医薬品の評価のための味覚センサ開発

池崎 秀和

Development of Taste Sensor for Bitterness Evaluation of Drugs

Hidekazu Ikezaki

Intelligent Sensor Technology, Inc.; 5-1-1 Onna, Atsugi, Kanagawa 243-0032, Japan.

(Received August 31, 2013)

In pharmaceutical fields, the palatability of drug formulation has been attracted, especially for children. It is excellent that pediatric medicines are delivered to a famine-stricken area on volunteer work. However, children cannot take extremely bitter drug because they are said to be highly sensitive to bitterness. Therefore, we contribute to the development of formulation palatable to children by providing pharmaceutical industry with “the measure of taste”. In taste sensing technology, we established two methods to control the sensor’s characteristics by optimizing both electric density and hydrophobicity of membrane. These innovative approaches enable the development advanced taste sensors to fulfill the 4 types of requirements: (1) The threshold of taste sensors must be the same as the human taste threshold; (2) Taste sensors must respond consistently to the same taste like the human tongue; (3) There must be a clearly defined unit of information from taste sensors; and (4) Taste sensors must detect interactions between taste substances.

Key words—taste sensor; electronic tongue; bitter

背景

従来、味とは主観的な指標であり、客観的な評価は不可能と言われていた。食品・飲料会社での味の評価は、主に官能試験と化学分析によって行われている。しかし、プロのパネルによる官能検査であっても、検査項目の統一基準がなく、各社毎の価値基準で行われている。また、官能検査はパネルの個人差、体調や食文化・伝統などに大きく影響され易い。一方、HPLC などのような化学分析により、定量的な分析値を得ることが可能であるが、味物質の種類は膨大にあり、総合的な味の評価は困難である。また、「苦味が抑制される」という味物質間の相互作用は一般的な分析機器では評価は難しい。

味は好みも係わってくるが、もっと単純に苦味の閾値に関する個人差を示す (Fig. 1)。キニーネ塩酸塩を用いて 26 人に苦味の閾値の官能検査を行った。0.01 mM で苦味を感じる人がいる一方で、その

30 倍の 0.3 mM でないと苦味を感じない人がいることが分かる。平均は 0.03 mM で広い分布を示している。このように、人の感覚は、好み以前に、単純な苦味の閾値だけでも大きく違う。例えば、0.3 mM の閾値の人が製剤設計した場合は患者さんは、どう感じるであろうか。このように、誰でも味を客観的に評価可能な世界共通の「味のものさし」は必須である。

Fig. 1. Individual Differences in Bitterness Intensity

The author declares no conflict of interest.

株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー
(〒243-0033 神奈川県厚木市恩名 5-1-1)

e-mail: Ikezaki.Hidekazu@insent.co.jp

本総説は、日本薬学会第 133 年会シンポジウム S30-302 で発表した内容を中心に記述したものである。

味のものさしを目指した味覚センサ開発

1989年、九州大学の都甲 潔主幹教授ら（当時、助手）は、人工脂質膜が呈味物質に応答して膜電位変化を引き起こすことを発見した。そして、種類の異なる人工脂質膜が五基本味を呈する化学物質に対して、異なる応答パターンを示すことを発見した。¹⁾ この発見により、世界で初めて、マルチチャネル脂質膜センサを用いた「味を計測する」という概念が創られた。その後、計測器メーカーのアリツの研究所と味覚センサの実用化の共同開発が1991年から開始され、1993年には世界で初めての味覚センサ「味認識装置 SA401」の実用化に成功した。味覚センサは試験発売として、公共の研究機関や大手食品会社の研究所に納入され、コーヒーやビールなどの評価が可能であることが示唆された。

客観的な指標となり得る世界共通の「味のものさし」を目指して、1本1本のセンサを基本味毎に特化させ、おのこのセンサより基本味毎の単位を創造しようと考えた。²⁾ 例えば、苦味センサは多くの苦味物質に応答するだけでなく、強い苦味を呈する苦味物質には感度も高く、つまりは人の感度との相関が高い。このように、1本1本のセンサが、「広域選択性」を有するのである。もちろん、苦味抑制等の相互作用も人と同様に応答しなければならない。

医薬品の苦味評価用センサ

医薬品に特化した BT0 センサは、センサ膜の組成である可塑剤と脂質の種類及び含有量を最適化することにより、塩基性薬物の苦味測定に特化した設計になっている。^{3,4)} BT0 センサの特性を検討するため、各種のサンプルを測定した結果を Fig. 2 に示した。なお、塩基性苦味を有する医薬品の基本モデル化合物として、キニーネ塩酸塩を用いた。Figure 2 から、BT0 センサはキニーネ塩酸塩に選択性が高く、苦味以外の基本味物質にはほとんど応答していないことが分かる。医薬品は原薬以外の賦形剤や添加物との混合物であり、苦味を正確に測定するためには原薬のみに応答することが要求される。この Fig. 2 の結果は、このセンサがサッカリンナトリウムなどの人工甘味料存在下でも選択的に原薬の苦味を検出できることを示している。また、センサ感度も高く、従来のセンサに比べおよそ5倍の感度を示した。

薬物の未知の苦味を評価するためには、苦味物質

Fig. 2. High Sensitivity and Selectivity to Drug Bitterness

Fig. 3. Relation between the Sensory Score and Sensor Output for Hydrochloride Salts

への選択性・感度が高いとともに、センサ出力と官能との間に高い相関性が必要とされる。Figure 3 に、9種類の塩酸塩薬物に対するセンサ出力と官能試験で求めた苦味強度との相関を示す。図のように、相関係数は 0.86 と両者に高い相関が認められた。この結果は、苦味に対する苦味センサの感度がヒトの感度に近いことを示している。このようにして開発

池崎秀和

1986年早稲田大学理工学部電気工学専攻修士修了。1986年アリツ株式会社、味覚センサの研究開発に従事。2002年同社退社、㈱インテリジェントセンサーテクノロジー設立。現在、同社代表取締役社長。工学博士。飯島記念食品科学振興財団技術賞、経済産業省ものづくり日本大賞特別賞、井上春成賞。

された BT0 センサを用いた製剤設計への応用が報告されている。^{5,6)}

次に実際の食品に用いられているマスキング剤で環状オリゴ糖（別名：シクロデキストリン若しくは、サイクロデキストリン）の例を示す。環状オリゴ糖は、分子の中が空洞であり、空洞の周りには疎水基があり、その空洞に苦味や渋味物質を取り込む（包摂）ことができる。苦味や渋味物質は包摂されると苦味や渋味を感じなくなる。また、苦味や渋味物質の分子の大きさはまちまちであり、それらに適合するように空洞のサイズを変えたものが用意されている。食品ではカテキン増量のお茶等に用いられている。医薬品の苦味の抑制の例を示す（Fig. 4）。⁷⁾ ここでは、 γ のサイズの環状オリゴ糖では、

Data : Prof. Uekama, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Japan

Fig. 4. Bitterness Masking Using Chemical Method

少し包摂され、苦味が減少し、 α , β と HP- β のサイズの環状オリゴ糖では、完全に包摂され、苦味がほとんど感じられなくなったことを意味している。味覚センサと官能値に高い相関があり、マスキングの評価に効果的であることが分かる。

最後に、マスキングのモデルを Fig. 5 に示す。苦味のマスキングについては 3 種類考えられる。1 つは、環状オリゴ糖のように、苦味物質と結合して、膜に吸着できなくなるタイプ。もう 1 つは、ミルクやリン脂質のように、膜表面をコーティングして、苦味物質が膜へ吸着できなくなるタイプである。もう 1 つは、塩や酸のように、膜の表面電位を下げて、電気的に吸着できなくするタイプである。

人の感覚の違いの視覚化

味覚センサは、食品業界においては、多様な消費者のニーズの調査にも活用されている。

例えば、好みの年齢による差をみるには、POS データを味覚センサのデータに付加してみる。ここでは、レギュラーコーヒーの味センサの結果に年齢別の売上高をバブルチャートの大きさに表した (Fig. 6)。左上は、20 代、30 代の POS データであり、若者は、酸味が弱く、苦味が強いゾーンが売れていることが分かる。一方、右下は、40 歳以上の POS データであり、40 歳以上では、酸味が強く苦味が少ないゾーンが売れていることが分かる。苦味が強く酸味が弱いゾーンは、シアトル系のコーヒーチェーンの味であり、苦味が弱く酸味が強いゾーンは、喫茶店の味であり、世代間の好みの違いを示し

Fig. 5. Mechanism of Masking Effect of Bitterness Masking Materials

Fig. 6. Generational Differences in Coffee Taste Preferences of Japan's Young & Old

ている。人の感覚の違いは、地域差、年齢差、男女差等で変わってくる。特に世界の地域差は、想像を絶する程違う。お互いに理解が困難な差をつなぎ、埋めるのが、共通の味の言語である味覚センサである。

展望

今後の研究開発の展望について概要を述べる。センサ開発においては、官能との一致性を高めるためにセンサ BT0 の開発改良を続けていく必要がある。また、多くの薬物及びその濃度依存性についての測定結果を収載したデータベースを構築し、味覚センサによる医薬品評価の適用範囲を明確にしていく必要がある。アプリケーションにおいては、口腔内をより正確にシミュレートできるシステム作りと評価のためのプロトコル作成を今後も継続的に進めていく。人の官能は、舌の味細胞で受容される味覚情報だけではなく、脳での認識もあるため、味覚センサにおける出力を基に、こうした人間の味の認識を反映させた形での評価系の構築についても検討を進めていく。

われわれは味覚センサを用いて苦味評価技術を構築することで、製剤業界、薬を服用する患者様のために、「飲み易い薬」に少しでも貢献できるように、今後も努力していく。

謝辞 最後に、これまで味覚センサを支えて下

さった大学及び公共機関の先生方、また、多くの製薬会社の研究者の方々に深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Hayashi K., Yamanaka M., Toko K., Yama-fuji K., *Sens. Actuators B Chem.*, **2**, 205–213 (1990).
- 2) Ikezaki H., Kobayashi Y., Toukubo R., Naito Y., Taniguchi A., Toko K., *Proceedings of the 10th International Conference on Solid-State, Sensors and Actuators*, Sendai, June 1999, pp. 1634–1637.
- 3) Kobayashi Y., Hamada H., Yamaguchi Y., Ikezaki H., Toko K., *IEEEJ Trans.*, **4**, 710–719 (2009).
- 4) Kobayashi Y., Habara M., Ikezaki H., Chen R., Naito Y., Toko K., *Sensors*, **10**, 3411–3443 (2010).
- 5) Ito M., Yoshida M., Kobayashi Y., Hiraoka M., Ikezaki H., Uchida T., *Sensors and Materials*, **23**, 483–492 (2011).
- 6) Harada T., Uchida T., Yoshida M., Kobayashi Y., Narazaki R., Ohwaki T., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1009–1014 (2010).
- 7) Ono N., Miyamoto Y., Ishiguro T., Motoyama K., Hirayama F., Iohara D., Seo H., Tsuruta S., Arima H., Uekama K., *J. Pharm. Sci.*, **100**, 1935–1943 (2011).