

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	98,000,000	98,000,000	0	98,000,000	98,000,000	0	0
間接経費	29,400,000	29,400,000	0	29,400,000	29,400,000	0	0
合計	127,400,000	127,400,000	0	127,400,000	127,400,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	549,844	32,197,514	24,824,319	9,269,328	66,841,005
旅費	0	1,236,830	1,408,010	1,518,730	4,163,570
謝金・人件費等	0	8,555,138	4,650,125	8,715,402	21,920,665
その他	167,790	531,805	891,665	3,483,500	5,074,760
直接経費計	717,634	42,521,287	31,774,119	22,986,960	98,000,000
間接経費計	240,000	13,500,000	9,150,000	6,510,000	29,400,000
合計	957,634	56,021,287	40,924,119	29,496,960	127,400,000

4. 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
ナノ粒子解析装置	SZ-100-Z	1	6,993,000	6,993,000	2011/6/23	宮崎大学
等温滴定カロリメータ	ナITC SV	1	9,978,137	9,978,137	2011/9/27	宮崎大学
ハイパフォーマンス・コンピュータ	HPC5000- XS216R2S-SIP	1	2,992,500	2,992,500	2012/3/7	宮崎大学
多検体パラレル蒸留装置マルチペーパー	ビュッテラボ・テクニク社製 P-12	1	1,134,000	1,134,000	2012/3/7	宮崎大学
ナノパーティクル計測器	メイワフォーシス(株)製 qNano/CP	1	2,992,500	2,992,500	2012/3/8	宮崎大学
円二色性分散計装置	J-820(制御PC含)	1	14,271,522	14,271,522	2012/10/25	宮崎大学
パルチ式恒温装置	PTC-423L	1	720,655	720,655	2012/10/25	宮崎大学
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ュャーサイエンティフィック社製 NanoDrop2000C	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ュ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

5. 研究成果の概要

本研究では、難水溶性で経口摂取における吸収効率の低い生理活性物質や薬物の水溶性と吸収性を高めるために、これらの物質をタンパク質加水分解物であるペプチドで被覆した分子複合体の調製技術を開発した。ペプチドとの複合化によって吸収効率の低い難水溶性生理活性物質・薬物の水溶性や分散性を改善できることを見出した。さらに、なかでも特定の物性を有するペプチドがその溶解性改善に大きく寄与していることを見出した。本技術によって生理活性物質や薬理物質の吸収性を向上させてその機能を高めるとともに、投与・摂取量を減らすことで製剤の低コスト化が図れると期待される。

課題番号	LR029
------	-------

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Enhancement of water-solubility and bioavailability for bioactive substances by the formation of supramolecule with peptides
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	国立大学法人宮崎大学・工学教育研究部・准教授
	National University Corporation University of Miyazaki, Institute of Education and Research for Engineering, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	大島 達也
	Tatsuya Oshima

研究成果の概要

(和文):

難水溶性であるために経口摂取時の吸収効率が低いコエンザイム Q₁₀、クルクミン、カロテン類等の生理活性物質の水分散性を、消化ペプチドとの複合化によって向上できることを明らかにした。これらの難水溶性物質との複合化に寄与する主要なペプチドの1つを同定した。同様に、ペプチドとの複合化によって難水溶性薬物であるインドメタシン、イブプロフェン、プレドニゾロン、パクリタキセルの水溶性または水分散性を改善できることを明らかにし、これらの複合体の構造や物性について知見を得た。他方、カゼインミセルを用いてヘム鉄、ケルセチン等の難水溶性物質の分散性を高める製剤法を開発した。

(英文):

Water-dispersibility of bioactive substances such as coenzyme Q₁₀, curcumin, and carotenoids, which are poorly water-soluble and less absorbed in oral administration, are improved by the complexation with peptides. One of major peptides which contribute the complexation with poorly water-soluble molecules was identified. Water-solubility or water-dispersibility of poorly water-soluble pharmaceuticals indomethacin, ibuprofen, prednisolone, and paclitaxel was also

様式21

improved by the complexation with peptides. Physical property and structure of the complex between water-soluble molecules and peptides was studied. Meanwhile, a formulation method for enhancing the dispersibility of poorly water-soluble molecules such as heme iron and quercetin was also developed using casein micelle.

1. 執行金額 127,400,000 円
(うち、直接経費 98,000,000 円、間接経費 29,400,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

経口摂取された食品や医薬製剤に含まれる、栄養素や機能性成分、薬物原体の多くは小腸粘膜の上皮細胞から体内に吸収される。経口投与されたこれらの物質が腸管から吸収されるためには、消化管内溶液中に溶解することが必須であるが、難水溶性の生理活性物質や薬物は、消化液への溶解度・溶解速度が非常に小さいために消化液への溶解が吸収の律速段階となり、十分な吸収へと繋がらない。従って一般に難水溶性物質の経口摂取における吸収率は非常に低く、場合によっては数パーセント程度となることもある。そこでこうした難水溶性生理活性物質・難水溶性薬物を様々な分散剤と複合化して、その溶解性や分散性を改善する様々な製剤技術が開発されている。

水溶性・経口吸収性の高い製剤の例として本研究で着目したのが酵素処理ヘム鉄(HIP)である。HIPとは原料となるヘモグロビンのグロビタンパク質を酵素分解し、限外ろ過濃縮することで得られるペプチドとヘム鉄の複合体である。ヘム鉄単体は酸性～中性条件下でほとんど溶解しない難水溶性物質であるが、HIP中のヘム鉄は表面を親水性のペプチドが被覆しているため水への分散性が高く、経口摂取における吸収効率も不溶性のヘム鉄より高いことが臨床的に確認されている。このHIPの例より、タンパク質加水分解物として得られるペプチド断片は、難水溶性の生理活性物質と相互作用して水溶性の複合体となり、経口摂取におけるバイオアベイラビリティを向上させるための分子素材として期待される。

そこで本研究では、難水溶性生理活性物質、さらには難水溶性薬物の水溶性および経口吸収性高める新規手法として、消化ペプチドとの複合化について検討した。タンパク質を酵素分解して得られる消化ペプチドは、その分子量、アミノ酸の配列と組成が多種多様になり、それに伴って各ペプチドの等電点、親水性／疎水性バランスなどの化学的性質も異なる。多様な性質のペプチド混合物を生理活性物質と混合することで、一部のペプチド断片は、静電的相互作用、疎水性相互作用などの分子間力に基づいて、難水溶性物質と相補的に相互作用し自発的に複合体を形成しうる。得られる分子複合体は水媒体中において疎水性部位が内部に位置し、親水性のペプチド残基が表面に露出した、タンパク質様、あるいはミセル様の超分子構造をとると予想され、目的物質の経口摂取におけるバイオアベイラビリティを増加させるものと期待される。

本研究は、(1) 水溶性の高い「難水溶性生理活性物質・ペプチド複合体」の調製法を確立すること、(2) 形成された難水溶性生理活性物質・ペプチド複合体の物性評価と構造解析を行い、複合体の形成機構を解明すること、(3) 本手法を難水溶性薬物の水溶性改善技術へ応用すること、(4) 得られた難水溶性物質・ペプチド複合体の経口吸収性を動物実験等にて評価すること (5) 得られた知見に基づく、難水溶性物質の新規分散技術の開発 を目的として実施された。水溶性の高い「難水溶性生理活性物質・ペプチド複合体」の調製条件を見だし、各種の生理活性物質・薬物にこの技術が利用できるかを検討した。複合体の水溶性あるいは分散性を評価するとともに、複合体の構造や物性を評価した。複合化・水溶化に寄与するペプチドの構造・物性についての分析するいっぽう、得られた複合体の経口吸収性をラット吸収試験等によって評価した。(5) は申請時に含んでない内容であるが、本研究を通じて得られた知見を受けて、カゼインおよび新

規合成ペプチドを分散剤として用いることについて新たに検討した。

4. 研究計画・方法

上記の研究目的を達成するために、以下の計画に沿って研究を行った。

(1) 難水溶性生理活性物質・ペプチド複合体の調製

カゼイン、アルブミン等のタンパク質をプロテアーゼで酵素分解し、得られたペプチド混合物を分画分子量の異なる限外ろ過膜でろ過することで、所定の分子量分布からなるペプチド混合物として濃縮し、凍結乾燥して白色粉体として消化ペプチドを得た。ペプチドの物性、構造はGPC-HPLC、MALDI-TOF MS、円偏光二色性スペクトル等を用いて分析した。研究最終年には分子量と溶解性の違いによって消化ペプチドを10数種の画分に分画し、難水溶性物質の水溶化に最も寄与するペプチドの探索を行った。

このペプチドを用いて、生理活性物質・ペプチド複合体を調製した。ペプチド水溶液と、エタノール等の有機溶剤に溶解させた生理活性物質の溶液を混合し、溶剤の減圧留去、凍結乾燥を経て複合体粉末を得た。生理活性物質として難水溶性のコエンザイム Q₁₀、ヘム鉄、クルクミン、ケルセチン、レチノイン酸、βカロテン等を対象に複合体の調製を行った。複合体の調製条件が水溶性・分散性に及ぼす影響について検討するためにペプチド量、調製時 pH、振盪温度、溶媒体積比等の条件の異なる複合体を調製して比較検討した。有機溶剤を使用せずに分散性の高い複合体を得るための調製条件についても検討した。

(2) 複合体の水溶性・分散性、物性評価と構造解析、ならびに複合体形成機構の解明

調製した各種複合体粉末を水溶液中に溶解させ、精密ろ過膜でろ過して得たろ液中の濃度を定量して溶解度、あるいは見かけの溶解度を評価した。また各種ろ過膜による分画操作と動的光散乱法による粒子径測定を組み合わせ、水溶液中の複合体の粒子径と物質分布について評価するとともに、ゼータ電位測定を行った。複合体粉末については、走査型電子顕微鏡、粉末 X 線回折、示差熱分析によって試料外観や結晶性を評価した。さらに、難水溶性物質のモデル化合物として各種ポルフィリン化合物を用い、タンパク質・ペプチドと難水溶性物質との相互作用と結合親和性について、蛍光消光、円偏光二色性、等温滴定カロリーメーターによる定量解析を行った。

(3) 難水溶性薬物の水溶性改善技術への応用

難水溶性生理活性物質・ペプチド複合体と同様の手順で難水溶性薬物ペプチド複合体を調製し、その水溶性(分散性)および物性の評価を行った。対象薬物として、インドメタシン、イブプロフェン、プレドニゾン、パクリタキセルについて検討した。粒子径をはじめとした複合体の物性評価についても同様に行った。

(4) 難水溶性物質・ペプチド複合体の経口吸収性の動物実験等による評価

難水溶性物質・ペプチド複合体の経口吸収性を評価するために、小腸上皮細胞のモデルとして使用される Caco-2 細胞による薬物透過試験を行った。他方、複合体および対照試料の SD ラットへの経口投与試験を外部委託にて実施し、血漿中の薬物濃度を定量してペプチドとの複合化による経口吸収性の改善について評価した。

(5) 難水溶性物質の新規分散技術の開発

カゼインを酵素分解して得たペプチドが難水溶性物質の水溶性向上に大きく寄与したことを着想として、未分解のカゼインがヘム鉄等の難水溶性物質の分散剤として有効であるかを評価した。他方、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合成法を開発し、その物性評価を行った。

5. 研究成果・波及効果

(1) ペプチドとの複合化による難水溶性生理活性物質の分散性改善

難水溶性生理活性物質の代表例として知られるコエンザイム Q_{10} (CoQ_{10}) について、アルブミン酵素分解物として得たペプチドとの複合化によって分散性が大幅に向上することが見いだされた。数種のタンパク質原料から得たペプチドを比較した結果、アルブミン由来のペプチドが CoQ_{10} の分散性を最も高め、弱酸性領域を除く広い pH 条件下で高い分散性が示された。粒子径測定の結果、 CoQ_{10} ・ペプチド複合体は 200~280nm 程度のコロイド粒子として水溶液中に分散し、分散性の低下する pH5~6 を等電点として、それより低い pH で正、高い pH で負に帯電することが示された。

同様に、カゼイン由来ペプチドとの複合化によって、難水溶性のクルクミンの分散性が改善した。クルクミン単体が蒸留水にほとんど溶解しないのに対し、調製した複合体は大幅に分散性が高まり、弱酸性領域における見かけの溶解度は最大で約 20 倍高くなった。クルクミン複合体は粒子径 200~300nm 程度で水溶液中に分散しており、 CoQ_{10} の場合と同様に弱酸性で等電点を示した。また、調製工程で有機溶剤を使用せずに分散性の高いクルクミン・ペプチド複合体が得られる調製条件を見出した。粉末 X 線回折、示差熱分析の結果より、ペプチドと複合化した CoQ_{10} やクルクミンは結晶性を示さずアモルファスな状態で複合体に内包されていることが示された。

同様に、ペプチドとの複合化によって難水溶性物質であるヘム鉄、ケルセチン、カロテン類などの分散性を大幅に改善できることを確認した。さらに、本研究の着想の基となる HIP の物性評価を行った結果、HIP もまた粒子径 100nm 程度のコロイド粒子として水媒体中に分散していることが本研究によってはじめて明らかになった。他方、タンパク質・ポルフィリン化合物の相互作用について、蛍光消光、円偏光二色性、等温滴定カロリーメーターによる相互作用解析を行い、1:1 会合するモデル系における会合平衡定数の算出を行った結果、疎水性相互作用に基づくエントロピー駆動的な相互作用で両者が会合することが示唆された。

(2) ペプチドとの複合化による難水溶性薬物の水溶性・水分散性改善

クルクミン等と同様に、難水溶性薬物とペプチドの複合体を調製した。インドメタシン・ペプチド複合体は各種の比較試料に対して水溶性が増大することが示された。 CoQ_{10} やクルクミンの複合体が 100nm 以上のコロイド粒子であったのと対照的に、インドメタシン・ペプチド複合体は限外ろ過膜をも透過できるほど小さく、完全に水に溶解していることが示唆された。同様に、ペプチドとの複合化によってイブプロフェンおよびプレドニゾロンの水溶性も増大し、複合体は完全に溶解することが示唆された。また、水性二相抽出法によってインドメタシン・ペプチド複合体の親水性/疎水性を評価した結果、複合化によって薬物の親水性が増加していることが確認された。カルボキシ

ル基を有するインドメタシンおよびイブプロフェンの複合体の溶解性は pH に大きく依存したのに対し、非イオン性のプレドニゾロンの溶解性は pH にほとんど依存せず、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示された。経口吸収性の低い難水溶性薬物として知られる抗がん剤のパクリタキセルは、ペプチドとの複合化によって溶解はしないものの分散性が改善されることが示された。これらの結果より、消化ペプチドが各種の難水溶性薬物の分散剤として有効であることが示された。

(3) 難水溶性物質の水溶性・分散性を高めるペプチドの同定

カゼイン消化ペプチドを硫安分画と限外ろ過を組み合わせると十数種に分画して、CoQ₁₀、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、MALDI-TOF MS によりこの画分に含まれる最も主要なペプチドの構造を同定した。この成果は H26 年中の特許出願を検討している。

(4) 難水溶性物質・ペプチド複合体の吸収性評価

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、対照試料に対する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 SD ラットによる経口吸収試験を行った結果、比較試料に対して薬物の血漿濃度が 30%程度増加した。パクリタキセル複合体についてもラット吸収試験を行ったが、血漿中のパクリタキセルを検出できなかった。

(5) 難水溶性物質の新規分散技術の開発

消化ペプチドを分散剤として用いるいっぽう、生来のみセル構造を有する未分解のカゼインが難水溶性物質の分散剤として利用できることを明らかにした。カゼインとの複合化によってケルセチン、インドメタシンなどの水溶性・分散性が改善することを見だし、カゼインを多く含有する脱脂乳との複合化によってヘム鉄の分散性を改善できることを見出した(特許出願済み)。他方、難水溶性物質の分散剤となり得る両親媒性ペプチドの新規合成法による調製を行った。得られた合成ペプチドが 20 ナノメートル程のペプチドミセルの形成することを確認し、CoQ₁₀ の分散剤として機能することを確認した。

以上、消化ペプチドとの複合化によって広範囲の難水溶性生理活性物質および薬物の水溶性・分散性を大幅に改善できることが本研究によって見いだされ、用いたペプチド群のうち複合化に寄与する主要なペプチドの1つを同定した。ペプチドの分散剤としての能力は糖類や水溶性ポリマーよりも高く、分散剤として有力なシクロデキストリンと匹敵する場合もある。本技術は、従来の難水溶性物質の水溶化または分散技術に置き換わりうるものであり、水溶化剤・分散剤としての消化ペプチドの機能をこれほど詳細に研究した例は他に無い。一方、本技術によって水溶性・分散性の改善した製剤が、実際に経口摂取時のバイオアベイラビリティを向上させるかについては未だ評価試験が十分ではなく、今後は医薬・生命科学分野の研究者と連携して、細胞試験、動物による経口吸収試験、さらには臨床試験を推進する必要がある。H26 年度以降の吸収性評価等の発展研究に向けて、現在は共同研究者との連携を進めている。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 9 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tatsuya Oshima, Hiroshi Muto, Yoshinari Baba, Denaturation of lysozyme using a porphyrin derivative bearing multiple anionic groups, <i>Anal. Chim. Acta</i>, 710, 102- 110 (2012) 2. Tatsuya Oshima, Yoshinari Baba, Recognition of exterior protein surfaces using artificial ligands based on calixarenes, crown ethers, and tetraphenylporphyrins, <i>J. Incl. Phenom.</i>, 73, 17-32 (2012) 3. Tatsuya Oshima, Asuka Inada, Yoshinari Baba, Evaluation of hydrophilic and hydrophobic balance for the complex between indomethacin and casein hydrolysate using aqueous two-phase system, <i>Solvent Extr. Res. Dev. Jpn.</i>, 20, 71-77 (2013) http://www.solventextraction.gr.jp/serdj/index.html 4. Asuka Inada, Tatsuya Oshima, Hiromi Takahashi, Yoshinari Baba, Enhancement of water-solubility of indomethacin by the complexation with protein hydrolysate, <i>Int. J. Pharm.</i>, 453, 587-593 (2013) 5. Nao Matsushita, Tatsuya Oshima, Hiromi Takahashi, Yoshinari Baba, Enhanced water dispersibility of coenzyme Q₁₀ by complexation with albumin hydrolysate, <i>J. Agric. Food Chem.</i>, 61, 5972-5978 (2013) 6. 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, <i>化学工学論文集</i>, 40, 125-130 (2014) <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大島 達也, 特集記事「最先端・次世代の化学工学」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, <i>化学工学</i>, 76(4), 217-218 (2012) <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Masaya Todaka, Tatsuya Oshima, Yoshinari Baba, Production and characterization of heme iron preparation from fish blood, <i>J. Chem. Eng. Jpn.</i>, <i>in press</i> (2014) 2. 大島 達也, 飲んで吸収されやすい水溶性ヘム鉄製剤, <i>化学工業</i>, 65(7) ページ未定 (2014)
<p>会議発表</p> <p>計 58 件</p>	<p>専門家向け 計 52 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大島 達也, 戸高 昌也, 馬場 由成, ブリ魚血由来酵素処理ヘム鉄の調製と分析, 第65回 日本栄養・食糧学会大会 (於 お茶の水女子大学), 2011 年 5 月 13 ~15 日 2. 大島 達也 (依頼講演), 合成レセプター分子等によるタンパク質・ペプチドの認識 ~「分離」から「混合」へ~, 分離技術会年会 2011 (於 明治大学生田キャンパス), 2011 年 6 月 3~4 日 3. 松下 奈緒, 大島 達也, 馬場 由成, ペプチドとの混合に伴う CoQ₁₀ の水分散性の向上, 第 48 回化学関連支部合同九州大会 (於 北九州国際会議場), 2011 年 7 月 9 日 4. 戸高 昌也, 大栄 薫, 大島 達也, 馬場 由成, ブリ魚血由来酵素処理ヘム鉄の調製と物性評価, 第 48 回化学関連支部合同九州大会 (於 北九州国際会議場), 2011 年 7 月 9 日 5. 小野 弘貴, 大栄 薫, 大島 達也, 馬場 由成, アニオン性ポルフィリン誘導体との複合体形成に伴うシクロクロム c のペルオキシダーゼ活性の発現, 第 48 回化学関連支部合同九州大会 (於 北九州国際会議場), 2011 年 7 月 9 日 6. 戸高 昌也, 大島 達也, 大栄 薫, 馬場 由成, 魚血由来酵素処理ヘム鉄の分析, 化学工学会 第 43 回秋季大会 (於 名古屋工業大学), 2011 年 9 月 14~16 日 7. 小野 弘貴, 大島 達也, 大栄 薫, 馬場 由成, カルボン酸型レセプターとの結

	<p>合によるシトクロム <i>c</i> のペルオキシダーゼ活性の促進、化学工学会 第 43 回秋季大会 (於 名古屋工業大学)、2011 年 9 月 14~16 日</p> <p>8. Tatsuya Oshima, Kaoru Ohe, Yoshinari Baba, Selective Extraction of Lysine-rich Proteins by formation of Supramolecular Complex with Macrocyclic Compounds, The 9th International Conference on Separation Science and Technology (於 韓国濟州島), 2011 年 11 月 3~5 日</p> <p>9. Koki Ono, Tatsuya Oshima, Yoshinari Baba, Recognition and Enhancement of Peroxidase Activity for Cytochrome <i>c</i> Using Carboxylic Acid Ligands, The 9th International Conference on Separation Science and Technology (於 韓国濟州島), 2011 年 11 月 3~5 日</p> <p>10. Nao Matsushita, Tatsuya Oshima, Yoshinari Baba, Enhancement of Water Dispersibility of Coenzyme Q₁₀ via the Complexation with Albumin Hydrolysate, The 9th International Conference on Separation Science and Technology (於 韓国濟州島), 2011 年 11 月 3~5 日</p> <p>11. Masaya Todaka, Tatsuya Oshima, Kaoru Ohe, Yoshinari Baba, Characteristics of Heme Iron Preparation from Fish Blood of Cultured Yellowtail, The 9th International Conference on Separation Science and Technology (於 韓国濟州島), 2011 年 11 月 3~5 日</p> <p>12. 米田 タ子、大島 達也、高橋 ひろみ、馬場 由成、消化ペプチドとの分子複合体形成を利用したクルクミンの水溶化、第 4 回化学工学 3 支部合同福井大会 (於 ホテルフジタ福井)、2011 年 12 月 8~9 日</p> <p>13. 松下 奈緒、大島 達也、大榮 薫、馬場 由成、アルブミン加水分解物との複合体形成による CoQ₁₀ の水分散性の向上、第 4 回化学工学 3 支部合同福井大会 (於 ホテルフジタ福井)、2011 年 12 月 8~9 日</p> <p>14. 大島 達也、松下 奈緒、米田 タ子、稲田 飛鳥、高橋 ひろみ、大榮 薫、馬場 由成、消化ペプチドとの複合体形成による難水溶性生理活性物質の水溶性・水分散性の向上、化学工学会第 77 年会 (於 工学院大学新宿キャンパス)、2012 年 3 月 15~17 日</p> <p>15. 米田 タ子、大島 達也、高橋 ひろみ、馬場 由成、クルクミンの水溶性向上のためのペプチド複合体の調製、化学工学会第 77 年会 (於 工学院大学新宿キャンパス)、2012 年 3 月 15~17 日</p> <p>16. Tatsuya Oshima, Enhancement of water solubility for poorly water-soluble materials in supplements and pharmaceuticals by formation a supramolecular complex with peptides, 2012 World Congress on Industrial Biotechnology & Bioprocessing (於 米国フロリダ)、2012 年 4 月 29 日~5 月 2 日</p> <p>17. Tatsuya Oshima, Nao Matsushita, Yuko Yoneda, Asuka Inada, Hiromi Takahashi, Kaoru Ohe, Yoshinari Baba, Enhancement of water solubility and dispersibility for poorly water-soluble nutrients by formation a conjugate with peptides, International Association of Colloid and Interface Scientist, Conference (IACIS) (於 仙台国際センター)、2012 年 5 月 14 日~18 日</p> <p>18. Asuka Inada, Tatsuya Oshima, Yoshinari Baba, Enhancement of water solubility of indomethacin by formation of a conjugate with peptides, International Association of Colloid and Interface Scientist, Conference (IACIS) (於 仙台国際センター)、2012 年 5 月 14 日~18 日</p> <p>19. 大島 達也、松下 奈緒、米田 タ子、高橋 ひろみ、稲田 飛鳥、土肥 新平、馬場 由成、ペプチドとの複合体による難水溶性生理活性物質の水溶性向上、第 66 回 日本栄養・食糧学会大会 (於 東北大学川内キャンパス)、2012 年 5 月 18 日~20 日</p> <p>20. 大島 達也、馬場 由成、タンパク質・ペプチドとの複合体による難水溶性生理活性物質の水溶化を探る、分離技術会年会 2012 (基調講演) (於 関西大学)、2012 年 6 月 1 日~2 日</p> <p>21. 松下 奈緒、大島 達也、馬場 由成、消化ペプチド/CoQ₁₀ 複合体の水分散性評価と分析、分離技術会年会 2012 (於 関西大学)、2012 年 6 月 1 日~2 日</p>
--	---

22.	大島 達也、米田 タ子、高橋 ひろみ、大榮 薫、馬場由成、消化ペプチドとの複合化によるクルクミンの水溶化:調製条件の検討、分離技術会年会 2012(於 関西大学)、2012年6月1日~2日
23.	稲田 飛鳥、大島 達也、大榮 薫、馬場 由成、消化ペプチド・インドメタシン複合体の調製と水溶性の評価、分離技術会年会 2012(於 関西大学)、2012年6月1日~2日
24.	戸高 昌也、大島 達也、馬場 由成、水溶性の高い魚血由来酵素処理ヘム鉄の調製、分離技術会年会 2012(於 関西大学)、2012年6月1日~2日
25.	小野 弘貴、大島 達也、馬場 由成、テトラフェニルポルフィリン誘導体との複合体形成に伴うシクロム c の変性と蛍光消光の定量分析、分離技術会年会 2012(於 関西大学)、2012年6月1日~2日
26.	稲田 飛鳥、大島 達也、高橋 ひろみ、馬場 由成、カゼイン加水分解物との分子複合体形成に伴う難水溶性薬物の水溶性向上、第 49 回化学関連支部合同九州大会(於 北九州国際会議場)、2012年6月30日
27.	土肥 新平、大島 達也、高橋 ひろみ、米田 タ子、大榮 薫、馬場 由成、ペプチド存在下における各種ポルフィリン誘導体の水溶性の評価、第 49 回化学関連支部合同九州大会(於 北九州国際会議場)、2012年6月30日
28.	大島 達也、稲田 飛鳥、松下 奈緒、高橋 ひろみ、米田 タ子、大榮 薫、馬場 由成、消化ペプチドと複合化した難水溶性生理活性物質・薬物の分析、化学工学会 第 44 回秋季大会(於 東北大学川内キャンパス)、2012年9月19日~21日
29.	小野 弘貴、大島 達也、馬場 由成、テトラフェニルポルフィリンを骨格とするポリアニオンレセプターのタンパク質結合特性、日本化学会西日本大会(於 佐賀大学)、2012年11月10日~11日
30.	松下 奈緒、大島 達也、大榮 薫、馬場 由成、ペプチドとの複合化によるコエンザイム Q ₁₀ のナノ粒子化、日本化学会西日本大会(於 佐賀大学)、2012年11月10日~11日
31.	稲田 飛鳥、大島 達也、大榮 薫、馬場 由成、消化ペプチドと複合化したインドメタシンの水溶性と構造の評価、日本化学会西日本大会(於 佐賀大学)、2012年11月10日~11日
32.	戸高 昌也、大島 達也、大榮 薫、馬場 由成、マリンバイオマスを原料とした水溶性ヘム鉄複合体の調製と構造解析、日本化学会西日本大会(於 佐賀大学)、2012年11月10日~11日
33.	稲田 飛鳥、大島 達也、馬場 由成、水性二相抽出による消化ペプチドの疎水性評価と難水溶性薬物との複合体形成、第 31 回溶媒抽出討論会(於 石川県文教会館)、2012年11月16日~17日
34.	稲田 飛鳥、大島 達也、高橋 ひろみ、大榮 薫、馬場 由成、カゼイン酵素分解物との複合化によるインドメタシンの水溶化と複合体の分析、化学工学会第 78 年会(於 大阪大学豊中キャンパス)、2013年3月17日~19日
35.	大島 達也、松下 奈緒、稲田 飛鳥、山下 利沙、高橋 ひろみ、大榮 薫、馬場 由成、消化ペプチドと難水溶性生理活性物質・薬物との分子複合体の調製と物性分析、化学工学会第 78 年会(於 大阪大学豊中キャンパス)、2013年3月17日~19日
36.	大島 達也、馬場 由成、脱脂乳との複合化によるヘム鉄の水分散性向上、化学工学会第 78 年会(於 大阪大学豊中キャンパス)、2013年3月17日~19日
37.	稲田 飛鳥、大島 達也、馬場 由成、消化ペプチド・インドメタシン複合体の調製と分析、日本化学会第 93 春季年会(於 立命館大学びわこキャンパス)、2013年3月22日~25日
38.	大島 達也、松下 奈緒、山下 利沙、馬場 由成、消化ペプチド・難水溶性生理活性物質複合体の水分散性評価、日本化学会第 93 春季年会(於 立命館大学びわこキャンパス)、2013年3月22日~25日
39.	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プロ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
40.	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

<p>41. 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</p> <p>42. 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</p> <p>43. 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</p> <p>44. 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</p> <p>45. Asuka Inada, Tatsuya Oshima, Yukari Masuda, Yoshinari 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</p> <p>46. Tatsuya Oshima, Nao Matsushita, Asuka Inada, Risa Yamashita, Keishi Kubo, Hiromi Takahashi, Yoshinari 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</p> <p>47. Tatsuya Oshima, Risa Yamashita, Yukari Masuda, Hiromi Takahashi, Yoshinari 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</p> <p>48. 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 岡山大学津島キャンパス)、2013 年 9 月 16～18 日</p> <p>49. 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 岡山大学津島キャンパス)、2013 年 9 月 16～18 日</p> <p>50. 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 東北大学川内キャンパス)、2013 年 10 月 17～18 日</p> <p>51. 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</p> <p>52. 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、化学工学会第 79 年会(於 岐阜大学)、2014 年 3 月 18～20 日</p> <p>一般向け 計 6 件</p> <p>1. 大島 達也、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 附属図書館3階 視聴覚室)2012 年 3 月 1 日</p> <p>2. 最先端・次世代研究開発支援プログラム 特別講演会および研究成果発表会(於 宮崎大学 附属図書館3階 視聴覚室)2013 年 3 月 7 日</p> <p>3. 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</p> <p>4. 大島 達也、生活用品・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</p> <p>5. 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パイ</p>
--

	<p>オアペ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</p> <p>6. 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ペ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>
<p>図 書</p> <p>計 1 件</p>	<p>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>
<p>産業財産権 出 願・取 得 状 況</p> <p>計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件</p> <p>2012 年 12 月 10 日、特願 2012-267173、大島達也、水分散性の高いヘム鉄及び乳タンパク質を含む複合体のナノ粒子の製造方法</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>研究課題(LR029)の研究紹介ページ</p> <p>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>	<p>H23 年度</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 実験講座の実施 (H23 年 8 月、H23年度 宮崎サイエンスキャンプ(科学どっぴり合宿)、課題名:体に良い成分をナノカプセル化?)(於 宮崎大学、2013 年 11 月 17 日)(参加者数 7 名) 2. 公開研究発表会の開催(H24 年 3 月 1 日、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 附属図書館3階 視聴覚室)(参加者数 32 名) 3. 研究課題にかかるホームページ公開(H24 年 3 月～) <p>(http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. 双方向性のブログ開設(H24 年 1 月～) <p>(http://oshimatunivmiyazaki.blog.fc2.com)</p> <p>H24 年度</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特別講演会(招待講演3件)および研究成果発表会の開催(公開、平成 25 年 3 月 7 日 14 時 30 分～18 時、於 宮崎大学 附属図書館3階 視聴覚室)(参加者数 36 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 <p>(http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html)</p> <p>(http://oshimatunivmiyazaki.blog.fc2.com)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 学会において研究課題に関連したミニシンポジウムの開催(分離技術年会 2012(於 関西大学)、平成 24 年 6 月 1 日～2 日、於 関西大学、「医薬品および食品分野におけるナノ材料の開発と分析技術」)(参加者数 約 20 名) <p>H25 年度</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 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)

	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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(於 ベルサール新宿グランド)、2014年2月28-3月1日(参加者数 不明)</p>
<p>新聞・一般雑誌 等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

7. その他特記事項