

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	薬剤科学技術の戦略的応用による米糠由来機能性成分の経口吸収性制御				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
	研究協力者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行

講演題目
自己乳化型製剤化技術による γ -oryzanol の生物薬剤学的特性向上
研究の目的、成果及び今後の展望 医薬品や機能性食品に用いられる γ-oryzanol (OZ) は米ぬかに含まれる化合物であり、コレステロール低下作用や抗酸化作用、抗炎症作用などが報告されている。しかしながら、OZ は水への溶解性や経口吸収性が乏しく、疾患の予防や治療での有効活用には物性改善が望まれる。本研究では、溶解性改善による OZ の経口吸収性と機能性の向上を目的とし、OZ の self-emulsifying drug delivery system (SEDDS/OZ) を開発し、物性、経口吸収性ならびにコレステロール低下作用について精査した。 OZ 原末を coconard MT, tween 80 および polyethylene glycol 400 からなる混合物に溶解して SEDDS/OZ を調製した。水に分散後の SEDDS/OZ について透過型電子顕微鏡による形態観察および動的光散乱法による粒度分布測定を実施した。溶出試験第一液 (pH1.2) および第二液 (pH6.8) を用いて溶出・分散挙動の評価を行った。OZ 原末 (100 mg/kg) および SEDDS/OZ (100 mg-OZ/kg) をラットに経口投与後、主要代謝物である ferulic acid (FA) の血漿中濃度を測定することで経口吸収性を評価した。Poloxamer 407 (P407; 500 mg/kg) 単回腹腔内投与により脂質異常症モデルを作成し、OZ 原末 (50mg/kg) および SEDDS/OZ (50 mg-OZ/kg) 経口投与によるコレステロール低下作用を精査した。 SEDDS/OZ は水中にて平均粒子径 176 nm の均一かつ微細なエマルジョンを形成した。溶出試験では、第一液および第二液の両方において、SEDDS/OZ は OZ 原末と比較して速やかに分散し、試験開始 120 min においても高い分散状態を維持しており、その溶解性を顕著に改善した。OZ 原末 (100 mg/kg) および SEDDS/OZ (100 mg-OZ/kg) をラットに経口投与後、主要代謝物である FA の血漿中濃度の速やかな上昇および消失が見られた。FA の area under the concentration-time curve (AUC) は SEDDS/OZ 投与群では OZ 原末投与群と比し 3.7 倍高値を示した。SEDDS/OZ 投与群における経口吸収性増大は、SEDDS/OZ が微細なエマルジョンを形成し、ラットの消化管内において OZ の溶出・分散挙動が改善したことに起因すると推察する。コレステロール低下作用評価において、P407 処置群は肝臓でのコレステロール生合成が促進されることで、血漿中総コレステロール濃度がコントロール群と比較し 4.93 倍に上昇した。本モデルラットへの OZ 原末 (50mg/kg) 単回経口投与群では、有意なコレステロール低下作用が見られなかったが、SEDDS/OZ (50 mg-OZ/kg) 単回経口投与群は、P407 投与後 24 h における血漿中総コレステロール濃度の上昇を 65.4% 抑制し、有意な血漿中コレステロール濃度の低下作用を示した。この結果は SEDDS 技術の適用により、OZ の経口吸収性が向上したことで、肝臓におけるコレステロール生合成の抑制作用が増強したことによると推察する。 以上の知見より、SEDDS 技術は OZ の生物薬剤学的特性を改善し、コレステロール低下作用をはじめとする OZ の機能性向上に貢献するものと期待する。