

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26820129

研究課題名(和文)医薬品用新規味覚センサの開発

研究課題名(英文)Development of taste sensor for medicines

研究代表者

田原 祐助 (TAHARA, YUSUKE)

九州大学・システム情報科学研究院・助教

研究者番号：80585927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本申請課題は、服薬ノンコンプライアンスの改善に必要な医薬品の苦味を評価するための新規味覚センサの開発を目的とした。味覚センサの受容部である脂質高分子膜の膜表面および膜内部の組成分布を調査し、膜電位応答との関連性を評価した。その結果、センサの感度は、苦味物質の吸着量にのみ依存するのではなく、脂質と可塑剤による膜表面電荷密度に影響し、それらのバランスが重要であることが分かった。これらの知見から、医薬品用苦味センサと人工甘味料用センサを作製し、センサ応答と官能検査のデータを用い、官能値と相関が高い統計モデル式を作成できた。従って、医薬品の苦味を設計する際に有効な新規手法として有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the current medical arena, there is a major problem of noncompliance of patients who are reluctant to take bitter medications. The purpose of this study is to develop a taste sensor for detecting bitterness of medicines to improve the problem. I researched a composition distribution of membrane surface and membrane inside of the lipid polymer membrane which is the receiving part of the taste sensor. It was revealed that the sensitivity of the sensor depends not only on the adsorption amount of the bitter substance but also on the membrane surface charge density by the lipid and the plasticizer, and the balance between them is important. I could create statistical model expressions highly correlated with sensory values using sensor response and sensory test data using the fabricated taste sensors for bitterness of medicine and sensor for artificial sweeteners. Therefore, it is considered to be useful as a new method effective in designing bitterness of pharmaceutical products.

研究分野：工学

キーワード：味覚センサ 苦味 脂質高分子膜

1. 研究開始当初の背景

医療分野において、服薬ノンコンプライアンス(服薬不遵守)が大きな問題となっている。服薬ノンコンプライアンスとは、患者が医師から処方された薬剤を指示通り飲まないことであり、我が国における医療損失は2,800~5,950億円と試算されている。製薬業界では、服用ノンコンプライアンスを改善するために、甘味物質や人工甘味料による苦味の低減(味物質の相互作用)や、ゼリーとの混合や糖衣による錠剤のコーティング(マスキング)をおこない、苦くない(飲みやすい)薬の開発に力を注いでいる。医薬品の味の評価(官能検査)は、特別な訓練を受けた官能検査員が実際に口で味わうことで評価しているが、身体的な負担が大きい、その時の心身状態に影響を受けやすい、再現性が低いといった問題点があり、客観的に評価できるセンサ技術が求められている。

申請者は、味を客観的に定量可能な味覚センサの開発をおこなってきた。味覚センサは、ヒトが味質毎に各味受容体が存在することを模倣した、味質毎に反応する脂質高分子膜電極の膜電位変化を計測する世界初・日本発のセンサである。なお、味覚センサは味物質と物理的・化学的相互作用(物理吸着、静電相互作用等)を引き起こす脂質高分子膜電極(ポリ塩化ビニル、脂質、可塑剤の混合)と基準電極を用いた2電極系の膜電位計測システムである。さらに、これまでの研究からヒトの官能値とよく一致することが明らかとなっている。これまでの知見から、質高分子膜を緩衝液や双性イオンを含む溶液中でエイジング(前処理)すると膜の電荷状態や疎水性度が変化し、味物質に対する応答挙動が変化する。このエイジング処理を行った脂質高分子膜は、非常にセンサの安定性や応答性が優れている。従ってこれらの脂質高分子膜内部のモルフォロジー変化を観測およびセンサ応答との関連性を明らかにすることは新規味覚センサを開発するための開発指針において重要な知見となり得る。

2. 研究の目的

本申請課題は、服薬ノンコンプライアンスの改善に必要な、医薬品の苦味を客観的に数値化するための新規味覚センサの開発を目的としている。味覚センサは、食品の味強度を客観的に数値化出来る世界初・日本発の革新的なケミカルセンサとして食品業界等で利用されており、これらの技術を応用・発展させることでセンサの実現を目指す。具体的には、味覚センサの受容部である脂質高分子膜のモルフォロジーと膜電位応答の関連性を評価し、医薬品の苦味に選択的に反応する脂質高分子膜組成の最適化を実施する。

3. 研究の方法

(1) 脂質高分子膜の脂質・可塑剤の分布

脂質高分子膜は、双性イオンであるグルタミン酸ナトリウム(MSG)を含む電解質溶液で前処理(エイジング)すると、膜電位が継続的に変化し、苦味物質に対する膜電位応答が上昇することによる感度の向上及び安定したセンサ応答を得ることが分かっている。そこで、脂質高分子膜の膜表面および膜内部の組成分布を調査することを目的とし、FTIRを用いた反射吸収法(RAS)、XPS、GCIB-TOF-SIMS、GC-MS等の分析や接触角測定をおこない、エイジングに伴う継続的な変動を観測した。

(2) 苦味物質の吸着量

苦味センサは、苦味物質の強い疎水性を利用して脂質高分子膜表面への吸着による膜電位変化を検出することで、苦味強度を推定している。そこで、エイジング過程における苦味物質の吸着量とセンサ応答の関連性を評価した。

(3) 苦味センサを用いた医薬品苦味推定モデルの作製

医薬品は、苦味を抑制するために人工甘味料を混合している。そこで作製した苦味センサと高感度甘味料用センサを用い、人が感じる苦味強度を推定するためのモデル作製をおこなった。

4. 研究成果

(1) 脂質高分子膜の脂質・可塑剤の分布

脂質高分子膜は、tetradodesyl ammonium bromide (TDAB, 脂質)と2-nitrophenyl octyl ether (NPOE, 可塑剤),ポリ塩化ビニルを混合したものをを用い、MSG溶液中に浸漬することでエイジングをおこなった。エイジング処理の日数とともに接触角の減少がみられ、膜表面が継続的に親水化することが分かった(図1)。ATR-RAS分析から可塑剤であるNPOEが、XPS分析から脂質が、膜のバルクから脂質高分子膜表面にエイジングとともに移動することが分かった。また、GCIB-TOF-SIMSによるデプスプロファイルから膜表面方向に脂質濃度が高くなることが明らかとなり、脂質及び可塑剤の分布度合いを客観的に評価することができた[雑誌論文]。

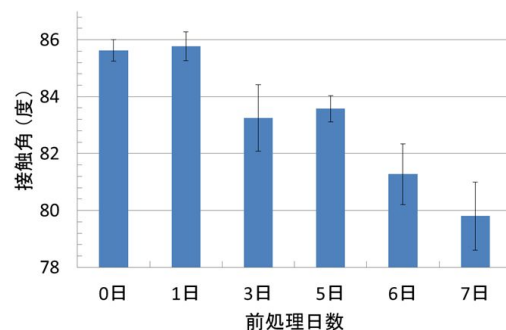


図1 脂質高分子膜の接触角測定

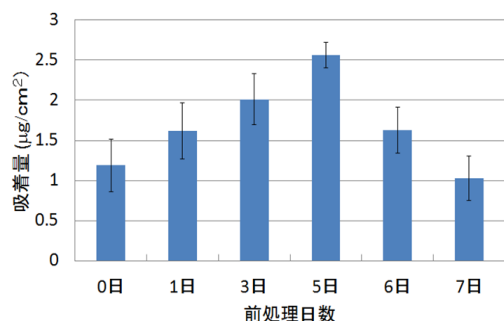


図2 苦味物質の吸着量

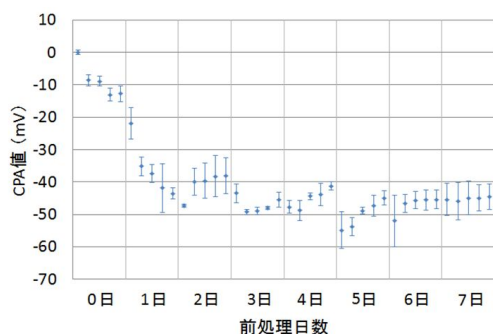


図3 センサ応答の経時変化

(2) 苦味物質の吸着量

苦味物質の吸着量を測定した結果、エイジング5日目までは吸着量が上昇し、それ以降は減少し、一定の吸着量を得ることが分かった(図2)。センサ応答(CPA値)は、7日以降安定して感度が高く再現性が高い(図3)。つまりセンサの感度は、苦味物質の吸着量にのみ依存するわけではなく、脂質および可塑剤による膜表面の電荷密度に影響し、そのバランスが重要であることが示唆された。本結果は、味覚センサ開発の設計指針において重要な知見であるといえる。

(3) 苦味センサを用いた医薬品苦味推定モデルの作製

上記の知見を基にして作製した医薬品用苦味センサと人工甘味料用センサを用い、医薬品苦味のモデル物質である塩酸キニーネと苦味抑制剤として用いられる人工甘味料を混合したサンプルの測定をおこなった。また、同様のサンプルで官能検査をおこなった。得られた結果から重回帰分析をおこない、人の官能値と相関が高い統計モデル式の作成に成功した[雑誌論文]。この統計モデル式は、医薬品の苦味を設計する際に有効な新規手法として有用であり、服薬ノンコンプライアンスの改善に役立てられると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

X. Wu, H. Onitake, T. Haraguchi, Y. Tahara,

R. Yatabe, M. Yoshida, T. Uchida, H. Ikezaki, K. Toko, Quantitative prediction of bitterness masking effect of high-potency sweeteners using taste sensor, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 235(1), 11-17, 2016 [査読有]

<https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.05.009>

R. Yatabe, J. Noda, Y. Tahara, Y. Naito, H. Ikezaki, K. Toko Analysis of a lipid/polymer membrane for bitterness sensing with a preconditioning process, *Sensors*, 15(9), 22439-22450, 2015 [査読有]

doi:10.3390/s150922439

[学会発表](計10件)

Y. Tahara, Taste sensor with lipid/polymer membranes, 4th International Conference on Signal Processing and Integrated Networks, 2017年2月2日, Delhi, India [招待講演]
X. Wu, K. Ji, R. Wang, Y. Tahara, R. Yatabe, K. Toko, Taste sensor using strongly hydrophobic membranes to measure hydrophobic substances, 10th International Conference on Sensing Technology, 2016年11月13日, Nanjing, China

X. Wu, H. Onitake, T. Haraguchi, Y. Tahara, R. Yatabe, M. Yoshida, T. Uchida, H. Ikezaki, K. Toko: Evaluation of suppression of bitterness by high-potency sweeteners using a taste sensor, Abstract book of the 16th International Meeting on Chemical Sensors (IMCS 2016) 2016年7月11日, Jeju island, Korea

H. Onitake, X. Wu, Y. Tahara, R. Yatabe, K. Toko: Study of sweetness sensor for high-potency sweeteners and prediction of bitterness suppression effect of high-potency sweeteners using taste sensor, Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology 2016 (APCOT 2016) 2016年6月28日, 金沢文化ホール, 石川

T. Hattori, X. Wu, H. Onitake, T. Haraguchi, Y. Tahara, R. Yatabe, M. Yoshida, M. Yasuura, H. Okazaki, T. Uchida, H. Ikezaki, K. Toko, Evaluation of bitterness masking effect using fabricated sensors for artificial sweeteners, Program book of the 17th International Symposium of Olfaction and Taste, 2016年6月7日, パシフィコ横浜, 神奈川

Z. Huang, X. Wu, H. Onitake, Y. Tahara, R. Yatabe, K. Toko, Advanced applications of taste sensor to evaluate for beverages and detect the bitterness suppression effect for pharmaceutical samples, Program book of the 17th International Symposium of Olfaction and Taste, 2016年6月7日, パシフィコ横浜, 神奈川

Y. Harada, Y. Tahara, R. Yatabe, K. Toko,

Measurement of amount of taste substances adsorbed onto the lipid/polymer membrane used in taste sensor, Proceedings of the 11th Asian Conference on Chemical Sensors, 2015年11月17日, Penang, Malaysia
巫 霄, 鬼武 英弥, 原口 珠実, 田原 祐助, 矢田部 壘, 吉田 都, 内田 享弘, 都甲 潔: 味覚センサを用いた高感度甘味料による苦味抑制効果評価の検討, 日本味と匂学会第49回大会, 2015年9月25日, 岐阜市じゅうるくプラザ, 岐阜
王 日新, 籍 可, 安浦 雅人, 田原 祐助, 都甲 潔, 内藤 悦伸, 池崎 秀和: 疎水性の強い脂質高分子膜の前処理によるセンサ応答特性の変化, 2014年応用物理学会九州支部学術講演会, 2014年12月6日, 大分大学, 大分
野田 純平, 田原 祐助, 矢田部 壘, 都甲 潔, 脂質高分子膜の表面構造, 2014年応用物理学会九州支部学術講演会, 2014年12月6日, 大分大学, 大分

〔図書〕(計1件)

T. Onodera, Y. Tahara, R. Yatabe, K. Toko, Nano-biosensors for Gustatory and Olfactory Senses. In: H.S. Nalwa (ed): Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, American Scientific Publishers, USA (accepted)

〔その他〕

ホームページ等

<http://ultrabio.ed.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原 祐助 (TAHARA YUSUKE)

九州大学・システム情報科学研究院・助教

研究者番号: 80585927