

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：34517

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860120

研究課題名(和文)小児のための医薬品 - 飲食物味相互作用データベースの構築

研究課題名(英文)Development the database of taste interaction between drug and food/drinks for pediatric patient

研究代表者

原口 珠実 (HARAGUCHI, Tamami)

武庫川女子大学・薬学部・助教

研究者番号：10550741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：味認識装置SA402Bを用いて医薬品の苦味・収斂味を分類評価した。各医薬品0.1, 0.3, 1.0 mMの応答値を主成分分析し、結果をマップに示した。X軸は苦味を、Y軸は収斂味を示すことが考えられ、アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩は苦味が、アムロジピンベシル酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ドネペジル塩酸塩は収斂味が比較的強い医薬品であることが予測された。各医薬品の苦味はクロロゲン酸により抑制され、その機序として医薬品とクロロゲン酸間の分子間相互作用が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We classified the bitterness or astringency of drugs using taste sensor SA402B. Principal component analysis for taste sensor output of drugs (0.1, 0.3, 1.0 mM) was carried out and the result was represented in map. X-axis and Y-axis were thought to indicate bitterness and astringency respectively. It was estimated that amitriptyline hydrochloride and imipramine hydrochloride represent strong bitterness, while amlodipine besilate, diphenhydramine hydrochloride and donepezil hydrochloride also represent strong astringency. The bitterness of drugs was suppressed by chlorogenic acid. Correlation between bitterness inhibition rate and drug-chlorogenic acid interaction parameter suggested that the interaction between drug and chlorogenic acid contributes to suppressing the bitterness of drug.

研究分野：医療薬学

キーワード：苦味 味覚センサ

## 1. 研究開始当初の背景

小児医療における治療の中で薬物療法の割合は高く、薬剤の服用に関してはそのノンコンプライアンスが治療効果を妨げる。小児の場合、錠剤の服用が困難であること、体重による薬剤の用量調節が必要であることから、液剤や散剤または錠剤を粉碎した薬剤が用いられるが、この場合、とくに薬剤の味が原因で服薬拒否を起こすことがある。苦味を呈する薬剤を服用させる工夫として保護者は薬剤を飲食物に混合することがあるが、組み合わせが悪い場合、医薬品の苦味抑制に効果を示さないばかりでなく、飲食物の味を悪化させ、その飲食物自体を嫌悪するようになる可能性がある。小児の服薬コンプライアンスを向上させるために飲食物を混合する場合は、各薬剤の苦味に適切なものを選択する必要がある。

味評価の手法として、近年ではヒト官能試験に代替して味覚センサが頻用されている。これまでに、味覚センサを用いた医薬品の苦味評価を行い、小児の夜尿症治療に粉碎して用いられるベシケア錠の主成分であるソリフェナシンコハク酸塩の苦味は、脂質膜 (Hexadecanoic acid) センサを用いて定量的に評価しうること<sup>(1)</sup>、ムコスタ点眼液 UD2%点眼後の咽頭部で生じるレバミピド由来の苦味は、脂質膜 (Tetradodecyl ammonium bromide) センサを用いて定量的に評価しうること<sup>(2)</sup>を明らかにした。このように、塩基性の苦味と酸性の苦味は区別して評価され、各々の苦味抑制についても特異性を有することが考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、薬剤の味質や強度を評価し、その特性に応じた苦味抑制方法を見出し、各医薬品に対して苦味をマスキングする適切な飲食物を選択することを目的とした。

口腔内の味細胞で受け取られた味情報は、神経線維により選択的に中枢に伝達され(ラベルドライン)細胞ごとの応答の強弱パターンが受容器電位レベルで生じ、そのパターンが上位中枢に反映され味質が認識される(アクロスファイバーパターン)。味物質刺激後は、ラベルドラインで特異的な情報を送り、味の多様性を深めるためにアクロスファイバーパターンを併用していると考えられている。脂質膜センサであり苦味物質との疎水性相互作用、吸着作用、イオン性相互作用を利用した応答値を検出するラベルドライン型の味評価と、各味に応答する脂質膜センサ出力から主成分分析を行い味質を評価するアクロスファイバーパターン型の味評価より、ヒトの認識により近い味の評価を行う。

- (1) 医薬品の味分類評価
- (2) 医薬品の味に及ぼすクロロゲン酸の影響
- (3) 医薬品とクロロゲン酸間の分子間相互作用解析

## 3. 研究の方法

### (1) 医薬品の味分類評価

苦味を呈する 10 種類の医薬品 (アムロジピンベシル酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ドネペジル塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、トリメブチンマレイン酸、エリスロマイシンエチルコハク酸、レバミピド、ジクロフェナク Na、エトドラク) を対象医薬品とした。味認識装置 SA402B (株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー) を用い、塩基性の苦味に対応する AC0、AN0 膜、酸性の苦味に対応する C00 膜、酸性の苦味・収斂味に対応する AE1 膜への各医薬品 (0.1、0.3、1.0 mM) の応答値を主成分分析した。

### (2) 医薬品の味に及ぼすクロロゲン酸の影響

苦味抑制物質の候補としてクロロゲン酸による各医薬品の味の変化を予測するために医薬品 (0.1 mM) とクロロゲン酸 (0.1、0.3、0.5、1.0 mM) 混合試料を電子味覚システム  $\alpha$ -ASTREE ( $\alpha$ -MOS) を用いて測定した。各試料のセンサ応答値 (センサ: ZZ、AB、GA、BB、DA、JE) を主成分分析した。

### (3) 医薬品とクロロゲン酸間の分子間相互作用解析

SPR-Navi (Bio Navis) を用いて医薬品とクロロゲン酸間の分子間相互作用を評価した。センサチップの金薄膜表面で全反射するように偏光を照射したときに反射強度が低下する SPR シグナルが生じる角度は、センサチップ上の質量に依存して変化する。センサチップ上に固定したリガンドと添加したアナライトが結合または解離することで生じる SPR シグナルの角度変化を経時的にセンサグラムとして取得する。金薄膜にクロロゲン酸を固定してリガンドとし、各医薬品溶液をアナライトとした。医薬品とクロロゲン酸との結合速度定数、解離速度定数の算出には Trace Drawer (Bio Navis) を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 医薬品の味分類評価

苦味、収斂味に応答する脂質膜応答値を主成分分析した (図 1)。苦味の標準物質であるキニーネ塩酸塩は濃度依存的に図 1 X 軸右方向にシフトした。一方、収斂味の標準物質であるタンニン酸は濃度依存的に図 1 Y 軸下方向にシフトした。以上より、X 軸 (主成分 1) は苦味を、Y 軸 (主成分 2) は収斂味を示すことが考えられた。アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩は、低濃度 (0.1 mM) でもマップの右側に位置したことから、強い苦味を呈することが予測された。アムロジピンベシル酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ドネペジル塩酸塩は低濃度でもマップの下側に位置したことから、収斂味の強い医薬品であることが予測された。

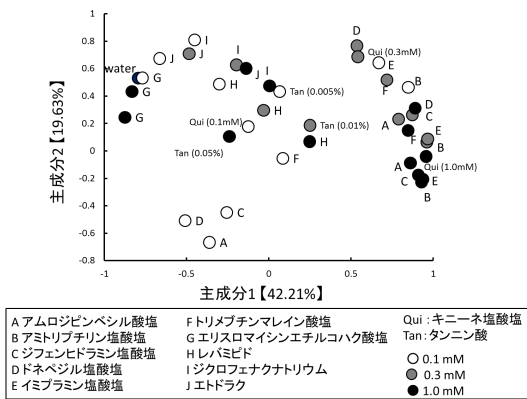


図 1 . 各医薬品のセンサ応答値の主成分分析図

### (2) 医薬品の味に及ぼすクロロゲン酸の影響

電子味覚システム  $\alpha$ -ASTREE ( $\alpha$ -MOS) を用い、センサ ZZ、AB、GA、BB、DA、JE に対する各試料の応答値より、クロロゲン酸による各医薬品の味変化を予測した。医薬品とクロロゲン酸の混合試料と、クロロゲン酸単独試料とのユークリッド距離はクロロゲン酸混合濃度依存的に短縮した(図 2)。医薬品の味がクロロゲン酸の味に近づくことにより医薬品の苦味がマスキングされることが示唆された。10 種の医薬品のうち比較的強い苦味、収斂味を呈することが示唆された医薬品 0.1 mM に対してはクロロゲン酸 0.5 ~ 1.0 mM、その他の医薬品 0.1 mM に対してはクロロゲン酸 0.3 ~ 1.0 mM により、医薬品の苦味、収斂味がマスキングされる可能性が示唆された。

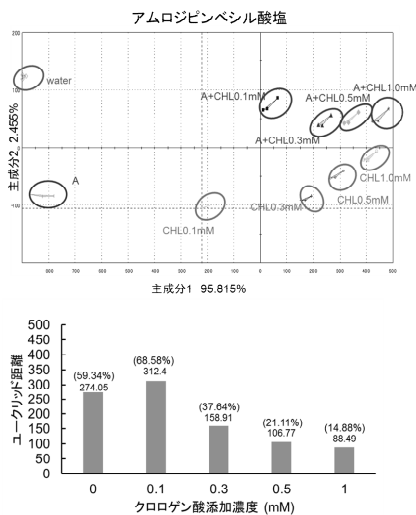


図 2 . 医薬品 (アムロジピンベシル酸塩) とクロロゲン酸混合試料の味覚センサ応答値の主成分分析図とユークリッド距離

### (3) 医薬品とクロロゲン酸間の分子間相互作用解析

金薄膜にクロロゲン酸を固定し(図 3)、各医薬品をアナライトとした SPR シグナル応答

を解析した。塩基性医薬品とクロロゲン酸の結合解離定数と、クロロゲン酸による医薬品の味覚センサ出力値抑制率の関係より、クロロゲン酸による塩基性医薬品の苦味抑制には分子間相互作用が関与している可能性が示唆された(図 4)。

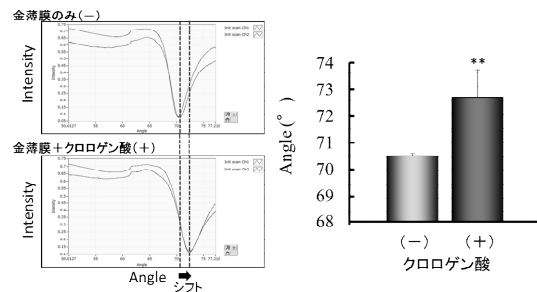


図 3 . 金薄膜へのクロロゲン酸の固定

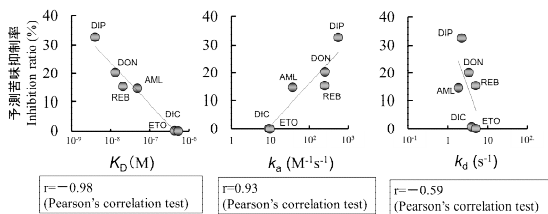


図 4 . 予測苦味抑制率と結合解離パラメータの相関性

### < 引用文献 >

- Haraguchi T *et al.* *J Pharm Pharmacol*, 65, 980-987, 2013
- 原口珠実他, *あたらしい眼科*, 30, 1619-1622, 2013

### 5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 1 件)

T. Haraguchi, T. Uchida, M. Hazekawa, M. Yoshida, M. Nakashima, H. Sanda, T. Hase, Y. Tomoda, The Ability of foods/drinks to reduce the bitterness intensity of topiramate as determined by taste sensor analysis, *Chem Pharm Bull*, 査読有, 64, 2016, 14-20  
DOI: 10.1248/cpb.c15-00474.

(学会発表)(計 5 件)

小島穂菜美、中村早貴、白石早祐子、原口珠実、吉田都、内田享弘、電子味覚システムを用いたクロロゲン酸、カフェ酸、キナ酸による医薬品の苦味抑制評価、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26 ~ 29 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Saki Nakamura, Tamami Haraguchi, Sayuko Shiraishi, Honami Kojima, Miyako Yoshida, Masaaki Habara, Hidekazu Ikezaki, Takahiro Uchida, Classification the quality of taste in drugs by principal component analysis (PCA) using taste sensor outputs, AAPS annual meeting

2015（国際学会）2015年10月25～29日、  
オーランド（アメリカ）

中村早貴、原口珠実、白石早祐子、小島穂  
菜美、吉田都、内田享弘、電子味覚システム  
を用いた医薬品の味分類評価、日本薬剤学会  
第30年会、2015年5月21～23日、長崎新聞  
文化ホール（長崎県長崎市）

原口珠実、吉田都、内田享弘、味覚センサ  
を用いたガストログラフインの味評価と飲  
料混合時の味変化の予測、日本薬学会135年  
会、2015年3月25～28日、デザイン・クリ  
イティブセンター神戸（兵庫県神戸市）

原口珠実、金光早祐子、吉田都、櫛川舞、  
内田享弘、味覚センサと分子間相互作用解析  
によるクロロゲン酸の医薬品苦味抑制機序  
の解明、第64回日本薬学会近畿支部大会、  
2014年10月11日、京都薬科大学（京都府京  
都市）

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

原口 珠実（HARAGUCHI, Tamami）

武庫川女子大学・薬学部・助教

研究者番号：10550741