

アスタキサンチンナノ乳化物の開発— 安定性向上と吸収効率向上

小川 学*, 佐藤 雅男*, 鈴木 啓一*

Development of Astaxanthin Nano Emulsion with Improved Shelf Life and Enhanced Absorbability

Manabu OGAWA*, Masao SATO*, and Keiichi SUZUKI*

Abstract

With the nanotechnology that FUJIFILM has cultivated for years, we have built up a novel concept for total health care including formulation, targeting, and delivery (FTD). Base on the concept, FUJIFILM developed a new astaxanthin nano emulsion useful for various healthcare products. Formulations using this type of emulsion exhibit the utmost efficiency in the absorption of health-promoting astaxanthin. Though it is known that astaxanthin is readily oxidized, an excellent combination of anti-oxidants has been established. Further, by optimizing the surface adsorption layer of the anti-oxidants, we have succeeded in effectively preventing the nano emulsion droplets from coalescence for extended periods of time.

1. はじめに

創業から70年、FUJIFILMは、フォトイメージングの分野で世界の先端を走り続けてきた。主力商品であるカラーフィルム中には、数ミクロンの厚さの中に機能の異なる十数層もの層が塗布されており、特定の層だけを選択的に発色させる仕組みを実現している。すなわち、ナノ単位で必要な成分を当該層中に維持・保護し、現像過程においては、生成する成分を所望の層に有効に届ける技術を導入することで、高品質カラー画像を提供している。また、イメージングに関連する事業として、医療画像分析（例えば、放射線画像診断システムFCR）や生化学的診断システム（例えば、ドライケム）の分野でも研究・商品化を行ない、さらに、超ナノ・テクノロジーのライフサイエンスへの応用へと発展させようとしている。

これら商品に应用されている基幹技術は、ナノ単位で必要な成分を維持・保護し、かつ、必要に応じて成分を層間移動させる技術を活かしたもので、それらはスキンケア化粧品やサプリメントづくりにも十分応用

本誌投稿論文（受理2007年1月17日）

*富士フィルム（株）R&D統括本部

ライフサイエンス研究所

〒258-8577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577

*Life Science Research Laboratories

Research & Development Management Headquarters

FUJIFILM Corporation

Ushijima, Kaisei-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa

258-8577, Japan



Photo 1

できる最先端のテクノロジーである。FUJIFILMがこれまで培ってきた技術を集積し、再編することにより、「必要な成分をバランスよく配合し、必要な場所に、必要なカタチで届ける」ことのできるFTD（Formulation, Targeting, and Delivery）という技術コンセプトの実現が可能となる。このFTDコンセプトは、健康への関心が一段と高まり、より高度で高品質な商品の提供が求められるヘルスケア分野にきわめてマッチする考え方であると言える。

以上の状況を背景に、FUJIFILMは2006年9月、新たにヘルスケア分野に参入し、機能性スキンケア化粧品「エフ スクエア アイ」シリーズ3品、機能性体内ケア食品「エフ キューブ アイ」シリーズ9品を上市した。

2. アスタキサンチンナノ乳化物の開発

スキンケアやサプリメントに配合される機能性素材の多くは、ビタミンE、DHA、リコピンやコエンザイムQ10、などのように、油溶性物質である。これら油溶性

物質は、例えば、ソフトカプセルとしてサプリメント化されたり、あるいはクリームのような油性化粧品へ配合されることによって化粧品用素材として利用されている。しかしながら、例えば、ソフトカプセルは、油性物質の保存安定性に優れた製剤方法であるが、内用液剤と比較して一般に吸収が遅いと言われている。また、服用する人によっては服用しづらいといった問題があった。

これらの問題点を改良するため、油性の機能性素材を乳化するなどして、水溶性化する検討が行なわれているが、粒径が安定なナノ乳化が困難であったり、また、ナノ乳化することで、機能性素材自身の安定性が損なわれるなどの問題があった。

今回、われわれは、生体内での抗酸化剤として非常に期待されているアスタキサンチンに注目し¹⁾、スキンケア化粧品や飲料に応用することができる性能（きわめて安定性が高く、吸収性が良い）を備えた、アスタキサンチンナノ乳化物を検討し、調製に成功したので、その結果を報告する。

2.1 アスタキサンチンナノ乳化による体内吸収性向上

まず、油性のアスタキサンチンの体内吸収性を良くするためには、どのような設計をするのが良いかということを検証することとした。

油性物質カカロテノイドは、脂質と同様、十二指腸において胆汁の作用によりミセル化され、小腸上皮に吸収されることが知られていた²⁾。また、種々のカロテノイド含有食物について、ブタ由来の胆汁酸などを用いて *in vitro* で消化プロセスのモデル系を作成し、胆汁によるミセル化率 (Bioaccessibility) を求め、この値をヒト *in vivo* バイオアベイラビリティと比較した例が報告されていた³⁾。

これらのことから、あらかじめ、油性物質をナノ乳化して油滴サイズを小さくしてやれば、体内吸収性が向上するのではないかと仮説を立てた。

この仮説を検証するために、アスタキサンチンを含むヘマトコッカス藻抽出油 (ASTOT-S; 武田紙器(株)製) をココナツ油 (ココナードMT; 花王(株)製) に溶解した油性溶液 (アスタキサンチン濃度 5.6%)、および、同組成液を乳化した2種の粒子径の異なる乳化物 (アスタキサンチン濃度 0.2%) を被験液として用意し、ラット経口投与試験により血漿中のアスタキサンチン濃度変化を測定し評価した。

測定結果 (Fig. 1) から、各被験液に対する、時間-血漿アスタキサンチン濃度のグラフを得、最適血中濃度 (Cmax)、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC; area under the curve) を求めた。

乳化物2種は、油性溶液に対して Cmax、AUC ともに高い値を示した。また、乳化物同士の比較では粒子径 250nm の液に対し、110nm の液の方が Cmax、AUC ともに高い値を得た。この結果より、アスタキサンチン油性溶液を、110nm のナノ乳化物とすることで、効率的に体内に吸収され血中移行されることがわかった。

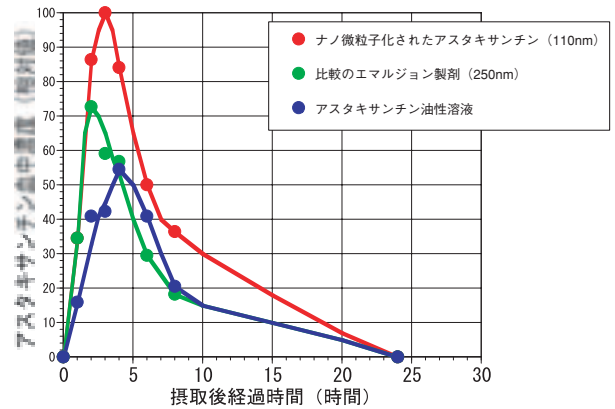


Fig. 1 Effect of the emulsion size on the absorbability of astaxanthin.

より詳細な検討の結果、アスタキサンチンの吸収性については、粒子サイズのほか、乳化処方 (組成) にも依存することがわかっており、さらに吸収性の高い乳化物とするために、今後も検討を継続していく。

2.2 ナノ乳化によるアスタキサンチン保存安定性への影響

アスタキサンチンは、脂質に対する抗酸化作用として、ビタミンEの約1000倍の効果があるという報告もなされているが^{4), 5)}、これは反面、アスタキサンチンが酸素による酸化分解作用を受けやすいということを示唆している。

Fig. 2は、アスタキサンチン乳化物の粒径と残存率 (80%残存日数) の関係を示したものである。図中、300nmの乳化物と150nmの乳化物を比較した場合、150nmの乳化物は1/2の寿命しかない。

アスタキサンチンを含む油溶成分を乳化物にすると、油水界面が生成するため油相の表面積は増大する。この時、増大した油水界面から油相中の素材、例えば、アスタキサンチンが、水相中の酸素などの酸化種による酸化を受けやすくなるものと考えられる。実際、Fig. 2の結果は、油滴の比表面積に比例して分解が進行していることを示している。

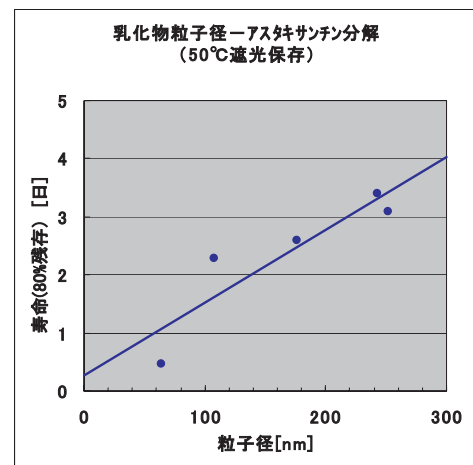


Fig. 2 Effect of the emulsion size on the ease of oxidation of astaxanthin.

このように、Fig. 1およびFig. 2の結果から、110nmのナノ乳化物は250nmの乳化物に比べ体内吸収性が優れるが、反面、酸化劣化を受けやすくなるため、優れた体内吸収性と酸化劣化の防止を両立することが必要であった。

2.2.1 アスタキサンチンナノ乳化物の酸化防止技術

上記の課題解決のために、われわれは、アスタキサンチンの酸化分解防止に有効な種々の機能を持つ酸化防止剤のモデル試験を行ない、油溶性酸化防止剤としては、一重項酸素補促剤よりもラジカル補促能を有する酸化防止剤が好ましいという知見を得た。さらに、食用酸化防止剤を種々詳細に検討した結果、トコフェロール (Fig. 3 図中にはV.E.と表記) が最も高い効果を有することを見出した。しかしながら、油相中のアスタキサンチンの劣化は、乳化物中、圧倒的な体積を占める水相から来る溶存酸素によって促進されているために、油溶性の酸化防止剤だけでは十分に酸化分解の抑制にはいたらなかった。

そこで、さらに水溶性の酸化防止剤の検討を行なった結果、水溶性酸化防止剤としては、ポリフェノール系の素材およびアスコルビン酸系素材が、高い効果を有することを見出した。中でも、アスコルビン酸系素材は、量を最適化することによってアスタキサンチンの劣化をほぼ完全に抑制することが可能であることを見出し、最も効果の高いアスコルビン酸ナトリウム (Fig.3 図中にはアスコルビン酸Naと表記) を、トコフェロールと併用することによって、ナノ乳化物中のアスタキサンチンの酸化防止を可能とした。

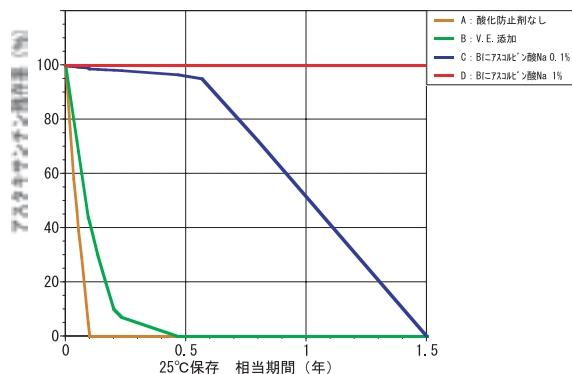


Fig. 3 Effect of anti-oxidants on oxidation retardation in the astaxanthin nano emulsion system.

2.2.2 アスタキサンチンナノ乳化物の乳化安定性の付与

上記の検討から、水溶性酸化防止剤であるアスコルビン酸ナトリウムと、油溶性酸化防止剤であるトコフェロールを併用することでアスタキサンチンの酸化防止を大きく向上させることに成功した。しかし、アスコルビン酸ナトリウムの添加は、アスタキサンチンナノ乳化物の乳化安定性を大きく悪化させることが判明した (Fig. 4 図中 (●))。

アスコルビン酸による乳化凝集のメカニズムについては、現時点では明確でないが、アスコルビン酸の水和によりナノ乳化物表面の乳化剤配列が乱されるなどの理由によると考えられる。そこで、われわれは、この問題の解決のために油滴表面の保護膜である乳化剤処方への検討を行なった。

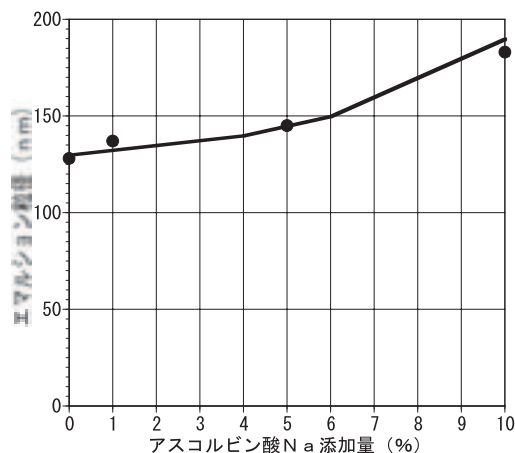


Fig. 4 Effect of sodium ascorbic acid concentration on the size stability of the astaxanthin nano emulsion before optimization of the O/W interface.

この結果、複数の乳化剤を併用し、その比率を最適化することで比表面積の増大した油水界面を安定化し、水相中にアスコルビン酸ナトリウムを添加した時の乳化安定性を、飛躍的に改良することに成功した (Fig. 5 図中 (■))。

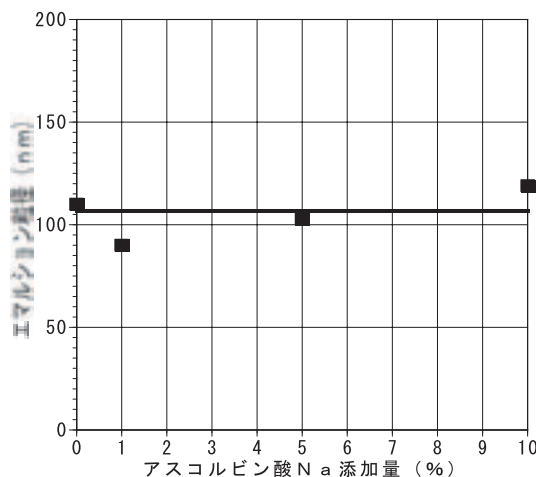


Fig. 5 Effect of sodium ascorbic acid concentration on the size stability of the astaxanthin nano emulsion after optimization of the O/W interface.

改良された理由については、以下のように推定している。Fig. 6に示すように、複数の乳化剤が最適な比率できれいに配向することによって、アスコルビン酸の水和による乳化物表面の乳化剤配列の乱れを防止することができたので、乳化安定性を保つことに成功したと考えている。

また、飲料やスキンケア化粧品に応用展開する場合、エマルジョンの長期保存安定性が要望されるが、今回開発した技術により、非常に長期にわたり安定である結果を得た (Fig. 7)。

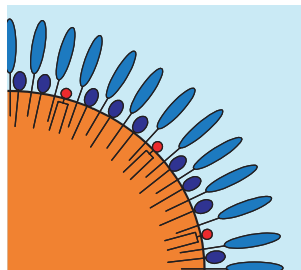


Fig. 6 Model for the optimized O/W interface.

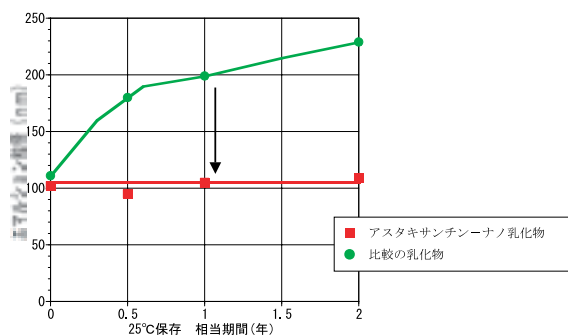


Fig. 7 Size stability of nano emulsion after optimization of the O/W interface in comparison with that before optimization.

3. まとめ

今回、アスタキサンチン-ナノ乳化物に関し、①酸化防止技術、②乳化安定性の付与、③体内吸収促進効果の確認、の3つの技術成果を得て、スキンケア化粧品や、飲料に応用可能な汎用性の高いアスタキサンチン-ナノ乳化物を開発することができた。今後も、FTDという技術コンセプトを活かし、ヘルスケア分野での技術開発を行ない、広く社会に貢献していく所存である。

引用文献

- 1) 高市真一編. 「カロテノイドーその多様性と生理活性ー」. 裳華房, 2006.
- 2) 寺尾純二. 総合臨牀. **49** (11), 2868-2871 (2000).
- 3) Reboul E. et. al.. J. Agric. Food Chem. **54**, 8749-8755 (2006).
- 4) W. Miki. Biological function and activities of animal carotenoids. Pure Appl. Chem.. **63**, 141-146 (1991).
- 5) 倉繁迪, 岡添陽子ら. Cyto-protection & Biology. **7**, 383-391 (1989).

(本報告中にある“FUJIFILM”は富士フイルム(株)の商標です。また、本報告中にある“エフスクエアアイ”, “f₂”, “エフキューブアイ”, “f₃”は富士フイルム(株)により商標登録出願中です。)