

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)  
実施状況報告書(平成24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生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

本年度の研究目的は、『どのような材料を、どのように混合すれば、難水溶性物質の水溶性を高めた複合体が得られ、その構造はどのようなものであるか』を明らかにすることである。具体的には、異なる原料から得たペプチドや、分子量や親水性／疎水性で分画・分離したペプチドを用いて複合体を調製し、その水溶性を評価することで水溶化に寄与するペプチドの構造的要件についての知見を得る。また、精密ろ過膜・限外ろ過膜で分画した試料の物質分布と粒子径分析から、複合体の水媒体中における存在状態を明らかにする。同様の分画分析と粒子径測定から、ペプチド・難水溶性生理活性物質の一種である酵素処理ヘム鉄の構造について明らかにする。また、レチノール酸、ケルセチン、イブプロフェンといったこれまで未検討の難水溶性物質の水溶性・水分散性を向上できるかを明らかにする。さらに、昨年度までに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から、カゼイン含量が高い脱脂乳が難水溶性物質であるヘム鉄の水分散性の向上に寄与するかを明らかにする。他方、モデル物質による相互作用解析から、タンパク質と難水溶性物質の相互作用についての知見を得る。

2. 研究の実施状況

異なるペプチド原料と難水溶性生理活性物質・薬物との複合体の水溶性・水分散性を比較して、ペプチド種によって難水溶性物質の溶解能が異なることを見出した。例としてコエンザイム Q<sub>10</sub> では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コエンザイム Q<sub>10</sub> の水分散性を最も高めることを示した。複合体の分画分析と粒子径分析の結果、コエンザイム Q<sub>10</sub> とクルクミンの複合体、および酵素処理ヘム鉄が 100～300nm 程度のコロイド粒子として水媒体中に存在する一方、インドメタシン複合体は限外ろ過膜を透過できる極めて小さい粒子として水溶液中に存在することが示された。加えて、ペプチドの原料として用いているカゼインが難水溶性物質の分散剤として有効であることを利用して、カゼイン含量が多い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)。さらに、モデル系として検討したタンパク質・ポルフィリン化合物の相互作用について、蛍光消光、タンパク質の二次構造変性、マイクロカロリーメリ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。以上のように、難水溶性物質の水溶性・水分散性を高める手法の利用範囲を広げるとともに、複合体の構造について新たな知見を得た。

様式19 別紙1  
3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. T. Oshima, Y. 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)</li> <li>2. T. Oshima, A. Inada, Y. 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) <a href="http://www.solventextraction.gr.jp/serdj/index.html">http://www.solventextraction.gr.jp/serdj/index.html</a></li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ol> <p>(未掲載一査読有り) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A. Inada, T. Oshima, H. Takahashi, Y. Baba, Enhancement of water-solubility of indomethacin by the complexation with protein hydrolysate, <i>Int. J. Pharm.</i>, accepted (2013)</li> </ol>
<p>会議発表 計 24 件</p>	<p>専門家向け 計 23 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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 &amp; Bioprocessing, 2012 年 4 月 29 日～5 月 2 日</li> <li>2. T. Oshima, N. Matsushita, Y. Yoneda, A. Inada, H. Takahashi, K. Ohe, Y. 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), 2012 年 5 月 14 日～18 日</li> <li>3. A. Inada, T. Oshima, Y. Baba, Enhancement of water solubility of indomethacin by formation of a conjugate with peptides, International Association of Colloid and Interface Scientist, Conference (IACIS), 2012 年 5 月 14 日～18 日</li> <li>4. 大島達也、松下奈緒、米田夕子、高橋ひろみ、稲田飛鳥、土肥新平、馬場由成、ペプチドとの複合化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、2012 年 5 月 18 日～20 日</li> <li>5. 大島達也、馬場由成、タンパク質・ペプチドとの複合化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)、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>6. 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、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>7. 大島達也、米田夕子、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、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>8. 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、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>9. 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、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>10. 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トクロム <i>c</i> の変性と蛍光消光の定量分析、分離技術会年会 2012、2012 年 6 月 1 日～2 日</li> <li>11. 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、2012 年 6 月 30 日</li> <li>12. 土肥新平、大島達也、高橋ひろみ、米田夕子、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、2012 年 6 月 30 日</li> <li>13. 大島 達也、稲田 飛鳥、松下 奈緒、高橋 ひろみ、米田夕子、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、2012 年 9 月 19 日～21 日</li> <li>14. 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、2012 年 11 月 10 日～11 日</li> <li>15. 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<sub>10</sub> のナノ粒子化、日</li> </ol>

様式19 別紙1

	<p>本化学会西日本大会、2012年11月10日～11日</p> <p>16. 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、2012年11月10日～11日</p> <p>17. 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、2012年11月10日～11日</p> <p>18. 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、2012年11月16日～17日</p> <p>19. 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、2013年3月17日～19日</p> <p>20. 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、2013年3月17日～19日</p> <p>21. 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、2013年3月17日～19日</p> <p>22. 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、2013年3月22日～25日</p> <p>23. 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、2013年3月22日～25日</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>24. 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、2013年3月7日</p>
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状況 計1件	<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>
Webページ (URL)	<a href="http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html">http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html</a>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>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(木) 14時30分～18時、於 宮崎大学 附属図書館3階 視聴覚室)</p> <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 (<a href="http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html">http://www.chem.miyazaki-u.ac.jp/~babalab/NEXT-LR029/mysite12/index.html</a>) (<a href="http://oshimatunivmiyazaki.blog.fc2.com">http://oshimatunivmiyazaki.blog.fc2.com</a>)</p> <p>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、平成24年6月1日(金)～2日(土)、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」)</p> <p>以上、H24年度の計画書通り全て達成した。</p>
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24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 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	45,800,000	30,500,000	21,700,000	0
間接経費	29,400,000	13,740,000	9,150,000	6,510,000	0
合計	127,400,000	59,540,000	39,650,000	28,210,000	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	2,561,079	30,500,000	0	33,061,079	31,774,119	1,286,960	0
間接経費	0	9,150,000	0	9,150,000	9,150,000	0	0
合計	2,561,079	39,650,000	0	42,211,079	40,924,119	1,286,960	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	24,824,319	円二色性分散計装置、実験試薬等
旅費	1,408,010	研究成果発表旅費、講演会講師旅費等
謝金・人件費等	4,650,125	研究補助員、派遣技術補佐員人件費等
その他	891,665	英文校正、機器修理費用等
直接経費計	31,774,119	
間接経費計	9,150,000	
合計	40,924,119	

## 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
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
ヘルテ式恒温装置	PTC-423L	1	720,655	720,655	2012/10/25	宮崎大学
				0		