

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	超分子性ペプチド複合体の自発的形成による生理活性物質の水溶化とバイオアベイラビリティの強化
研究機関・部局・職名	国立大学法人宮崎大学・工学教育研究部・准教授
氏名	大島 達也

【研究目的】

本研究では、タンパク質を加水分解して得られるペプチド断片の混合物を、難水溶性の生理活性物質および薬物と複合化することでその水溶性を高める技術を開発する（図1）。ペプチドは分子量とアミノ酸の配列・組成の違いに基づく構造多様性を有しており、それに伴って各ペプチドの等電点、親水性／疎水性バランスなどの化学的性質も大きく変化する。多様な物性のペプチドの混合物を生理活性物質・薬理物質と混合することで、一部のペプチドは静電的相互作用、疎水性相互作用などの多様な分子間力に基づいて難水溶性物質と相互作用し、水媒体中で自発的に超分子的な複合体を形成すると期待される。ペプチドは難水溶性物質との相互作用に伴い誘導適格的に立体構造を変えることが可能であり、水媒体中において形成されるこの分子複合体は疎水性部位がその立体構造の内部に内包され、親水性のペプチド残基が表面に露出した、いわばタンパク質様（あるいはミセル様）の超分子構造をとると考えられる。こうして形成された超分子複合体は、難水溶性物質を内包して、かつ水溶性であり、その経口摂取における吸収性は増加するものと期待される。

このような研究概念に基づいて、本研究では難水溶性生理活性物質・難水溶性薬物の水溶化技術となる超分子性ペプチド複合体の調製に取り組む。具体的には、以下の①～③について研究を行う。

① 水溶性の生理活性物質／ペプチド複合体、および薬物／ペプチド複合体の調製法の確立、

② 形成された難水溶性物質・ペプチド複合体の物性評価と構造解析、複合体形成機構の解明、

③ 複合体の化学的安

定性評価、細胞実験および動物実験によるバイオアベイラビリティの評価

これらの研究結果から得られた知見を総括し、難水溶性の機能物質が水溶化させる

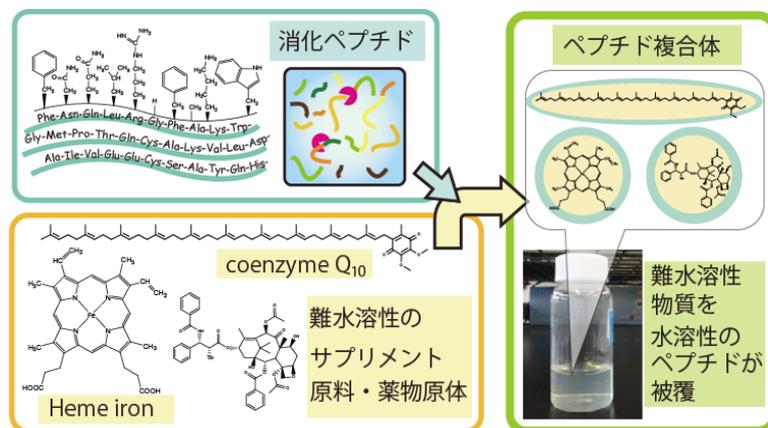


図1. 難水溶性物質・ペプチド複合体調整の概念図

ためのペプチドの構造的要件を明らかにし、多様な生理活性物質・薬物の水溶化方法に一般化させるための基礎理論を体系化させることが本研究の最大の目標である。さらに、良好な条件で調製された複合体について、ヒト上皮細胞を用いた細胞透過性試験（当初計画には含まれず）、ならびにラットによる吸収性試験を行い、本研究の水溶化技術が目的物質の体吸収性向上に有効であるかを検証する。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

研究代表者は数多くの難水溶性物質を試験し、ある程度の可溶化に成功し、一定の成果を得ている。難溶性物質の水への分散性は上昇したものの、当初の予定と異なりその多くがコロイドであり、ペプチドとの相互作用、超分子構造などの解析が不能となっている。また可溶化で生じた、数百 nm のコロイド粒子よりもはるかに小さい粒子についても、複合体形成についての十分な研究がなされておらず、複合体形成による水溶化に主要なペプチドのアミノ酸配列を決定したが、機構解明には至っていない。発表論文では”水溶化”との語句は用いず、”dispersibility”としており、複合化なのか、それとも単にサブミクロン粒子がコロイド状態で分散しているのか、より本質的な解明が必要と思われる。しかし、インドメタシンなどコロイドより小さい分子を形成する可能性のあるものについて、その構造や形成機構について知見が得られれば有益と考えられる。また新たに付け加えられ、吸収性評価実験によるバイオアベイラビリティ評価について、残された課題はあるものの一定の成果が得られた。

② 目的の達成状況

・所期の目的が（全て達成された　・一部達成された　・達成されなかった）

難溶性物質の可溶化という目標は達成されつつあるが、これらの多くがコロイド形成によるためと考えられ、食品タンパクペプチド由来の超分子（タンパク様分子）による可溶化と、超分子の構造、さらに汎用化という本来の大目標からは遠い位置にあることは否めない。ただ、複合化に寄与するペプチドの特定について、十数種に分画したペプチド画分の特定の画分が大きく寄与することを見だし、その画分に含まれる主要なペプチドのアミノ酸配列を同定した。一方、新しく付け加えられたテーマ、複合体の吸収性評価実験によるバイオアベイラビリティ評価でも一応の成果を得た。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

これまでペプチドによる難溶性物質の可溶化の試みが少ないという点からいえば先導性があり、難溶性物質の可溶化の例が増え、実用的なデータが得られたのは確かである。また、食品関連タンパク質が世界的に注目されているのも事実であり若干の優位性があるといえる。複合化のメカニズムが解明できれば、ブレイクスルーといえるが、現時点では達成されていない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

複合化が実際に起きていれば、大変価値のある成果である。ただ、ペプチド加水分解物が単なる分散剤としての働きにとどまれば、これまでのコロイド科学の知見の範囲内と思われる。複合体の分析と形成メカニズムの解明が不可欠である。ただ、バイオアベイラビリティの成果は、実用データとして評価される。現在のいくつかの試験物質についての知見も有益である。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

比較的小規模の研究体制だが、試験した難水溶性化合物の種類は多く、地方の大学研究者として努力は認める。指摘事項について、対応しているが、実験による知見の一般化、理論化する研究を望むとの指摘については、より一層の努力が必要と思われる。会議発表が多いが、学術雑誌への掲載にも努力している。公開講座や大学の広報などを通じ、国民への広報も積極的に行っている。