

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

研究テーマ	柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの多機能性解明と食品素材への高度利用				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
	研究分担者	所属・職名	松山大学薬学部・准教授	氏名	山内 行玄
		所属・職名	薬学部・薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
		所属・職名	薬学部・薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
	発表者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良

講演題目

柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの体内動態ならびに肝保護効果精査

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】柑橘果皮に含まれるポリメトキシフラボノイドである Nobiletin (NOB) は、抗認知症作用や抗炎症作用などその多様な機能性から近年注目されている機能性食品素材である。興味深い薬理活性を提示するものの、難水溶性である NOB は oral bioavailability (BA) が低く、その実用化に際して生物薬剤学的な改善が求められている。本研究では NOB の溶解性および経口吸収性改善を指向した固体分散体制剤 (SD) を調製し、各種物性ならびに薬物動態学的評価を行った。

【方法】NOB を hydroxypropyl cellulose-SSL と 1:1 で混合し、ジルコニアビーズ共存下にて wet-mill 処理を行い、凍結乾燥後 NOB の SD 製剤 (NOB/SD) を得た。NOB/SD の表面形態、粒子径、結晶性、溶出特性をそれぞれ評価した。血中 NOB ならびに NOB 代謝物濃度測定のため UPLC/ESI-MS を用いてメソッドを開発し、ICH Q2B ガイドラインに従ってバリデーションを行った。SD 系雄性ラットに NOB および NOB/SD 経口投与した際の体内動態を精査した。

【結果】NOB/SD は水に速やかに分散し、動的光散乱法によって平均粒子径 120 nm の結晶性粒子の存在を認めた。NOB/SD は NOB と比較して優れた溶出特性を示し、水および pH1.2 溶液中での溶解速度はそれぞれ約 30, 17 倍増大した。NOB および 4'-demethyl NOB の体内動態解析のため、UPLC/ESI-MS を用いて高感度かつ再現性の高い測定系を確立した。ラットに NOB/SD (20 mg-NOB/kg) を経口投与した際、NOB の BA は NOB (20 mg/kg) 投与群と比べて約 13 倍高値を示し、興味深いことに NOB の非晶質製剤よりも高い BA を認めた。一方、代謝物 3'- および 4'-demethyl NOB の血中濃度は検出限界 (10 ng/mL) 以下であったが、肝臓では NOB ならびに代謝物が蓄積する傾向にあった。本製剤を肝線維症モデルラットに経口投与 (2 mg-NOB/kg) した際、NOB 原末投与群 (2 mg/kg) と比較し、肝臓内 NOB および代謝物濃度の上昇を認めた。本製剤投与群では、血漿中 ALT, AST 活性の上昇をそれぞれ約 48, 39% 抑制し、NOB 原末投与群と比較し、肝細胞線維化の有意な抑制を認めた。本製剤技術の適応により、ラットにて NOB の経口吸収性向上を認め、NOB の溶解性ならびに BA 改善が NOB の肝保護機能増大に寄与したものと考えられる。

【考察】SD 製剤技術は機能性食品素材である NOB の溶解性および経口吸収性をともに顕著に改善し、NOB の機能性向上に寄与するものと期待する。