

安全な高吸収化機能性食品の開発支援を目指した、 安全性評価のための指標の抽出と標準化に向けた研究

研究代表者 長野一也 大阪大学大学院薬学研究科・准教授

研究要旨

本研究では、機能性食品の中でも、リスクに直結する可能性がある「吸収性を改善(曝露量が増加)した機能性食品」に着目し、独自の「物性-動態-毒性の連関解析手法」を適用することで、安全な高吸収化機能性食品を開発する際の指標（動態学的因子など）の抽出を目的とする。具体的には、独自処方の高吸収性非晶質クルクミンを開発する中で、吸収特性(水溶性/消失速度など)の異なる製剤を多数有しているため、それらの物性と動態、毒性を比較することで、高吸収化製剤の安全性を評価するうえでの指標を抽出し、開発する際の安全性評価の標準化・ガイドライン策定に資する知見の収集が期待される。

これを達成するため、初年度は、様々な非晶質体や市販品を比較するため、“物性”の観点から、分子間相互作用と製剤的安定性を解析するための系を構築した。また、“動態”の観点からは、吸収・分布を解析するための系を構築し、“毒性”の観点からは、一般毒性を解析するための系の構築に成功した。さらに、製剤的安定性の試験では先んじて、様々な非晶質製剤を比較することで、品質に関わる評価指標を探索することができ、今後、その対応策を含めた知見の収集を実施予定である。

A. 研究目的

近年の健康に対する意識の高まりも相まって、国が個別に有用性を審査/承認する「特定保健用食品(特保)」の市場は6,000億円をこえ、一大市場を形成している。また、特保の長い審査期間と多大な費用も考慮され、事業者の責任のもとで機能性表示を可能にした「機能性表示食品」制度が昨年度から始まり、この1年間に、300以上の機能性食品が申請されている。このような機能性食品は、有用性が注目されがちであるものの、塩や砂糖であってもゼロリスクは存在しえないことを考慮しなければならない。ただ、それでも食品においては、ゼロリスクが求められる風潮があることも事実であり、エコナ問題を繰り返させないためにも、「安全性の確保」は重要である。

特に、個別審査のない機能性表示食品では既に、含量不足や成分の試験法さえ明示されていないことも指摘されており、その安全性確保は僅々の課題となっている。

このような機能性食品の中でも、安全性確保にとって重要なリスク(ハザードと生体曝露の積算)の観点から考えると、「吸収性の改善を謳い、成分が生体に多く入る食品」は、慎重に開発する必要がある。しかし、世間では、クルクミンなどのように、吸収性の低い原末の安全性が実績(食経験)として強調され、あたかも吸収性さえ改善すれば、安全で有用な機能性食品が開発できるといった主張も散見される。また、特保の申請では、この「食経験」が安全性の重要な因子であるものの、上述のように、そのまま

当てはまるとも考えにくい。したがって、本邦の機能性食品が、今後も国民の健康増進に活用されるためにも、高吸収化体だからこそその安全性評価が必要である。

そこで本研究では、独自処方で溶解性・吸収性を大きく改善させた非晶質クルクミン【特願2015-201582】をモデルに、市販されている高吸収性クルクミンや、様々な特性（水溶性や消失速度の違いなど）を有した非晶質製剤と比較しながら、物性や動態情報を基盤とした安全性情報を収集することで、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標（動態学的因子や分子間相互作用など）の抽出を目的とし、開発する際の安全性評価の標準化・ガイドライン策定を目指す。

特保については、1993年に低リンミルクLPKが承認されて以来、その市場は右肩あがりに拡大していった（1997年からの10年間で市場は5倍に拡大）。しかし、2009年のエコナ問題による安全性への懸念から、6,800億円もの市場が、5,500億円（20%減）まで落ち込み、しばらく横ばい傾向が続くこととなった。このように、日常、口にする食品の安全性への懸念は、大きな社会問題となることが多い。このような観点から考えると、特保に比べ、機能性表示食品は、短期間・低コストといった利点も多いけれども、供される食品の品質などは事業者に依存するところが多いため、第二のエコナ問題がおきないか、懸念も指摘されている。特に、高吸収化体は、従前の原末などが吸収されなかったから安全だっただけの可能性があり、吸収されるようになると、食経験があっても、予期せぬ生体影響の発現が考えられる。したがって、食品の有用性を求めると同時に、高品質で安全な製剤を開発することが重要であり、その方策や指標が必要とされている。

その点、本研究成果は、

- ① 安全で有用な高吸収性クルクミンを開発することが可能になるばかりか、

- ② これらの研究を通じて、高吸収化体の開発のモデルケースになることも期待される。
- ③ さらに、様々な吸収特性を有した製剤や市販品との比較解析によって、高吸収化体の安全性を評価するうえでの指標の抽出も期待される。
- ④ 最終的には、高吸収化機能性食品を開発する際の安全性評価の標準化・ガイドライン策定を通じ、厚生労働行政に貢献しうる研究といえる。

このような背景・目的のもとで1年目の研究を進めた結果、以下のように、各項目について解析するための系が構築できた。また、安定性については先んじて、様々な非晶質製剤を比較することで、品質に関わる評価指標を探索できた。

- ・ 相互作用： $^1\text{H-NMR}$ で半値幅を比較する系とIRでクルクミンピークのシフトの程度を比較する系を構築
- ・ 吸収：Bioavailability/ α 相と β 相における半減期や消失速度定数を比較する系を構築
- ・ 分布：各臓器に分布するクルクミン量を経時的に比較する系を構築
- ・ 一般毒性：反復摂取における臓器重量や生化学マーカーを比較する系を提唱
- ・ 安定性：加速試験後、試料の外観とハローピーク(X線回折)を比較する系を構築したうえで、PGFEは、非晶質性には影響を与えないものの、固化を促進し、安定性を低下させる。

B. 研究方法

$^1\text{H-NMR}$ による分子間相互作用解析

1 mg クルクミン/mL (D_2O) を以下の条件で $^1\text{H-nuclear magnetic resonance}$ ($^1\text{H-NMR}$)、 $\text{Nuclear overhauser effect spectroscopy}$ (NOESY) 解析に用いた。

¹H-NMR 測定条件

使用機器	: INOVA600 (Agilent, Santa Clara, CA)
温度	: 37°C
NOESY mixing time	: 100 ms
観測幅	: 8000Hz (13.3ppm)
観測中心周波数	: 599.83 MHz (4.67 ppm)
測定ポイント数	: 512* x 128* (複素ポイント)
積算	: 32 回
繰り返し時間	: 3 秒

IRによる分子間相互作用解析

下記の条件で各非晶質製剤をIR解析に供した。

使用機器	: Frontier (PerkinElmer)
解析方法	: KBr 錠剤法
適合方法	: Voigt 関数によるカーブフィッティング

加速試験による製剤の安定性の評価と比較

下記の条件で製剤を保管し、保存安定性を評価した。

[未虐待群]

温度	: 25°C
容器	: アルミ蒸着袋

[虐待群]

温度	: 40°C
湿度	: 75%RH
容器	: アルミ蒸着袋、又は低密度ポリエチレン袋

コンパートメントモデル解析

ラットに試料 (クルクミンとして10 mg/kg) を頸静脈投与した。1、3、5、7、10、20、30、40、50、60、90、120、180、240、480分後に採血し、血漿中クルクミン濃度を求めた。さらに2-コンパートメントモデルに基づいて、下記式より α 相、 β 相の半

減期を求めた。

$$Cp(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$t(1/2) = \ln(2)/\alpha \text{ (又は}\beta\text{)}$$

$Cp(t)$: 時間(t)におけるクルクミン濃度 (ng/mL)

A: 初期相におけるY軸切片

B: 消失相におけるY軸切片

α : 初期相の消失速度定数

β : 最終消失相の消失速度定数

$t(1/2)$: 半減期

自由飲水によるクルクミンの組織分布解析

非晶質クルクミン、市販品のいずれも0.1%クルクミンとなる様にクルクミン溶液を作製し、飲水ボトルより3ヵ月摂取させた。3ヵ月自由飲水後、脱血/解剖し、心臓、肺、脾臓、生殖器、脳、腎臓、肝臓を回収し、-80°Cで保存した。

血球成分の変動解析

血球細胞数およびその他の血液学的パラメータは、採取したマウスの全血を用いて、多項目自動血球分析装置 XT-2000i (Sysmex, Hyogo, Japan) により測定した。

生化学マーカーの変動解析

血漿中 ALT、BUN、LAP 濃度は生化学自動分析装置 (Fuji DRI-CHEM 4000V, Tokyo, Japan) を用いて測定した。

体重・臓器重量の変動解析

購入した雄性BALB/cマウス (7週齢)をランダムに5匹ずつ2つのグループに分けた。Non-treat群 (n = 5) には水を、非晶質製剤投与群 (n = 5) には非晶質製剤を28日間自由飲水させた。非晶質製剤は0.5% (w/v) となるよう精製水に溶解させた。投与開始から28日目に解剖し、非晶質製剤の安全性を評価した。

C. 研究結果

C-1. 分子間相互作用の解析と指標の抽出

下記のマイルストーン (MS) において、本年度は、物性の中でも、「分子間相互作用」の観点から、評価系の構築と、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標の抽出を図った。

MS1 : 様々な非晶質体と市販品の「分子間相互作用」を比較し、品質/毒性との相関を明らかにする

まず、核磁気共鳴法 (^1H -nuclear magnetic resonance法: ^1H -NMR) を用いて、溶液中における非晶質製剤[クルクミン/高分子ポリマー:ポリビニルピロリドン (PVP) /新規分散剤:ポリグリセリン脂肪酸エステル]のクルクミン状態を分子レベルで評価した。その結果、低極性溶媒のDMSO中では、クルクミンのベンゼン環のプロトン領域 (7 ppm付近) にシャープなピークが観測され、クルクミンは一分子として溶解していることが示された。その一方で、重水 (D_2O) 中では、ブロードなピークとして観測され、見かけの分子量が大きくなっていることが示された。このことから、非晶質製剤のクルクミンは、水に溶解した際、水溶液中でPVPやPGFEなどの構成成分と相互作用している可能性が示された。そこで、製剤の「水溶性」と「分子間相互作用」の関連を検証するため、様々な処方と比較する前に、水溶性の低い従来処方[クルクミン/PVP]と、水溶性の高い独自処方[クルクミン/PVP/PGFE]をモデルに、各ピークのブロード性を半値幅を指標に評価した。その結果、水溶性の低い従来処方に比較して、水溶性の高い独自処方の方が、半値幅が広く、PGFEが配合された分、分子間相互作用の寄与が大きくなっていることが示唆され、分子間相互作用に着目することで、高い水溶性の機序を明らかにできる可能性が考えられた。

そこで、分子間相互作用の詳細を解析するため、赤外分光法 (Infrared Spectroscopy: IR) により、

水溶性の低い従来処方と水溶性の高い独自処方を比較した。その結果、いずれの製剤も、クルクミンに特徴的なピーク (1510 cm^{-1} 付近) と、PVP に特徴的なピーク (1463 cm^{-1} 、 1496 cm^{-1} 付近) を併せ持っていたものの、 1510 cm^{-1} 付近のピークプロファイルが異なっていた。そのため、各製剤で観察された波形を分離することで、ピークプロファイルの違いを観察した。その結果、水溶性の低い従来処方では、クルクミン原体由来の 1510 cm^{-1} のピークが残存していることに加え、 1515 cm^{-1} にシフトしたピークが検出された。その一方で、水溶性の高い独自処方では、クルクミン原体由来の 1510 cm^{-1} ピークは完全に消失し、 1515 cm^{-1} にシフトしたピークのみが確認された。これらの結果から、従来処方・独自処方ともに、クルクミンが非晶質化しているものの (1515 cm^{-1} にシフトしているものの)、従来処方では、IR で検出可能な程度の結晶性クルクミン (1510 cm^{-1} のピーク) が残存しているのに対し、独自処方では、IR で検出可能な結晶性クルクミン (1510 cm^{-1} のピーク) が残存せず、より均質な製剤であることが示唆された。

以上の成果から、本年度、以下の知見を見出した。

製剤の「水溶性」には、「分子間相互作用」が関連し、その品質や特性は、 ^1H -NMR による半値幅や IR スペクトルの波形分離後の結晶性クルクミン (1510 cm^{-1} のピーク) の残存性で評価可能なことが示唆された。

しかしながら、本検討のみでは、クルクミン・PVP・PGFEの具体的な相互作用点や吸収性向上の作用機序との関連性について明らかにすることは困難である。そこで今後は、空間的に近距離にあるプロトン核同士の相関が検出可能な2次元 ^1H -NMR: NOESYを活用し、各成分同士が構築する分子間相互作用構造体モデルを構築することで、品質/毒性に関連するパラメーターの抽出を目指す。

C-2. 製剤的安定性の解析と指標の抽出

下記のマイルストーン (MS) において、本年度は、物性の中でも、「製剤的安定性」の観点から、評価系の構築と、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標の抽出を図った。

MS2 :様々な非晶質体と市販品の「製剤的安定性」を比較し、各指標との相関を明らかにする

まず、調製してから1年以上室温で保存した非晶質製剤について、X線回折によるハローピーク(なだらかなピーク)の程度を解析した。その結果、ハローピークとして観察され、control群と比較して大きな違いは認められず、本条件下では安定性が高いことが示唆された。

そこで、より過酷な条件で安定性に影響を与える因子の探索を試みた。40℃/75% RHによる加速試験により、クルクミンとPVPの配合比を変えた製剤(クルクミン:PVP=15:85, 25:75, 30:70)や、これにPGFEを25%加えた製剤について、低密度ポリエチレン袋とアルミ蒸着袋(吸湿防止群)で保管し、4ヶ月と6ヶ月経過後の外観をそれぞれ観察した。その結果、4ヶ月経過時において、低密度ポリエチレン袋保管では、PGFEを配合していない従来処方であっても、変色とケーキングが認められた。さらに、PGFEを配合した独自処方では、固化しており、PGFEを配合することで安定性が低下していた。その一方で、アルミ蒸着袋保管では、control群と比較して大きな違いは認められず、吸湿による影響であることが示唆された。また、6ヶ月経過時において、低密度ポリエチレン袋保管での変色とケーキング、固化の具合が進行している以外、群間での傾向は同様であった。そこで、固化が、PGFEの影響であることを精査するため、PGFEの配合量を変化させて、1週間経時的に観察した。その結果、PGFEの配合量に依存して、固化していたため、PGFEによる寄与の大きさが示された。

次に、安定性の低下が、非晶質化(水溶性)に与

える影響を解析するため、加速試験された試料をそれぞれX線回折により解析した。その結果、予想(ハローピークは消失し、クルクミンのシャープなピークが検出)に反して、変色やケーキング、固化していても、ハローピークとして観察され、非晶質性に影響を与えていない可能性が考えられた。

上記の成果から、非晶質性に影響していないことが想定されたものの、変色やケーキング、固化は、機能性食品の開発にあたっては、大きな課題にもなるため、実用化に向けては、アルミ蒸着袋での保管では固化が進まなかったことから、吸湿を防止可能な包装を施すことが1つの対応策であることが示唆された。

以上の成果から、本年度、以下の知見を見出した。

様々な処方の製剤を加速試験で安定性を評価したところ、PGFEの配合によって固化し、外観の品質低下に繋がったものの、非晶質性には影響を与えないことが示唆された。

今後は、実際に、水溶性に与える影響を解析し、製剤の機能的な観点から、さらに検証を進める。また、研究代表者はこれまでに、PVP以外にも、食品添加物として認可されている高分子ポリマーであるヒドロキシセルロース(HPC)やヒドロキシメチルセルロース(HPMC)で非晶質化できることや、PGFE以外にも、水溶性を高める分散剤として、ショ糖脂肪酸エステルを同定している。そこで、来年度は、分散剤や高分子ポリマーの違いによって、安定性に与える影響を比較解析し、非晶質製剤を開発する際に、安定性の観点から品質を担保可能な処方を検証する。

C-3. 動態学的因子の解析と指標の抽出

下記のマイルストーン (MS) において、本年度は、動態の中でも、「吸収性」の観点から、評価系の構築と、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標の抽出を図った。

MS3 :様々な非晶質体と市販品の「動態学的因子」を比較し、品質/毒性との相関を明らかにする

我々はこれまで、クルクミンとPVP、PGFEの混合比を変えて、様々な非晶質製剤を作製し、経口投与したところ、血中への移行量（Area Under Curve : AUC）の異なる製剤を開発してきた。そこで、様々な製剤の動態学的因子を比較するため、最も水溶性の高い製剤をモデルに静脈内投与し、各種コンパートメントモデルに当てはめ、吸収率などの算出を図った。その結果、静脈内投与20分以内に血中クルクミン濃度が大きく減少し、その後、緩やかに減少する2相性のプロファイルが観察された。そのため、2コンパートメントモデルに当てはめたところ、適切にフィッティングされた（ α 相の半減期：0.08 hr、 β 相の半減期：1.25 hr）。そこで、実際に、バイオアベイラビリティを算出したところ、水溶性と吸収性の改善を謳った市販製剤では、12%であったのに対し、我々が開発した非晶質製剤では、68%であった。

以上の成果から、本年度、以下の知見を見出した。

静脈内投与後の血中クルクミン濃度のプロファイルから、2コンパートメントモデルにフィッティングできることを明らかとし、吸収過程のみならず、消失過程もより詳細に評価可能となり、様々な処方動態学的因子を比較するための基盤を構築することができた。

上記の成果を踏まえ、今後は、様々な処方の動態学的因子を比較することで、品質/毒性に関連するパラメーターの抽出を目指す。

C-4. 組織分布の解析と指標の抽出

下記のマイルストーン（MS）において、本年度は、動態の中でも、「組織分布」の観点から、評価系の構築と、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標の抽出を図った。

MS4 :様々な非晶質体と市販品の「組織分布/蓄積」を比較し、品質/毒性との相関を明らかにする

独自処方による非晶質製剤を開発したことにより、クルクミンの水溶性が高くなったため、自由飲水による簡便かつ長期的な投与が可能となった。そこで、まずは、最も水溶性の高い製剤と、その対照として市販製剤を3ヶ月間自由飲水させ、脱血後に、各種臓器（心臓・肺・脾臓・脳・精巣・腎臓・肝臓）を回収・メタノールで抽出し、各臓器に含まれるクルクミンをLC-MS/MSにて定量した。その結果、水溶性・吸収性の改善を謳った市販製剤であっても、我々が開発した製剤に比較すると、水溶性・吸収性ともに低かったことを反映し、いずれの臓器においても、検出されたクルクミンは低値であった。その一方で、独自処方による非晶質製剤投与群では、肺や脾臓、肝臓など、主要な臓器で分布が観察された。

以上の成果から、本年度、以下の知見を見出した。

水溶性の低い市販製剤と水溶性の高い独自処方を活用することで、吸収性に依存した組織分布プロファイルを収集でき、適切に評価できていることが示唆され、様々な処方の組織分布量・組織分布のプロファイルを比較するための基盤を構築することができた。

MS4を達成するためには、「組織分布」のみならず、毒性に大きく影響を与える「蓄積性」の観点から比較解析する必要がある。そこで、今後は、一定期間、水を飲水させた後のクルクミンの組織分布量を比較することで、蓄積性を評価可能な系を構築する。

C-5. 一般毒性の解析と指標の抽出

下記のマイルストーン（MS）において、本年度は、毒性の中でも、「一般毒性」の観点から、評価系の構築と、高吸収化体開発における安全性を担保するための指標の抽出を図った。

MS6 :様々な非晶質体と市販品の一般毒性を比較し各指標との相関を明らかにする

様々な処方一般毒性を効率よく比較するため、まずは、非晶質クルクミン製剤を反復的に曝露させることで、発現しやすい毒性を探索した。始めに、28日間自由飲水させた後、死亡の有無や血球数の変動、生化学的因子(ALT・AST・BUNなど)の変動、臓器重量などを評価した。その結果、非晶質クルクミン製剤の摂取による死亡例はなく、赤血球、白血球、リンパ球などの血球成分において、正常範囲をこえる有意な変動は認められなかった。また、脳・肺・肝臓・腎臓・脾臓の重量を評価したところ、脳・肝臓・腎臓・脾臓ではcontrol群と比較して変化は認められなかったものの、肺では軽微な重量増加が示された。さらに、生化学マーカーの変動を解析した結果、腎障害マーカー：BUN、胆道閉塞マーカー：LAPはいずれもcontrol群と比較して有意な差は認められなかった。また、肝障害マーカー：ALTは、軽微な上昇が示されたものの、正常範囲をこえる有意な変動ではなかった。

以上の成果から、本年度、以下の知見を見出した。

非晶質クルクミン製剤を28日間摂取させることで、いくつかの因子で軽微な変動が観察されたものの、主要臓器、主要マーカーに大きな影響は認められないことが示された。

しかしながら、本検討のみでは、様々な処方の毒性を比較するための指標にはなりえておらず、今後は、90日間の反復投与によって、詳細を明らかにする。

D. 考察

C. 研究結果の欄に記載。

E. 結論

当該研究では、吸収性や消失速度などの特性が異なる様々な非晶質製剤について、①物性(分子間相互作用/安定性)と②動態(吸収/分布/代謝/排泄)、③毒性(一般/特殊毒性)の観点から比較しつつ、各項目を紐づけて解析することで、高吸収化機能性食品を開発する際の安全性評価指標を抽出することを目的として、本年度は以下の知見を得た。

- ・ 相互作用：¹H-NMR で半値幅を比較する系・IR でクルクミンピークのシフトの程度を比較する系を構築
- ・ 吸収：Bioavailability/ α 相と β 相における半減期や消失速度定数を比較する系を構築
- ・ 分布：各臓器に分布するクルクミン量を経時的に比較する系を構築
- ・ 一般毒性：反復摂取における臓器重量や生化学マーカーを比較する系を提唱
- ・ 安定性：加速試験後、試料の外観とハローピーク(X線回折)を比較する系を構築したうえで、PGFEは、非晶質性には影響を与えないものの、固化を促進し、安定性を低下

このように、各項目について解析するための系が構築でき、今後、実際に、様々な非晶質製剤を比較する準備を整えることができた。また、安定性については先んじて、様々な非晶質製剤を比較することで、品質に関わる評価指標を探索でき、対応策を含めた知見の収集を実施予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

① 論文発表

原著論文

該当なし。

総説・その他

該当なし。

② 学会発表

国内学会発表

1. **長野一也**, 武田真梨子, 吉田卓也, 平井はるな, 中村倫子, 前北 光, 中尾友洋, 木下圭剛, 坂田 慎, 西野雅之, 原田和生, 平田收正, 東阪和馬, 堤 康央: 高水溶性非晶質クルクミンの開発と水溶性向上機序の解析., 第 24 回日本食品化学学会., 東京 (東京), 2018 年 5 月.
2. **長野一也**, 武田真梨子, 吉田卓也, 平井はるな, 中村倫子, 前北 光, 中尾友洋, 木下圭剛, 坂田 慎, 西野雅之, 原田和生, 平田收正, 東阪和馬, 堤 康央: 高品質な機能性食品の開発を目指した、非晶質クルクミン製剤の設計と水溶性・吸収性評価., 第 65 回日本食品科学工学会., 仙台 (宮城), 2018 年 8 月.
3. 前北 光, **長野一也**, 今川直樹, 平井はるな, 武田真梨子, 中村倫子, 中尾友洋, 木下圭剛, 坂田 慎, 西野雅之, 原田和生, 平田收正, 橘 敬祐, 土井健史, 辻野博文, 東阪和馬, 堤 康央: 新規非晶質クルクミンによる中性脂肪低下作用とその機構の解析., 日本薬学会第 139 年会., 幕張 (千葉), 2019 年 3 月.
4. **長野一也**, 東阪和馬, 辻野博文, 平田收正, 堤 康央: 高品質な機能性食品の開発を目指

した、非晶質クルクミンの開発と評価., 日本薬学会第 139 年会, 千葉 (千葉), 2019 年 3 月. 【シンポジウム: 産学連携による機能性食品・機能性化粧品開発への若手の挑戦】

国際学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

① 特許取得

1. **長野一也**, 吉田卓也, 東阪和馬, 堤 康央, 木下圭剛: クルクミン含有製剤、並びにその吸収性又は溶出性の評価方法., 特願 2018-37731. (発明者が異なるように、2. とは異なる特許である)
2. **長野一也**, 堤 康央, 東阪和馬, 木下圭剛: クルクミン含有製剤、並びにその吸収性又は溶出性の評価方法., PCT/JP2018/008187 (基礎特許: 特願 2017-041174) .
3. **長野一也**, 堤 康央, 東阪和馬, 中尾友洋: クルクミン含有製剤., PCT/JP2018/008186 (基礎特許: 特願 2017-041173) .

② 実用新案登録

該当なし。

③ その他

1. 第 24 回日本食品化学学会 若手優秀発表賞, 高水溶性非晶質クルクミンの開発と水溶性向上機序の解析., 2018 年 5 月.
2. 食品化学新聞 (2018 年 9 月 20 日 3 面) に、高品質な機能性食品の開発と評価に関する研究成果が掲載された。
3. 薬事日報 (2019 年 3 月 15 日の日本薬学会第

139 年会特集号) に、産学連携による機能性食品・機能性化粧品開発への若手の挑戦 (オーガナイザー: 長野一也・藤田郁尚) の記事が掲載された。

尚、下記に本研究の協力研究者を列举する。

鍋師裕美 国立医薬品食品衛生研究所

吉田卓也 大阪大学大学院薬学研究科

堤 康央 大阪大学大学院薬学研究科

辻野博文 大阪大学大学院薬学研究科

東阪和馬 大阪大学大学院薬学研究科

平田收正 大阪大学大学院薬学研究科

原田和生 大阪大学大学院薬学研究科

武田真梨子 大阪大学大学院薬学研究科

平井はるな 大阪大学大学院薬学研究科

中村倫子 大阪大学大学院薬学研究科

前北 光 大阪大学大学院薬学研究科

今川直樹 大阪大学大学院薬学研究科