高機能性食品開発を指向した難水溶性機能性成分の 非晶質作製とその評価

大阪大学 大学院薬学研究科
附属創薬センター

石本 憲司

*Preparation and evaluation of amorphous solid dispersions of
poorly water-soluble functional foods*

Kenji Ishimoto

Drug Innovation Center, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

プロフィール

山口県宇部市出身。博士(薬学)大阪大学
2001年 東京薬科大学薬学部卒業
2003年 北海道大学大学院薬学研究科
博士前期課程修了
2006年 大阪大学大学院薬学研究科博士
後期課程修了
2006年～2017年 大阪大学大学院薬
学研究科 生命情報解析学分野(土井健
史教授) 特任研究員、助教、特任講師。
脂質代謝を制御する転写因子とその遺
伝子発現調節に関する研究を行う。
2017年～現在 大阪大学大学院薬学研
究科 附属創薬センター 次世代食品開
発学(三井農林)共同研究講座(中川晋
作教授) 特任講師。有効性に優れた機
能性食品開発を目指して、難水溶性の
機能性成分(茶成分、食品成分、ハー
ブ素材など)の溶解性向上を目指した
DDS 研究、ならびに ADMET、薬効
解析に関する研究を推進している。
最近の趣味は、プロ野球の応援、サイ
クリングなど。

(いしもと けんじ)

1. はじめに

食生活の中に健康食品やサプリメントなどを合理的に取り入れて、できるだけ健康な状態を維持してもらいたいといった意図、いわゆる未病の観点から、特定保健食品制度(トクホ)に加え、2015年より機能性表示食品制度が登場した。しかし機能性表示食品は、その含有された機能性成分の品質保証が常に問題となっており、科学的根拠に基づく食品開発が必要とされる。例えば難水溶性成分は、素材がもつ有効性を十分に発揮できない状態であるにも関わらず、それを商品化したものが平然と販売されている。この場合、難水溶性成分を水溶化し体内吸収性を向上させるという改良を加えることで、その有効性を発揮させる状態の商品を提供していかなければならない。またその吸収性を向上させた場合、これまで表面化していなかった良い面(有益)と悪い面(有害)が生じることが容易に予測されるため、それらを医薬品開発と同様な視点から検証し、理解を深めたいという健康食品を開発するべきである。そのような背景の中、筆者らの研究室では、薬食同源の観点から安全性・有効性に優れた機能性食品開発に取り組んでいる。特に難水溶性の機能性食品成分に着目し、その水溶性を高めることによって消化管吸収性を上げるといった DDS の手法を用いることで、従来にない有効性に優れた機能性食品

の開発を推進している。本稿では、モデル化合物として難水溶性機能性成分β-カロテンの非晶質体作製とその体内動態、安全性評価に関する研究について紹介する。

2. 水溶性に優れた

非晶質β-カロテンの創製

β-カロテンは、天然由来の色素成分で、ビタミン A 供給源や抗酸化作用を中心とした多様な生理活性をもち、生体に非常に有用な物質である¹⁾。しかし、β-カロテンは水にほとんど溶けず、消化管吸収性が非常に低いというカロテノイド類特有の欠点がある。そのため、溶けない状態にある結晶β-カロテンの機能性食品の開発に取り組んでも、体内吸収がされにくい無意味な商品しか作り出せない。そこで、筆者らはβ-カロテンの水溶性向上による消化管からの吸収改善を行う手法開発に着手した。まずβ-カロテンの水溶性を改善させるため、製薬業界で研究・応用されている非晶質固体分散技術に着目した²⁾。この技術には、熱混練法や噴霧乾燥法、凍結乾燥法などの作製法が存在するが、大量生産の際の簡便性や有機溶媒を使用しないという利点をもつ熱混練法を選択した。特に有機溶媒を使用しないという点は、食品加工において引火性を有するといった製造時の安全面やその他対策といった設備面で有利なことから、この手法は食品開発

において適していると判断した。

図1に示すように筆者らの熱混練法では、化合物に対して水溶性ポリマーと乳化剤を加え、高温状態で混練し、融解状態の基材の中に化合物を分散させることにより非晶質を作製する。実際には筆者らは、ポリマーとしてポリビニルピロリドン、乳化剤としてショ糖脂肪酸エステルを用いて、水溶性が改善した非晶質 β -カロテンの作製に成功した(特開2019-123700)³⁾。この非晶質 β -カロテンは、見かけの溶解度として約120 $\mu\text{g/mL}$ を示しており、数値としては低い値であるものの、ほぼ水に不溶な β -カロテンが獲得した画期的な溶解度であり、 β -カロテンの水溶性を評価した過去の文献報告と比較しても最大の値である。

3. 非晶質 β -カロテンの体内動態、安全性評価

β -カロテンは、バイオアベイラビリティが非常に低いことが知られている。作製した非晶質 β -カロテンが水溶性向上を獲得したことで、実際に体内動態特性に及ぼす影響を評価した。明確な β -カロテンの吸収が確認できなかった結晶投与群に対して、非晶質群をラットに経口投与すると期待通りその吸収量が増大することを確認した。また、この非晶質 β -カロテンのバイオアベイラビリティが約0.03%であることが判明した。これまでその吸収性の低さから、 β -カロテンのバイオアベイラビリティに関する正確な報告がなかったが、 β -カロテンの水溶性を高めることによって消化管吸収性を上げるという筆者らの戦略によってはじめて示された。

本来吸収されにくい β -カロテンが、非晶質化により大量に生体内に

図1 熱混練法を用いた非晶質 β -カロテンの作製

吸収されることで、従来観察されなかった有益あるいは有害な作用が起こることが考えられる。そのため、非晶質化 β -カロテンの機能性食品開発を行うに際して、この安全性を厳密に評価しておく必要がある。そこで、非晶質 β -カロテンを2週間反復投与した際の肉眼的な観察、体重および摂餌量の測定、血液学的検査および血液生化学的検査等の項目を検討したところ、コントロールとの差は認められなかった。これらの結果は、非晶質 β -カロテンの吸収量増加に伴う安全性に問題はないことを示す。その一方で、今回の反復投与試験の評価は、医薬品の毒性評価のガイドラインに基づいたものである。多少のリスクがあっても薬理作用を得るために服用する医薬品と異なり、食品では安全・安心であることが必要条件となる。機能性食品の場合、より長期間摂取し続けることや一度に過剰量を摂取することが想定されるため、既存の医薬品のガイドラインによる評価法では不十分である可能性がある。今後は食品開発を意識した新たな安全性試験方法を提唱していくとともに、非晶質 β -カロテンの有効性を検討してい

く必要がある。

4. おわりに

本稿では非晶質 β -カロテンについて紹介したが、筆者が所属する研究室では、カロテノイド骨格以外にも難水溶性機能性成分、例えばフラボノイド骨格をもついくつかの成分について、すでに非晶質化の作製、水溶性・吸収性の改善に成功している。筆者らが用いた手法は特定の骨格構造をもつ機能性成分だけでなく、様々な骨格をもつ成分に対しても応用可能である。近年、グローバルな大型新薬の開発が難しい状況において、高機能性かつ信頼性の高い健康食品を予防医学・代替医療として活用することが期待されている。今後、機能性食品の安全・安心を確保する評価系を構築し、高機能性食品の開発を推進していく。

文献

- 1) Johnson E.J., *Nutr. Clin. Care*, 5, 56-65 (2002)
- 2) Aungst B.J., *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 106, 921-929 (2017)
- 3) Ishimoto K., *et al.*, *J. Food Sci. Technol.*, 56, 3540-3546 (2019)