学津田沼キャンパス), 2013 年 5 月 24—25 日 3. 大島達也, 稲田飛鳥, 松下奈緒, 山下利沙, 高橋ひろみ, 大榮薫, 馬場由成, ペプチドとの複合化による難水溶性物質の水溶性・水分散性改善と複合体の構造予測, 分離技術会年会 2013(於 日本大学津田沼キャンパス), 2013 年 5 月 24—25 日 4. 山下 利沙, 大島 達也, 高橋 ひろみ, 馬場 由成, ペプチドとの複合化によるクルクミンの水分散性向上と複合体の分析, 第67回 日本栄養・食糧学会大会(於 名古屋大学), 2013 年 5 月 24—26 日 5. 大島 達也, 松下 奈緒, 稲田 飛鳥, 山下 利沙, 久保 圭史, 原之村 貴也, 高橋 ひろみ, 馬場 由成, 消化ペプチドとの複合化による難水溶性生理活性物質・薬物の水分散性向上とその分析, 第67回 日本栄養・食糧学会大会(於 名古屋大学), 2013 年 5 月 24—26 日 6. 山下利沙, 大島達也, 大榮薫, 馬場由成, 脱脂粉乳・クルクミン複合体の調製と水分散性の評価, 第 50 回化学関連支部合同九州大会(於 北九州国際会議場), 2013 年 7 月 6 日 7. A. Inada, T. Oshima, Y. Masuda, Y. Baba, Complex Formation Between Indomethacin and SkimMilk for the Enhancement of Water-Solubility, WCCE9 & APCChE2013 (9th World Congress of Chemical Engineering Incorporating 15th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress) (於 韓国 ソウル), 2013 年 8 月 18—23 日 8. T. Oshima, N.Matsushita, A. Inada, R. Yamashita, K. Kubo, H. Takahashi, Y. Baba, Enhancement of Water-Solubility of Poorly Water-Soluble Materials Via the Complexation with ProteinHydrolysate, WCCE9 & APCChE2013 (9th World Congress of Chemical Engineering Incorporating 15th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress) (於 韓国 ソウル), 2013 年 8 月 18—23 日 9. T. Oshima, R. Yamashita, Y. Masuda, H. Takahashi, Y. Baba, Enhanced Water Dispersibility of Poorly Water-Soluble Polyphenols by Complexation with Casein and Casein Hydrolysate, the 20th International Congress of Nutrition (ICN 20th) (於 スペイン グラナダ), 2013 年 9 月 15—20 日 10. 稲田 飛鳥, 大島 達也, 大榮 薫, 馬場 由成, カゼイン加水分解物との複合化による難水溶性薬物の水溶性向上, 化学工学会第 45 回秋季大会(於 岡山大学), 2013 年 9 月 16—18 日 11. 山下 利沙, 大島 達也, 馬場 由成, 大榮 薫, 脱脂乳中のカゼインの内包性を利用したクルクミンの水分散性向上, 化学工学会第 45 回秋季大会(於 岡山大学), 2013 年 9 月 16—18 日 12. 大島達也, 小野弘貴, 馬場由成, 多価アニオン性リガンドと各種タンパク質との複合体形成の定量的評価, 第29回日本イオン交換研究発表会(於 東北大学), 2013 年 10 月 17—18 日 13. 大島 達也, 稲田 飛鳥, 山下 利沙, 菅原 万里子, 増田 ゆかり, 高橋 ひろみ, 大榮 薫, 馬場 由成, 水溶性物質・消化ペプチド複合体の調製と水媒体中での構造, 化学工学会第 79 年会(於 岐阜大学), 2014 年 3 月 18—20 日 14. 稲田 飛鳥, 大島 達也, 馬場 由成, パクリタキセル・消化ペプチド複合体の調製と物性評価, 化学工学

様式19 別紙1

	<p>会第79年会(於 岐阜大学)、2014年3月18—20日</p> <p>一般向け 計4件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大島達也、飲んで吸収されやすい水溶性ヘム鉄製剤、南九州発新技術説明会(於 JST東京別館ホール) 2013年6月18日 2. 大島達也、生活品・食品に含まれる超分子の事例と開発、「第12回 先生のための化学講座」(於 宮崎県企業局 県電ホール)、2013年11月9日 3. 大島達也、超分子性ペプチド複合体の自発的形成による生理活性物質の水溶化とバイオアベイラビリティの強化、FIRST EXPO2014(於 ベルサール新宿グランド)、2014年2月28—3月1日 4. 大島達也、課題番号 LR029「超分子性ペプチド複合体の自発的形成による生理活性物質の水溶化とバイオアベイラビリティの強化」、最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会(於 宮崎大学)、2014年3月10日
<p>図書 計1件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. B. A. Moyer, K. Gloe, P. A. Tasker, K. Ohto, T. Oshima, H. Watarai, M. Nilsson, Ion Exchange and Solvent Extraction Volume 21: Supramolecular Aspects of Solvent Extraction, CRC Press, 2013年10月14日
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>研究課題(LR029)の研究紹介ページ http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究成果発表会の開催(公開、平成26年3月10日(月) 11時~12時、於 宮崎大学木花キャンパス総合研究棟プレゼンテーションルーム)(参加者数 24名) 2. 研究課題のホームページおよびブログによる情報の発信 (http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html) (http://oshimatunivmiyazaki.blog.fc2.com) 3. 実験講座の開催 大島達也、超分子化合物を作る、体感する、宮崎大学工学部テクノフェスタ(於 宮崎大学、2013年11月17日)(参加者数 18名) 4. 宮崎県内の高校生・高校の化学の先生を対象とした講演会での発表(2件) (i) 大島達也、あなたも食べてる? 超分子、宮崎大学オープンキャンパス模擬授業(於 宮崎大学、2013年8月9日-10日)(参加者数 46名) (ii) 大島達也、生活品・食品に含まれる超分子の事例と開発、「第12回 先生のための化学講座」(於 宮崎県企業局 県電ホール、2013年11月9日)(参加者数 35名) 5. 高校での出前講義実施(2件) (i) 大島達也、題目:あなたも食べてる? 身の回りの超分子、宮崎県立小林高等学校(小林市)、2013年10月2日(参加者数 約200名) (ii) 大島達也、題目:あなたも食べてる? 超分子、宮崎県立福島高等学校(串間市)、2013年10月25日(参加者数 20名) 6. FIRST EXPOにて研究成果のポスター発表 大島達也、超分子性ペプチド複合体の自発的形成による生理活性物質の水溶化とバイオアベイラビリティの強化、FIRST EXPO2014、2014年2月28—3月1日(参加者数 不明)

様式19 別紙1

	以上、年度計画を上回る活動を実施した。
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	98,000,000	76,300,000	21,700,000	0	0
間接経費	29,400,000	22,890,000	6,510,000	0	0
合計	127,400,000	99,190,000	28,210,000	0	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	1,286,960	21,700,000	0	22,986,960	22,986,960	0	0
間接経費	0	6,510,000	0	6,510,000	6,510,000	0	0
合計	1,286,960	28,210,000	0	29,496,960	29,496,960	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	9,269,328	超微量分光光度計、実験試薬等
旅費	1,518,730	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	8,715,402	研究補助員、派遣技術補佐員人件費等
その他	3,483,500	英文校正、機器修理費用等
直接経費計	22,986,960	
間接経費計	6,510,000	
合計	29,496,960	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
吸光度検出器	(株)島津製作 所製 SPD-20A	1	530,250	530,250	2013/11/14	宮崎大学
超微量分光光度 計	米国サーモフィッ シャーサイエンティ フィック社製 NanoDrop2000	1	1,806,000	1,806,000	2013/11/20	宮崎大学
遠心濃縮システム	米国サーモフィッ シャーサイエンティ フィック社製 SpeedVac SPD1010	1	1,315,650	1,315,650	2014/3/27	宮崎大学