

光安定性が高く、光毒性が低い 活性型ビタミンK送達剤

福岡大学 薬学部 薬学科
教授 高田 二郎

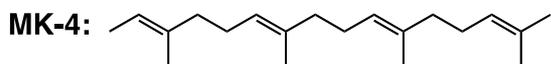
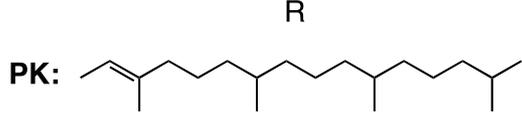
2019年11月28日

研究背景 ビタミンKサイクルとVK依存性タンパク質 (VKDP) の翻訳後修飾

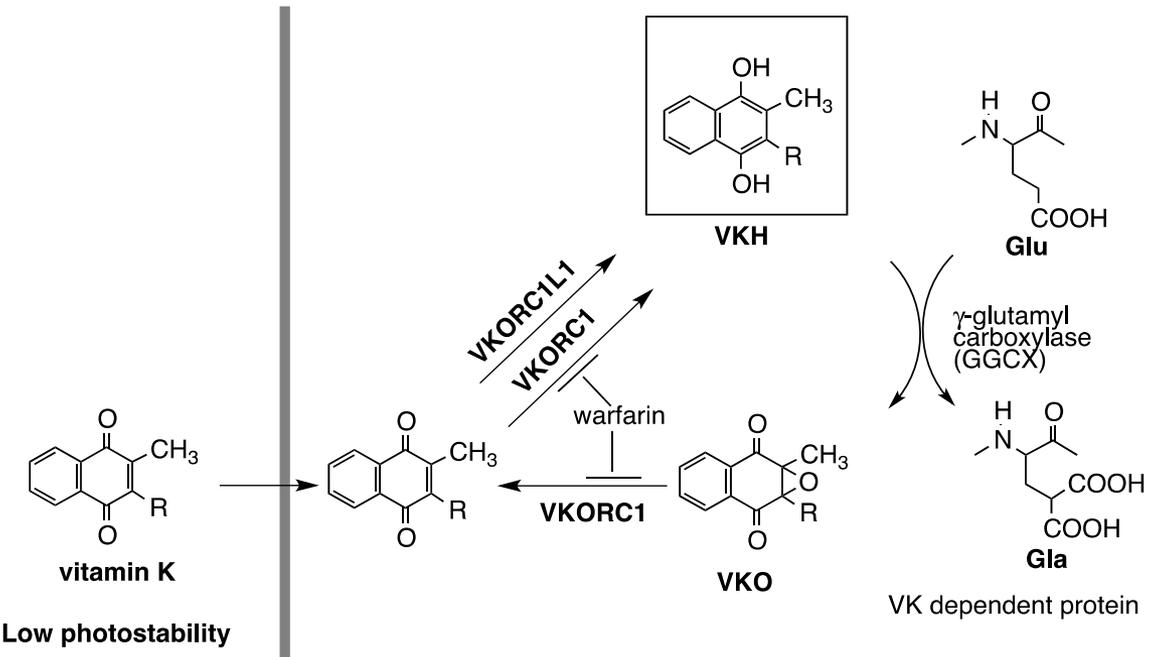
Vitamin K (VK)

Vitamin K₁ (phylloquinone, PK)

Vitamin K₂ (menaquinone-4, MK-4)

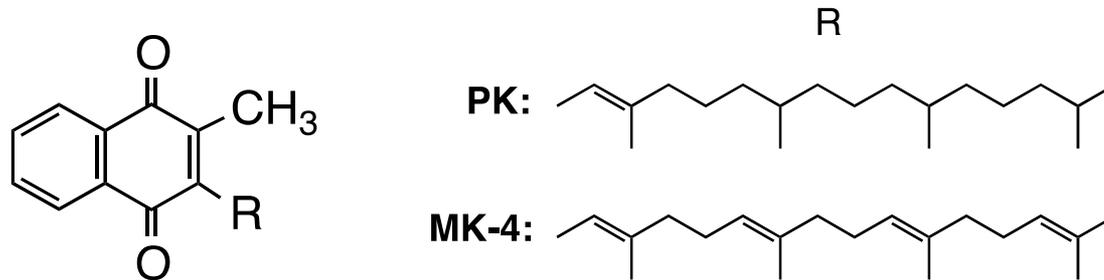


Cell



翻訳後修飾 (Glu残基のGla残基への変換)において二電子還元体VKH (活性体) がGGCXの補因子

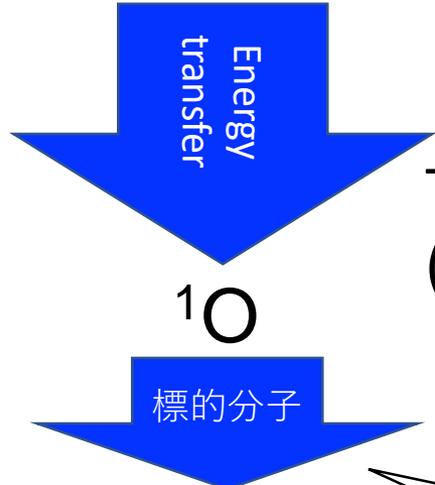
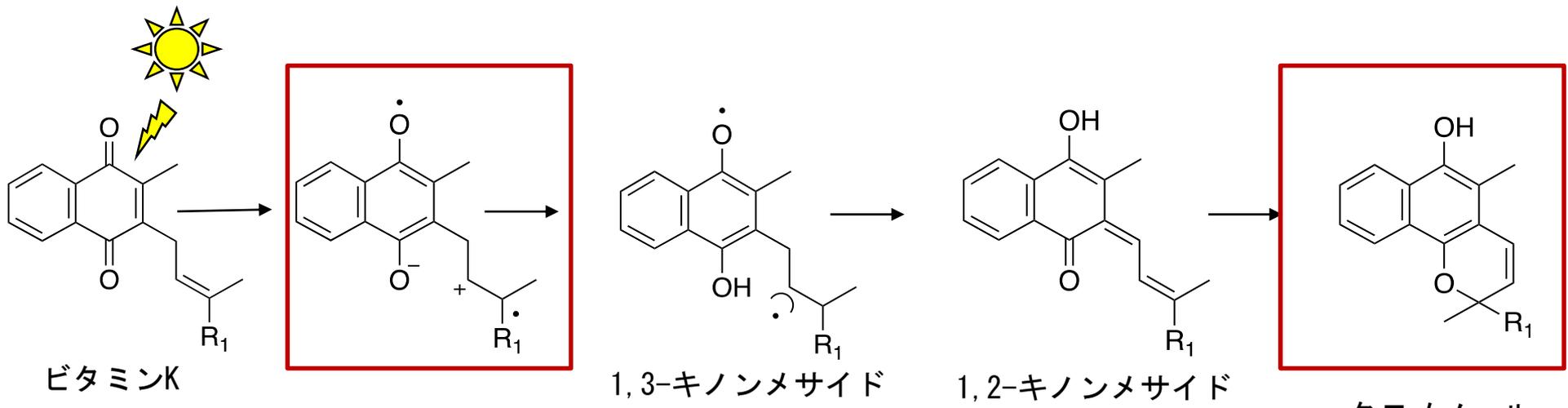
- ◎VKDPは19種類あり、機能が不明なものも多くあり新たな作用が期待される
- ◎VKHは翻訳後修飾以外に様々な作用が期待されている



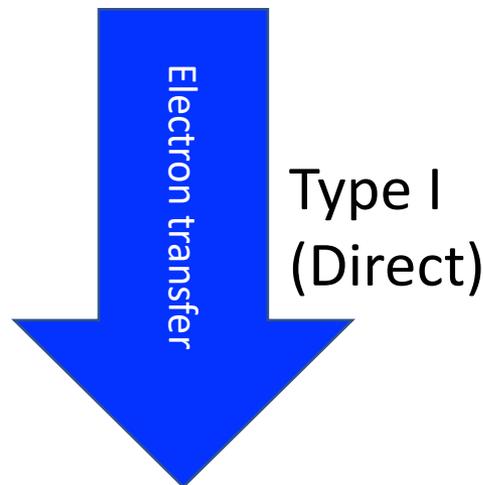
- ✓ 光に非常に不安定 → **光分解**
- ✓ 光分解に伴いラジカルを生成 → **光毒性**

皮膚適用では遮光が困難

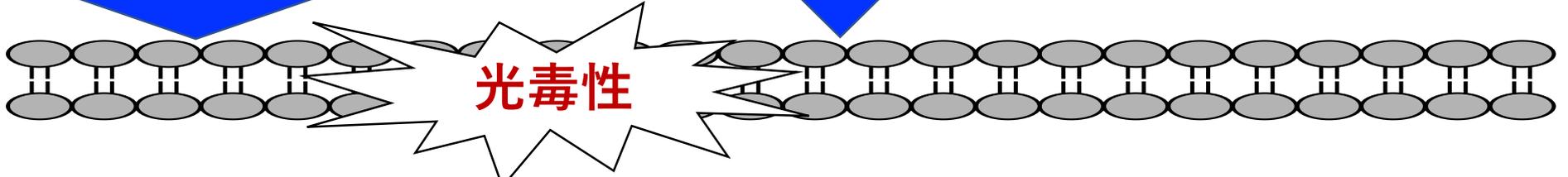
European Commission Health & Consumersにより化粧品への使用が規制



Type II (Indirect)



Type I (Direct)



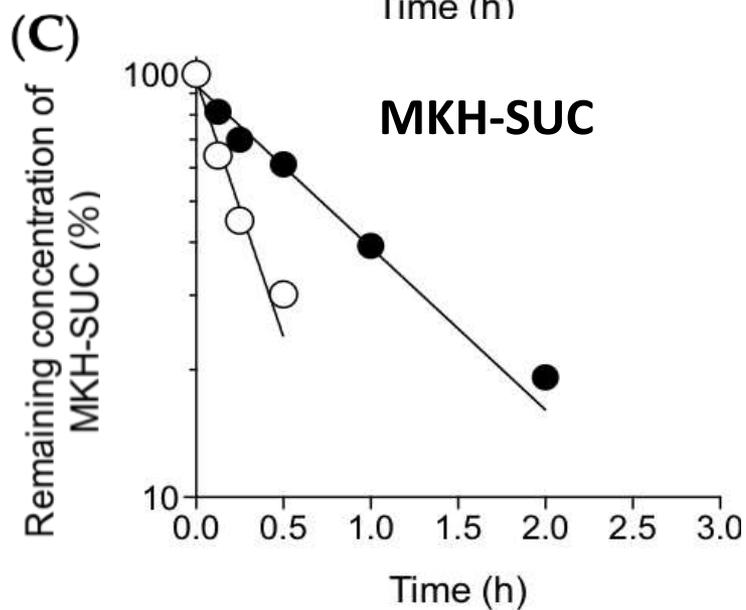
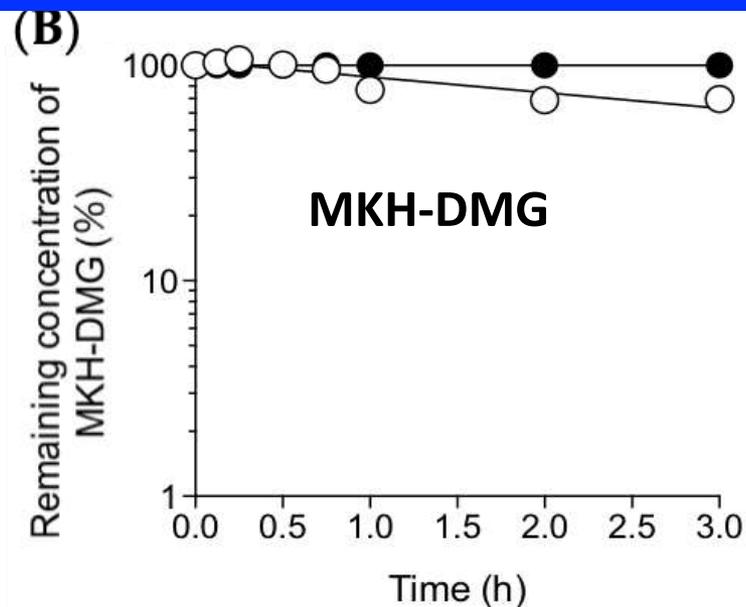
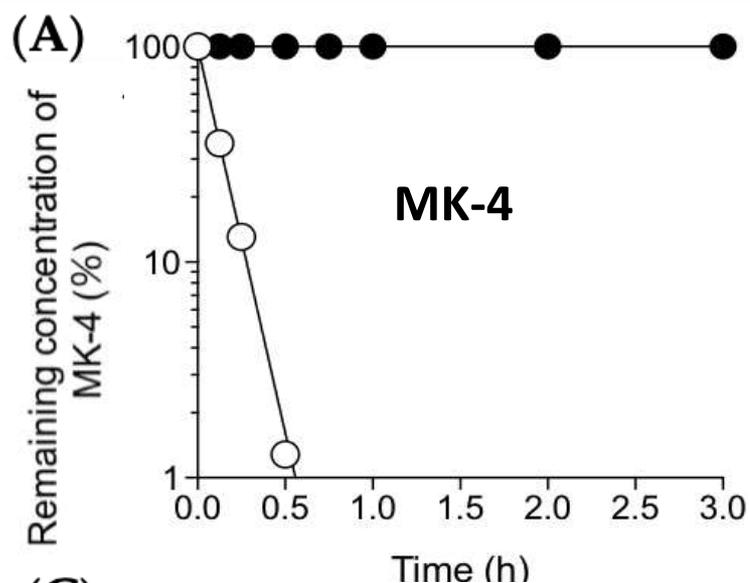
1. 光安定性の評価
2. 光毒性の評価
3. 活性型ビタミンK（VKH）送達性の評価

VKHプロドラッグがキノン型VKの**光分解**及び**光毒性**を克服した活性体VKH送達剤として機能することを明らかにする

1-1. 光安定性の評価

人工太陽光照射 (12000 lx) による光分解

新技術 (MKHプロドラッグ) は従来技術 (MK-4) よりも太陽光に対する安定性が高い

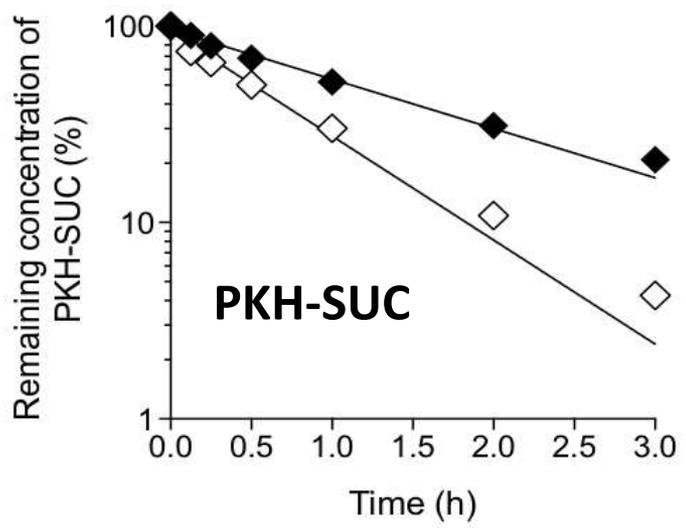
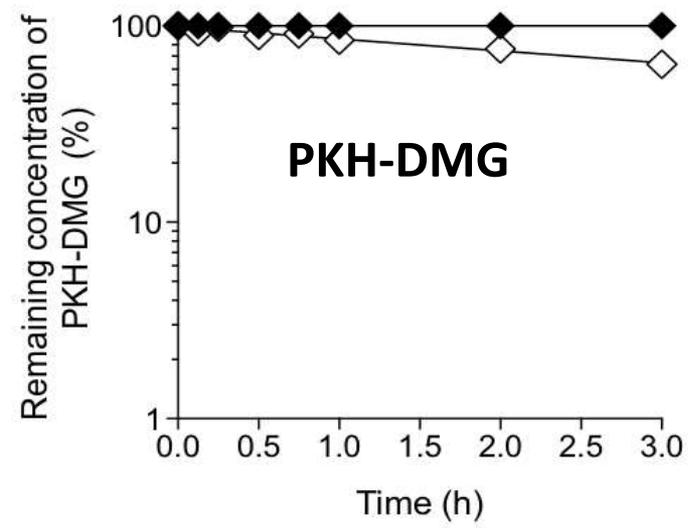
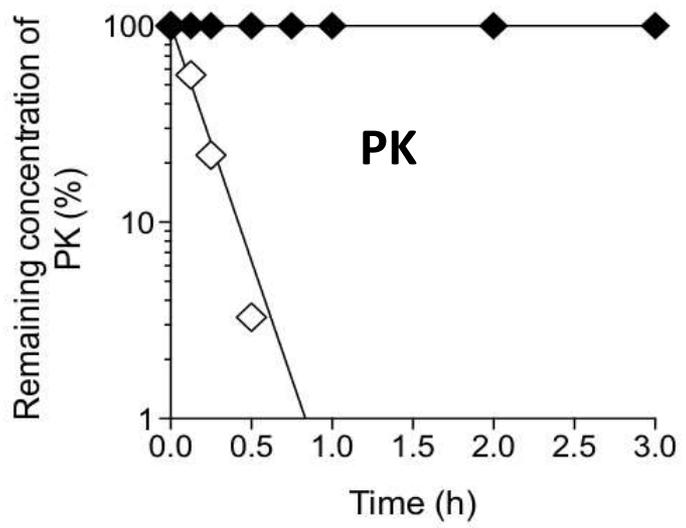


Compound	$t_{1/2}$ (h)	
	○ Sunlight	● Shading
MK-4	0.084	-
MKH-DMG	4.2	-
MKH-SUC	0.25	0.79

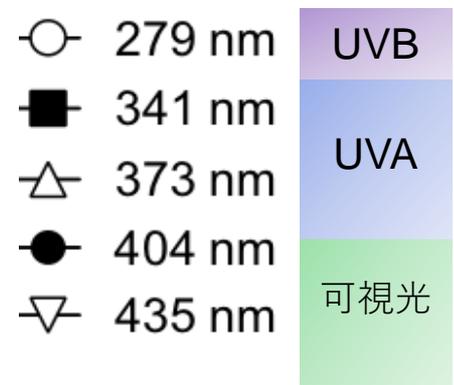
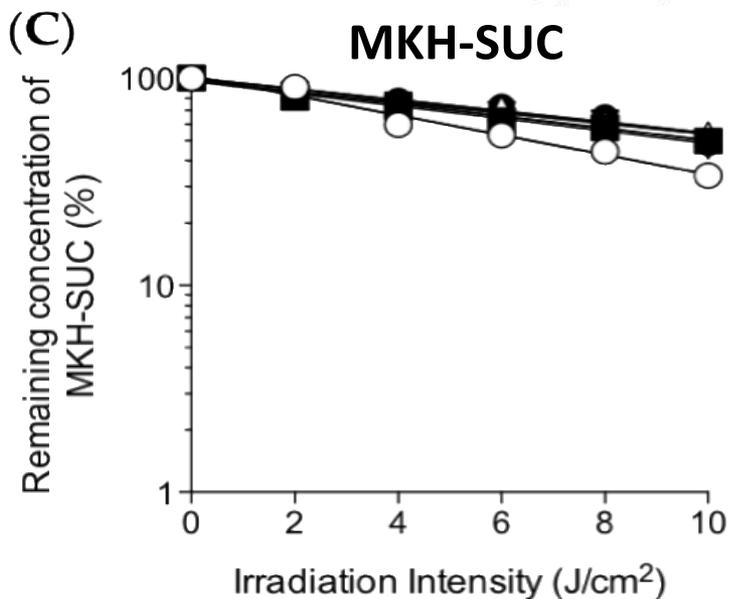
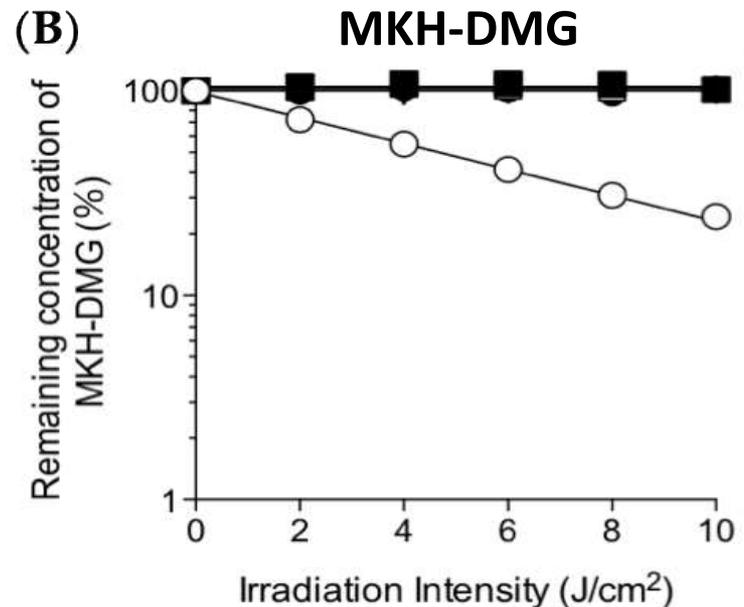
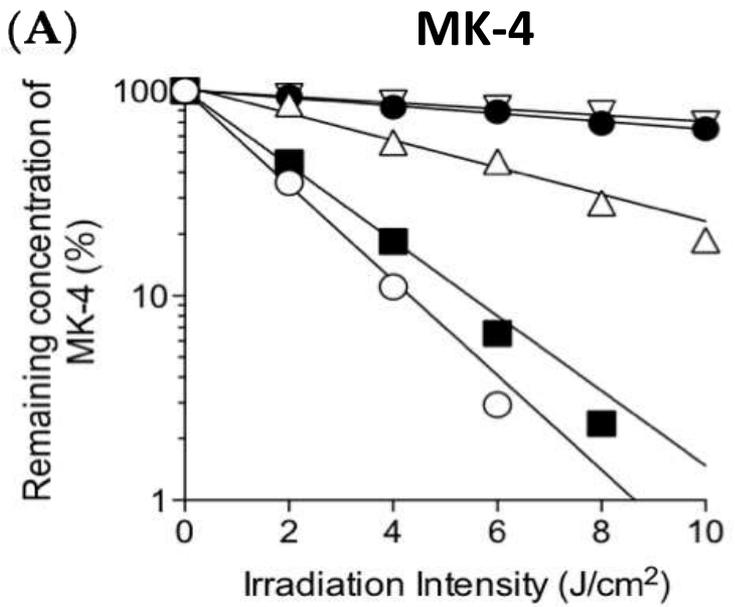
1-2. 光安定性の評価

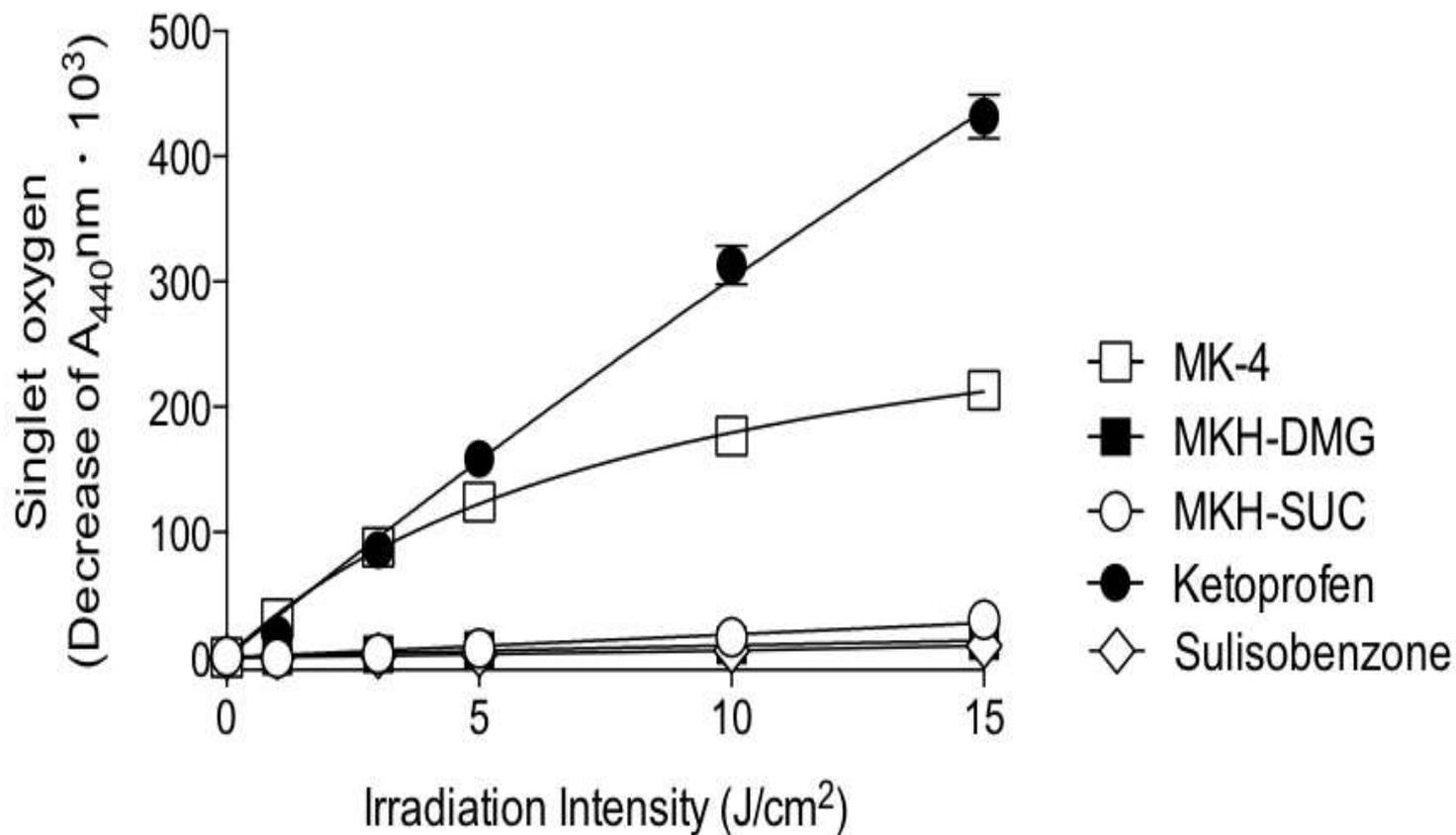
人工太陽光照射 (12000 lx) による光分解

新技術 (PKHプロドラッグ) は従来技術 (PK) よりも太陽光に対する安定性が高い

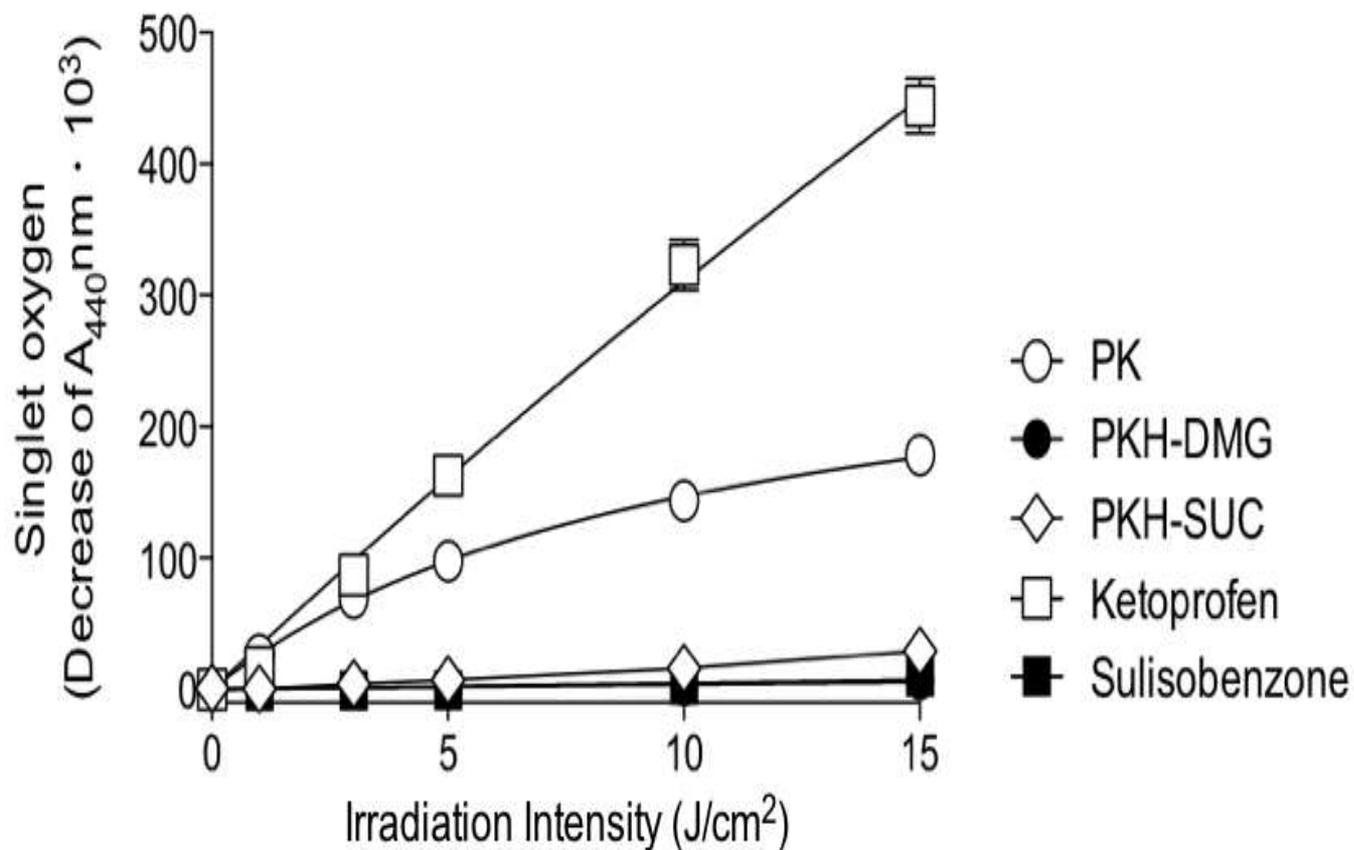


Compound	$t_{1/2}$ (h)	
	○ Sunlight	● Shading
PK	0.125	-
PKH-DMG	4.950	-
PKH-SUC	0.569	1.201





新技術（MKHプロドラッグ）は従来技術（MK-4）と比較して
光照射による一重項酸素を生成しない



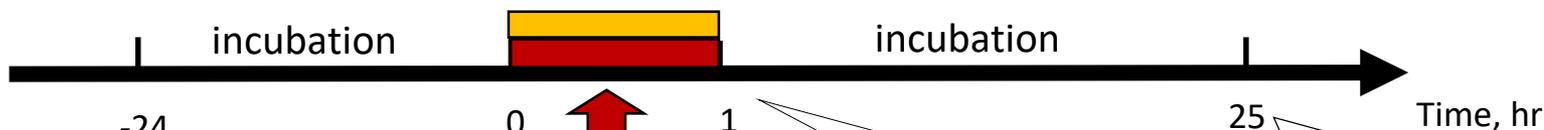
新技術（PKHプロドラッグ）は従来技術（PK）と比較して
光照射による一重項酸素を生成しない

2-3. 光毒性の評価

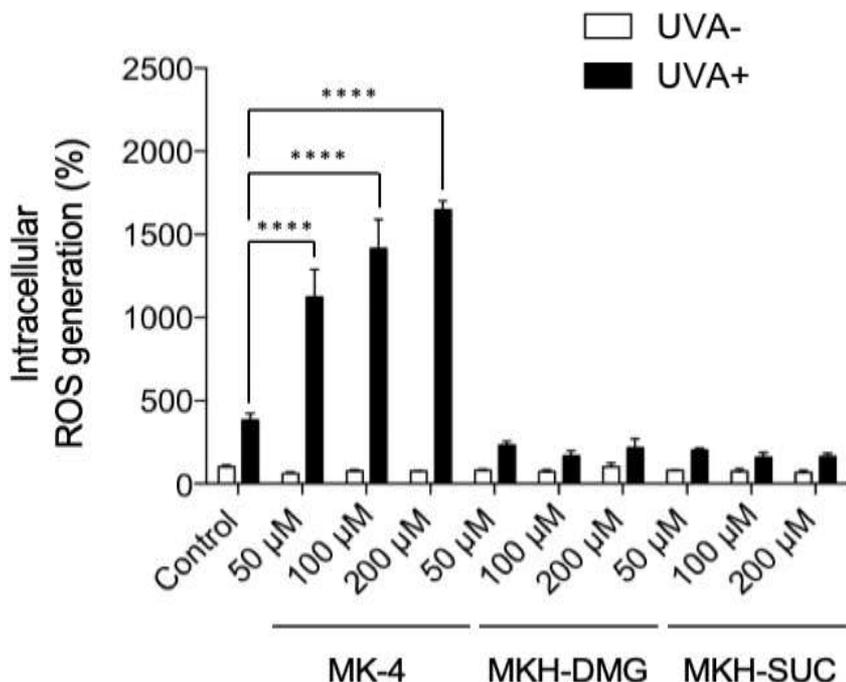
UVA照射による細胞内ROS生成と細胞毒性

(方法)

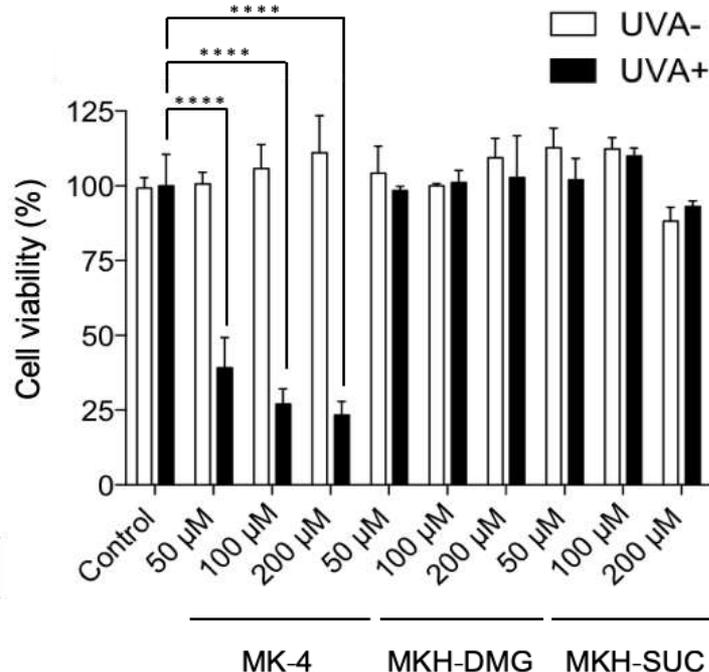
UVA照射 (15J/cm²)



細胞内ROS量

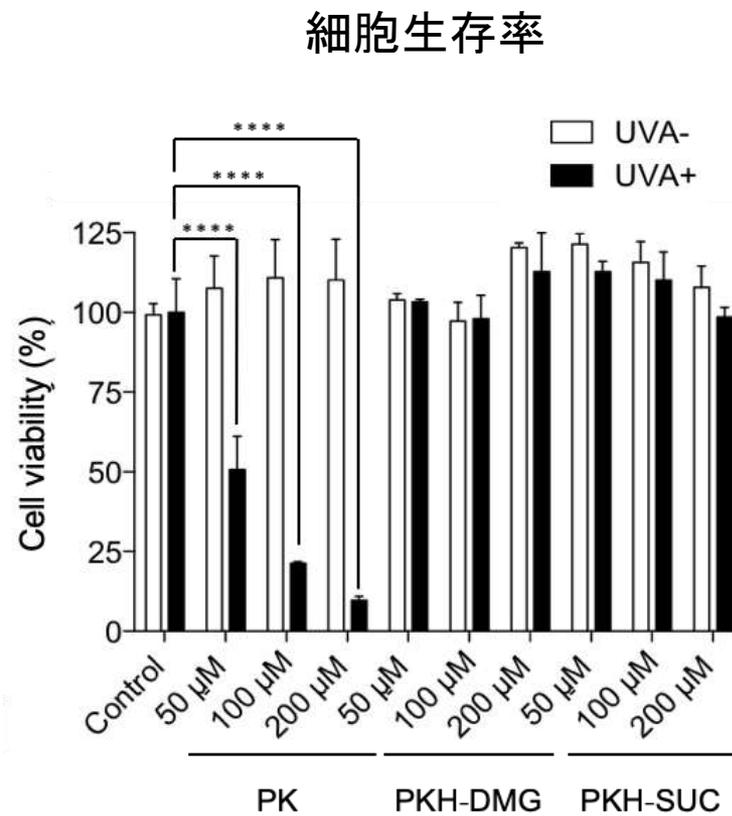
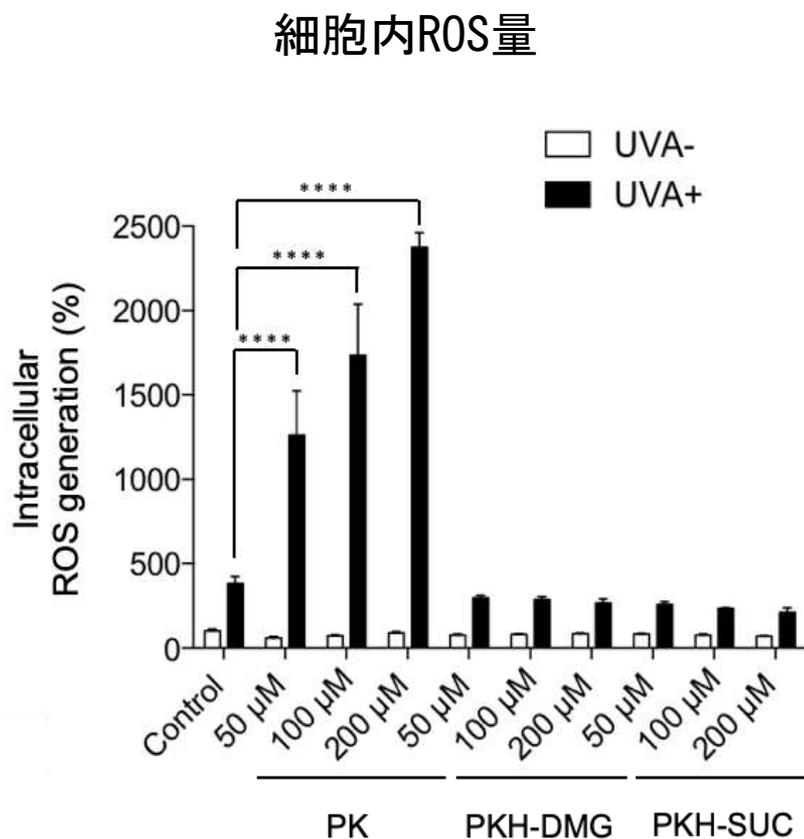


細胞生存率



**** p < 0.001

新技術 (MKHプロドラッグ) は従来技術 (MK-4) と比較して
光照射による細胞内ROSの増加と細胞毒性を示さない

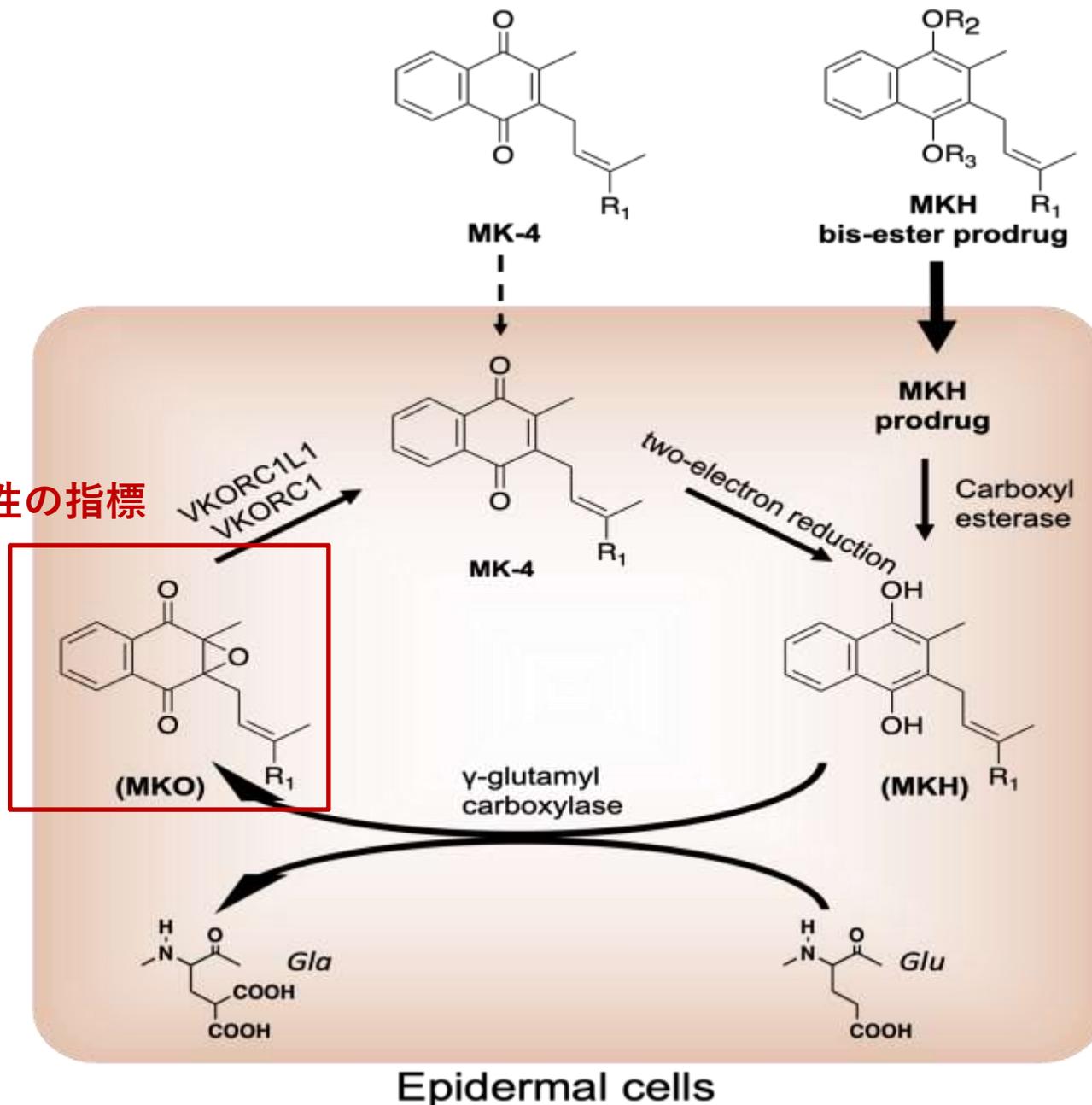


**** $p < 0.001$

新技術（PKHプロドラッグ）は従来技術（PK）と比較して
光照射による細胞内ROSの増加と細胞毒性を示さない

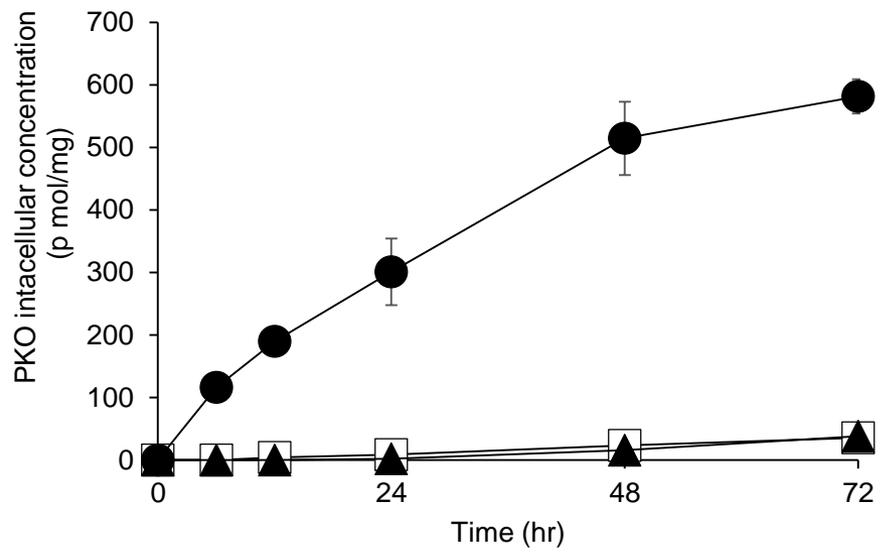
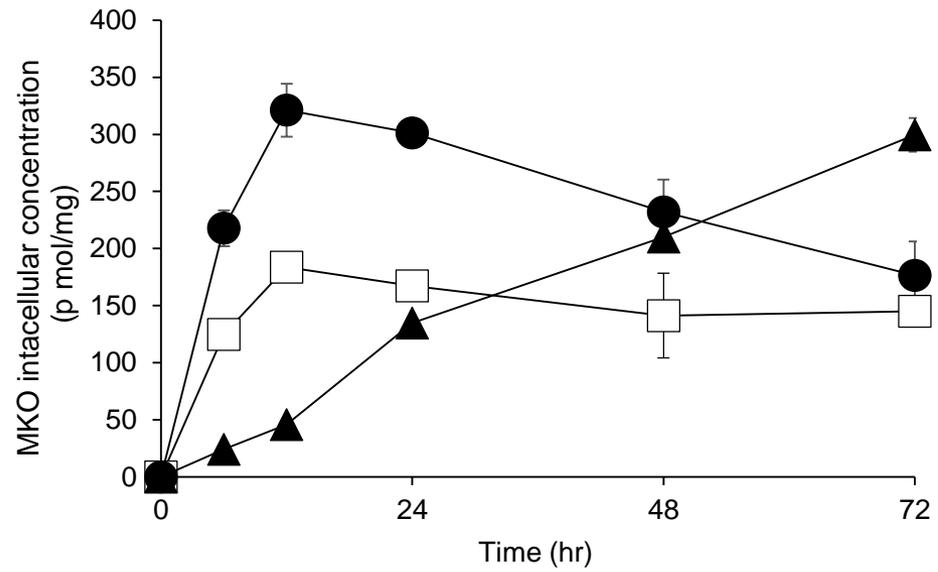
3. 活性型ビタミンK (VKH) 送達性の評価

MKH送達性の指標



3-1. 活性型ビタミンK (VKH) 送達性の評価

ヒト表皮角化細胞における各化合物のVK0生成量の比較



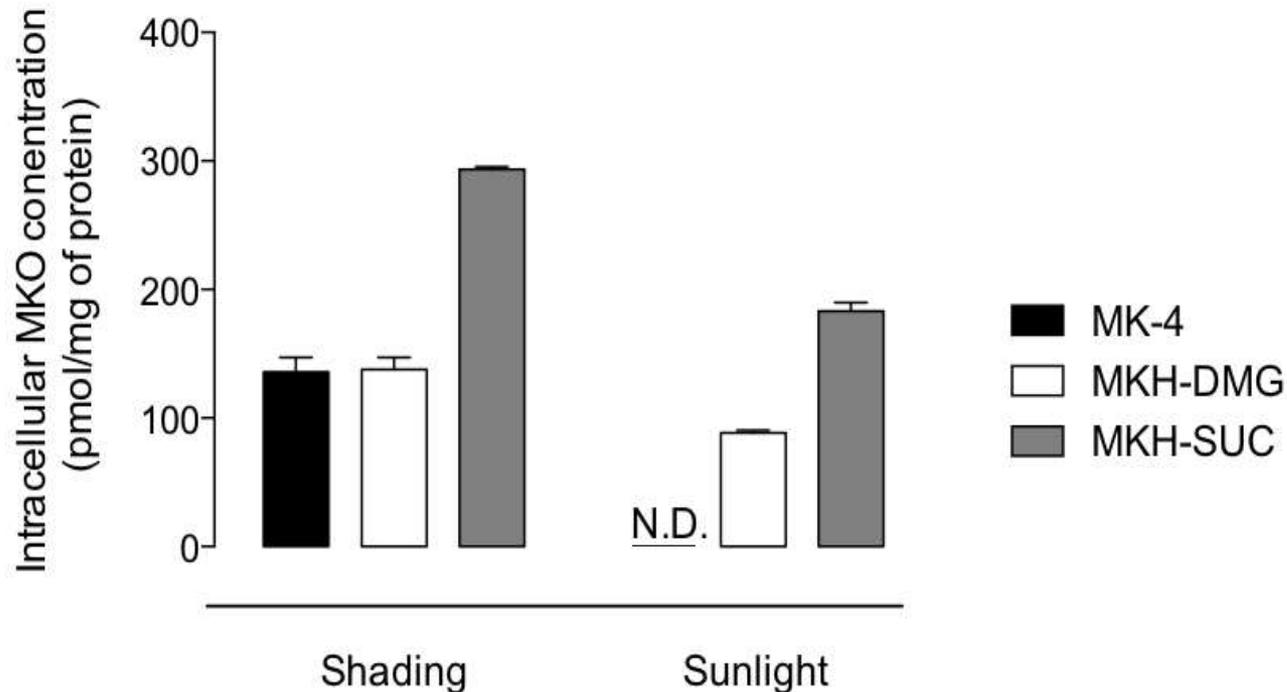
Compound	$AUC_{MKO} (0-72 \text{ h})$ (nmol · h/mg of protein)
—□— MK-4	10.543 ± 0.795
—▲— MKH-DMG	10.786 ± 1.696
—●— MKH-SUC	17.304 ± 1.068

Compound	$AUC_{MKO} (0-72 \text{ h})$ (nmol · h/mg of protein)
—□— PK	1.176 ± 0.056
—▲— PKH-DMG	0.872 ± 0.138
—●— PKH-SUC	26.967 ± 2.030

新技術 (VKHプロドラッグ) は皮膚細胞内へ活性型ビタミンKを送達できる

3-2. 活性型ビタミンK (MKH) 送達性の評価

人工太陽光照射試料によるMKHの送達性



新技術 (PKHプロドラッグ) は従来技術 (PK) と比較して
光照射後においても細胞内へMKHを効率的に送達できる

VKHプロドラッグはキノン型VKの**光分解**及び**光毒性**を克服した活性体VKH送達剤として機能する
皮膚外用剤、点眼剤、眼軟膏剤を可能にする

- ◎新技術は、機能が不明なVKDPの機能を顕著にできるため多くの新たな作用が期待される
- ◎新技術では、VKDPの翻訳後修飾以外に様々な新たな作用が期待される

ビタミンKの皮膚適用により期待される効果

- ・ EGFR阻害剤誘発性皮膚障害の抑制

Ocvirk et al., Radiol. Oncol, 2010

- ・ 創傷治癒促進

Hemmati et al., Indian J. Pharmacol, 2014

- ・ 白内障
- ・ その他（難治性疾患）

- ・ レーザー治療後の色素沈着の回復期間短縮効果

Lou et al., Dermatol. Surg, 1999

- ・ 目のくま消し

Fatemeh et al., Adv Biomed Res, 2015

企業への期待

- 皮膚領域や眼領域での医薬品開発技術を持つ、企業との共同研究。
- 神経変性疾患治療薬開発を目指す企業との共同研究。
- 機能性化粧品の開発を目指す企業との共同研究。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：光曝露下に適用されるビタミンK剤及び
それを用いた皮膚外用剤、点眼剤、眼軟膏剤
- 出願番号：特願2019-051295
- 出願人：学校法人福岡大学
- 発明者：高田二郎、松永和久、加留部善晴、瀬戸口修一

産学連携の経歴

- 平成24年度 JST A-STEP(シーズ顕在化タイプ) 採択
- 平成19年度 JST 実用化のための可能性試験 採択
- 平成18年度 JST シーズ発掘試験研究 採択
- 平成17年度 JST シーズ育成試験 採択
- 平成17年度 JST プラザ実証試験 採択

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター
担当コーディネーター
芳賀 慶一郎

T E L 092-871-6631 (内線2809)

F A X 092-866-2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp