

ナノ粒子の食品への展開

金城 綾乃*・尾形 望嘉・松尾タケル・江口暢次朗・鶴丸 早織
平野 隆・福田宏太郎・原 敏夫・永井 朋子・松原 正東

(株式会社先端医療開発)

先端医療開発は2007年に九州大学発のベンチャーとして設立された。設立目的は、九州大学医学部江頭健輔教授のピタバスタチン封入ナノ粒子の臨床実用化を図ることにあった。ピタバスタチンは高脂血症治療薬として知られているが、血管新生の活性を持つことに着目し、下肢虚血治療薬への可能性を探った。そのために薬剤の徐放化が必要であることから、ナノ粒子への封入を行い患部へ注入する治療法を考案した¹⁾。現在、この治療法は医師主導型臨床試験フェーズI/IIaまで進み、2018年11月に企業へライセンスアウトされた。しかし、この治療法が臨床に至るまでには時間と費用がかかることから、ナノ化技術を開発費用が少なく、開発期間の短い食品分野への展開を試みた。

ここで、医薬品と食品についての規制の違いが明らかとなった。前述のピタバスタチンナノ粒子の製造に用いていた生分解性の乳酸とグリコール酸の共重合体(PLGA)が食品分野では認められていないことである。PLGAは、武田薬品工業株式会社によりマイクロ粒子製剤の前立腺癌治療薬(リュープリン)の高分子として用いられ、生分解性と徐放性を兼ね備えた優れた性質を持つ²⁾。PLGAが食品で用いられていないことから、食品用高分子を用いる方針に転換した。

従来、ナノ粒子の製造は反応釜(バッチ)を用いて行われてきたが、バッチ法においては、薬物と高分子の溶液を大量の水中に滴下する(図1)。したがって、最初の一滴と最後の一滴ではナノ粒子の析出に差があり、最後の一滴のナノ粒子の直径は水溶液中の有機溶媒割合が高くなるため最初の一滴より大きくなる。さらにバッチ法は大量製造に向いておらず、一回に作製できるナノ粒子の量は釜の大きさに限定される。臨床試験に用いる量のナノ粒子を製造するには複数のバッチが必要となるが、バッチごとでナノ粒子の直径が異なるため、必要以上のバッチを作製し規格に合ったものを選択せざるをえない。また、バッチ法では反応釜は開放系であるため、医薬品で要求される適正製造基準(Good Manufacturing Practice: GMP)を満たすのが困難である。以上の点か

ら、バッチ法は製造時間が長く、コストが高くなる問題があった。

弊社は創業以来バッチ法でナノ粒子の製造を行ってきたが、2016年に新しい製造法、エム・テック株式会社の強制薄膜式リアクター アルリア(Ultimate Reactor: ULREA[®])を導入した。図1に示すようにナノ粒子を形成する反応場は直径10 cmの2枚の円盤(ディスク)間のマイクロ単位の間隙であり、この間隙を高速で流れる水に薬物と高分子の溶液を連続的に滴下する³⁾。このプロセスにより直径数ナノ～数マイクロ、かつ直径の分散の少ない粒子が連続的に得られる。この方法により、バッチ法での問題が解決され、GMP適合、大量連続、均一、製造時間の短縮が可能となり、全体的に費用を一桁下げることができた。

ナノ粒子の食品分野への展開でまず取り組んだのが、健康食品として古くから知られている玄米の胚芽抽出液の主成分「 γ -オリザノール(γ -Oryzanol: Orz)」である。琉球大学医学部第二内科益崎裕章教授は肥満糖尿病モデルマウス(ob/obマウス)にOrzを経口投与することにより、動物性脂肪に対する嗜好性の低下、高血糖の改善効果を見いだした^{4,5)}。しかしOrzは水にきわめて溶解性が低く、活性を示すには大量投与が必要である。その解決のため弊社はPLGAを用いてOrzをナノ化し、Orzとして1000分の1の投与量で同等の活性を得ることができた⁵⁾。また、ナノOrzはマウスおよびラットにおいて、経口摂取後の血中移行濃度が高まったことが確認された。さらに、Orzの食品としての展開を図るため、厚生労働省で認められた食品分野において使用可能な高分子(Hydroxypropyl Cellulose: HPC)を配合し、ナノ粒子およびその錠剤の作製に成功した。このOrz錠剤を用いて臨床試験を行ったところ、有害事象がないこと、体内脂肪が低下することを認めた。

2015年、本社のある博多で、明太子の製造企業から亜硝酸塩を用いているので明太子を欧米に輸出できないと相談があり、代替色素開発の要請を受けた。古くローマ時代から硝石が食肉に赤みと防腐作用をもたらすこと

*連絡先 株式会社先端医療開発 おきなわ研究所 E-mail: nlab@sentaniryoku.co.jp



が知られていたが、19世紀にこの作用が亜硝酸塩によるものと明らかにされた。現在でも亜硝酸塩は発色剤および防腐剤として広く食品に用いられている。しかし亜硝酸塩は食肉中でタンパク質と反応し、発癌性のジメチルニトロソアミンを生じるとされており、使用制限が設けられている。WHOは2015年に肉製品摂取により大腸癌のリスクが高まると警告しており⁶⁾、亜硝酸塩は各国の食品で使用が制限される方向にある。弊社は沖縄県に研究所を設けていることから、代替色素として、沖縄伝統食品の豆腐ように用いられている「紅麴菌の赤色色素」に着目した⁷⁾。紅麴菌は古くから中国や台湾で紅酒や豆腐乳の製造に使用されており、分類学上は味噌、醤油、日本酒に用いられる麴菌 (*Aspergillus oryzae*) と同じ子囊菌類に属し、深紅色の色素を生産する⁸⁾。機能性としては、紅麴菌の一部が生産するロバスタチンの血清コレステロール低下作用がある⁹⁾。また、豆腐ようで用いられている紅麴菌 (*Monascus purpureus*) は桿菌 (*Bacillus*)、

連鎖球菌 (*Streptococcus*)、緑膿菌 (*Pseudomonas*) に対する抗菌活性も報告されている¹⁰⁾。主な紅麴菌の色素の赤色系は rubropunctatin, monascorubrin, 紫色系は rubropunctamine, monascorubramine, 黄色系は monascin, ankaflavin である⁸⁾。紅麴色素はすでに明太子の色素として試みられていたが、色褪せが速く、独特の匂いがする問題があった。その解決のため、弊社では食品に認められている高分子を用いて紅麴色素のナノ化に挑戦し、試行錯誤の末にナノ化に成功した。紅麴色素のナノ粒子は、色素のエタノール溶液を、ULREA[®] 中で高速水流 (HPC 溶液) に滴下することで得られ、その平均粒径は40~150 nmである。溶液中の難水溶性物質は、溶媒のエタノールが水中に瞬時に拡散するため、取り残されてナノ粒子を形成する。バッチ法で作製された紅麴

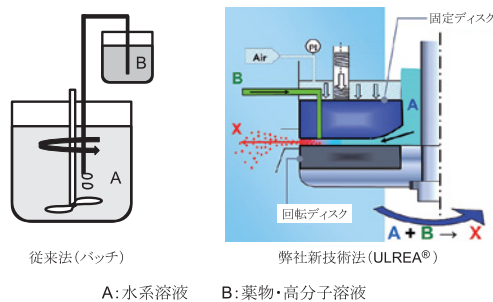


図1. ナノ粒子作製法の原理. (左側) 従来法 (バッチ): 攪拌中の水系溶液Aに薬物・高分子溶液Bを滴下. (右側) 弊社新技術法 (ULREA[®]): 2枚のディスク間 (間隙 数~数十 μm) に水系溶液Aを流し、上側の固定ディスクから薬物・高分子溶液Bを注入. 下側のディスクは500~3,000 rpm で回転.

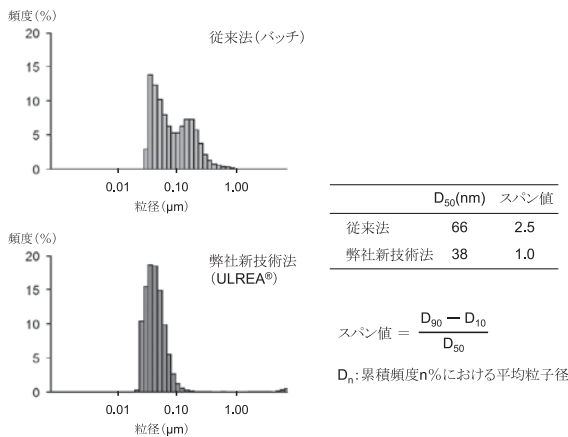


図2. 紅麴色素ナノ粒子の粒度分布. 動的レーザ光散乱装置, Nanotracc Wave UT151, マイクロトラック・ベル株式会社 (大阪).

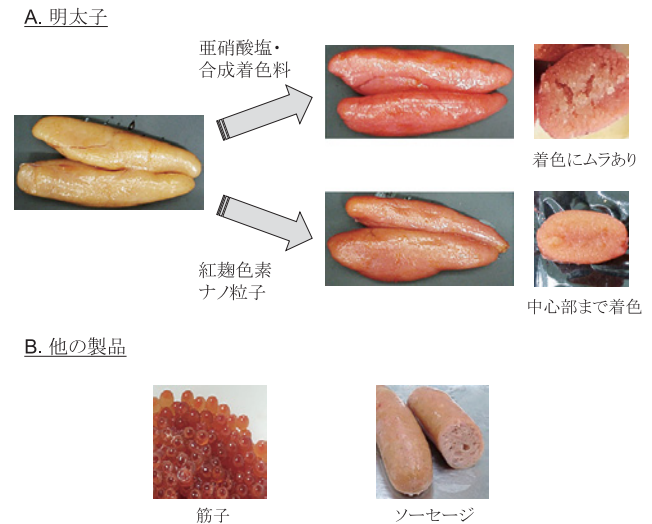


図3. 紅麴色素ナノ粒子を用いた弊社製品試作

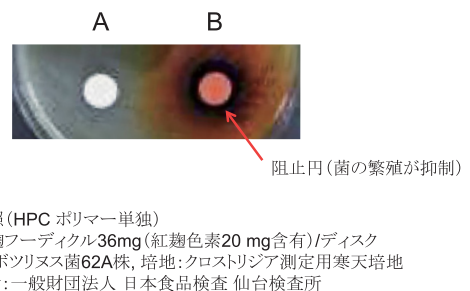


図4. ボツリヌス菌に対する紅麴フーディクルの抗菌活性. ハム・ソーセージで問題となるボツリヌス菌に対する抗菌活性を確認.



色素ナノ粒子のスパン値は2.5に対し、ULREA[®]法では1.0となり粒度分布の狭いナノ粒子が得られた(図2)。

製造した紅麴色素ナノ粒子を唐辛子、各種調味料とともにスケトウダラの卵に漬け込み、明太子製造の実証試験を行った(図3A)。それにより、①内部までの浸透性が優れている、②退色性が少ない、③ペーパーディスク法でポツリヌス菌に対し抗菌活性がある(図4)、④色素使用量が約60%減少する、という結果が得られた。

「ナノ化」は創薬において高価なため使用がためらわれていたが、食品分野ではさらにコストは大きな問題となる。しかし、食品に用いる高分子への変更、ナノ化プロセスの単純化、使用量の節約などの積み重ねにより、食品分野でも十分太刀打ちできるコストに下げることができた。天然由来の赤色色素の需要は大きく、明太子の市場は約1,300億円であるが、明太子以外にも「筋子」「鮭」「ソーセージ」への展開が可能である(図3B)。

弊社はこれまでナノ粒子による創薬を目指してきたが、本稿に記したように、ナノ化技術を食品あるいはサプリメント分野に展開を図ってきた。食品分野でナノ技術を導入したのは弊社が世界で初めてであるため、フーディクル(FoodとParticleを組み合わせた造語)と名付けてナノ化を受け入れやすくする入口を設けた。すでにクルクミンナノ粒子の場合に示されたように、ナノ化することにより体内への吸収が二桁近く上昇した¹¹⁾。このように

ナノ化により従来にないエビデンスに基づいた健康食品が得られると考えている。

謝 辞

本研究開発に対する沖縄県およびNEDO：国立研究開発法人エネルギー・産業総合開発機構からの助成に感謝致します。また、本研究を遂行するに当たり、多大なご尽力を賜りましたエム・テック株式会社代表取締役会長榎村真一氏、株式会社岡田DDS研究所代表取締役所長岡田弘晃博士、琉球大学農学部橘信二郎准教授、琉球大学医学部益崎裕章教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) Oda, S. *et al.*: *J. Vasc. Surg.*, **52**, 412 (2010).
- 2) Okada, H.: *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **28**, 43 (1997).
- 3) 荒木加永子ら：製剤機械技術研究会誌, **20**, 114 (2011).
- 4) Kozuka, C. *et al.*: *Diabetes*, **61**, 3084 (2012).
- 5) Kozuka, C. *et al.*: *Drug Deliv.*, **24**, 558 (2017).
- 6) World Health Organization: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240_E.pdf (2015/10/26).
- 7) 安田正昭：生物試料分析, **39**, 299 (2016).
- 8) 西谷真人, 稲垣 雅：日本補完代替医療学会誌, **6**, 45 (2009).
- 9) Endo, A.: *J. Antibiot.*, **32**, 852 (1979).
- 10) Wong, H. and Bau, Y.: *Plant Physiol.*, **60**, 578 (1977).
- 11) 平野 隆ら：製剤機械技術学会誌, **27**, 63(2018).