

高い水溶性で用途が広がる 還元型クルクミン誘導体

福岡大学 薬学部 薬学科
講師 瀬戸口 修一

2025年5月27日

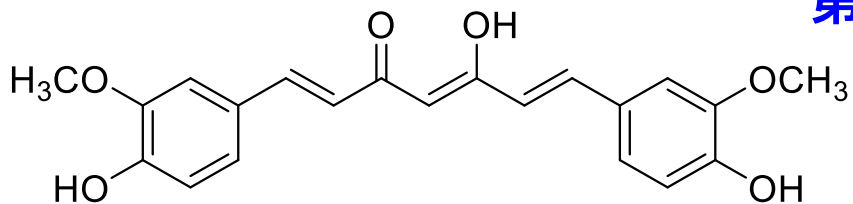
背景(1)

クルクミンはウコンの根茎から得られる天然成分であり、多様な薬理作用を持つことから、クルクミンをリード化合物として、**脳神経疾患、糖尿病、疼痛緩和、抗がん効果**などが盛んに研究されたが、**医薬品としての確立には至っていない**。一方、健康食品（サプリメント）では広く市販されている。

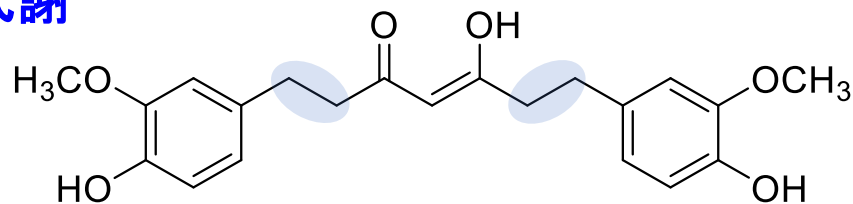
クルクミンは生体内で**第Ⅰ相代謝と第Ⅱ相代謝**を速やかに受けて消失する。

背景(2)

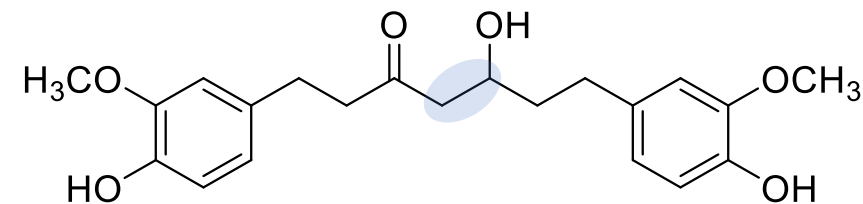
第 I 相代謝



Curcumin (Cur)

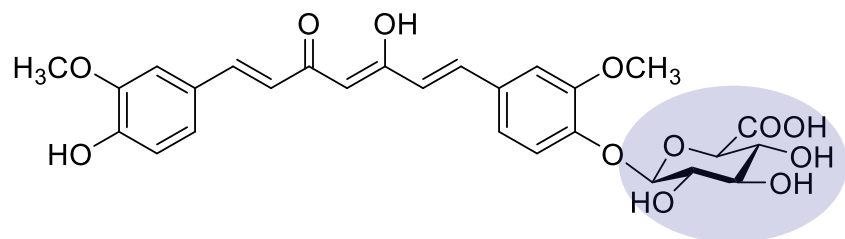


Tetrahydrocurcumin (THC)



Hexahydrocurcumin (HHC)

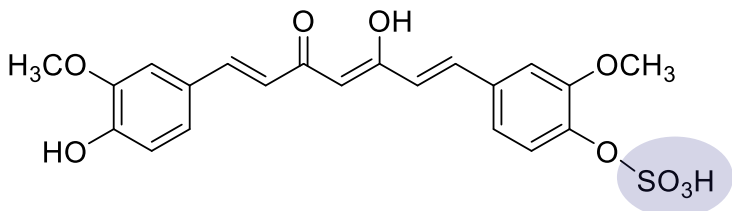
第 II 相代謝



Cur-glucuronide (Cur-gluc)

THC-gluc

HHC-gluc



Cur-sulfate (Cur-sulf)

THC-sulf

HHC-sulf

背景(3)

テトラヒドロクルクミン (THC, 還元型クルクミン) はクルクミンの主要な代謝物の一つとして知られ、クルクミンの**類似作用**と**独自の作用**をもつことが報告されており、クルクミンに比べ研究報告はまだ少ないが、近年増加している。

クルクミンと比較して、強い**黄色の着色がなく、中性pHでの安定性が高い**ため、**外用**などの適用も期待できる。

背景(4)

可能性あるTHCの薬理効果

神経病理



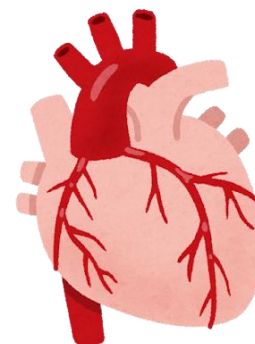
- 抗酸化ストレス
- アポトーシス抑制
- β アミロイド凝集抑制
- 抗炎症
- オートファジー活性化
- ミトコンドリア機能維持
- ミクログリア活性化
- MAO_B阻害

糖尿病



- 抗酸化ストレス
- 腸内環境の改善
- 血糖値上昇抑制制限
- β 細胞機能活性化
- 抗肥満
- 抗脂質異常症
- 抗糖尿病性心筋症
- 抗アポトーシス（膵島細胞）

血管疾患



- 抗酸化ストレス
- 抗アテローム血栓症
- 抗血管リモデリング
- 抗オートファジー
- 抗炎症
- ミトコンドリア機能維持
- 抗アポトーシス

抗がん



- 転移抑制
- 抗薬物耐性トランスポーター
- 増殖抑制
- アポトーシス促進
- オートファジー促進
- 発癌抑制

背景(5)

- アゾキシメタン誘導大腸**発癌の予防**においてテトラヒドロクルクミンはクルクミンよりも効果的である (*Mol. Nutr. Food Res.* 2011, **55**, 1819–1828)
- マウス**肝細胞癌**H22細胞の腹水担癌マウスのミトコンドリア経路を介した**アポトーシス誘導**について、テトラヒドロクルクミンはクルクミンよりも効果的である (*Food Funct.*, 2017, **8**, 3120–3129)

従来技術とその問題点(1)

テトラヒドロクルクミン (**THC, 還元型クルクミン**) はクルクミンと同様に**水にほとんど溶けない**ことから、腸管腔内を効率的に透過できず、**腸管吸収性がきわめて低い**。

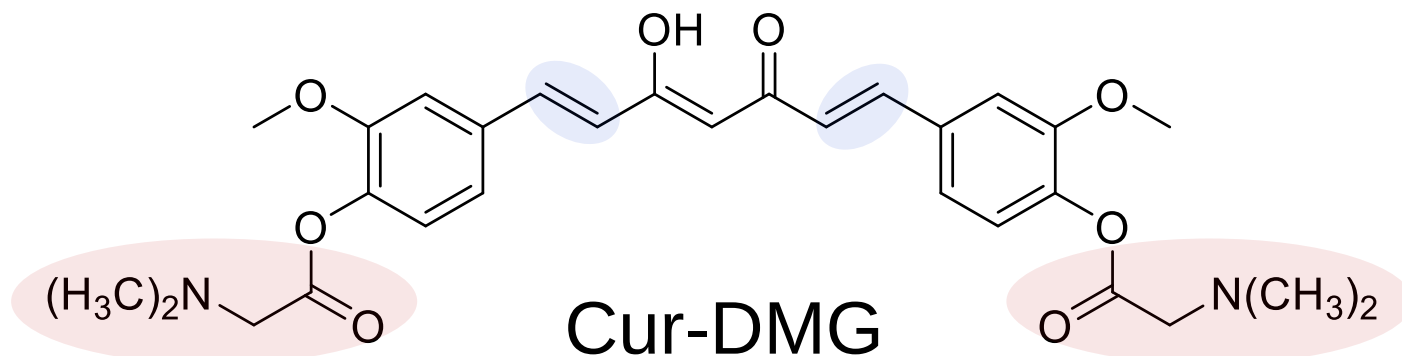
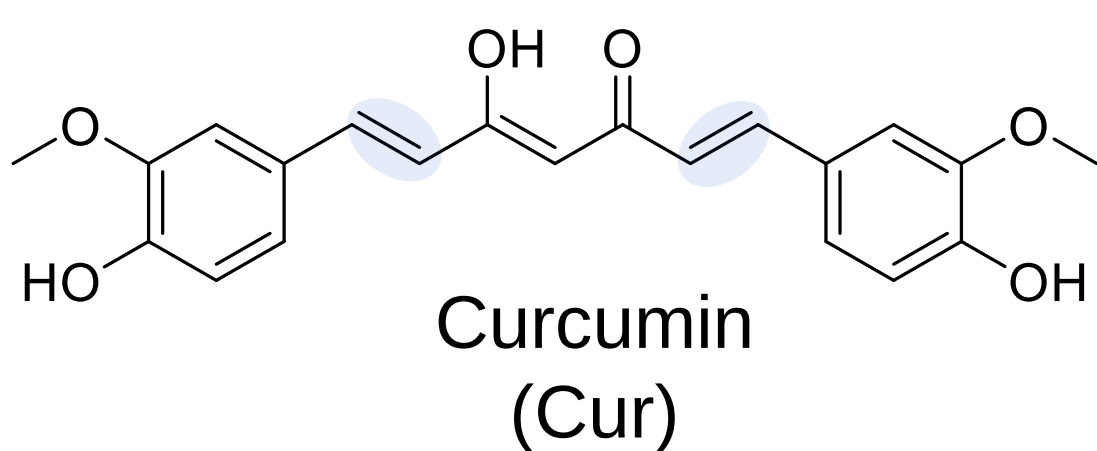
腸管吸収性を高めるために**多量の可溶化剤**を使う必要があり、製剤が肥大化する可能性がある。また水性製剤化においては、例えば注射剤では可溶化剤による**アナフィラキシーショック**、外用剤では皮膚組織への**細胞毒性**が懸念される。

従来技術とその問題点(2)

THCの低水溶解性を克服する手段

- 自己乳化型薬物デリバリーシステム
- 脂質ナノ粒子への封入
- シクロデキストリン包接
 - 添加物含量が多く、剤形の肥大化、適用剤形の制限、製造コスト増大
- 非晶質
 - 保存過程で安定結晶に転移する（溶解性が低下する）可能性
- プロドラッグ
 - 水溶性、安定性、再変換性が問題

新技術の特徴・従来技術との比較(1)

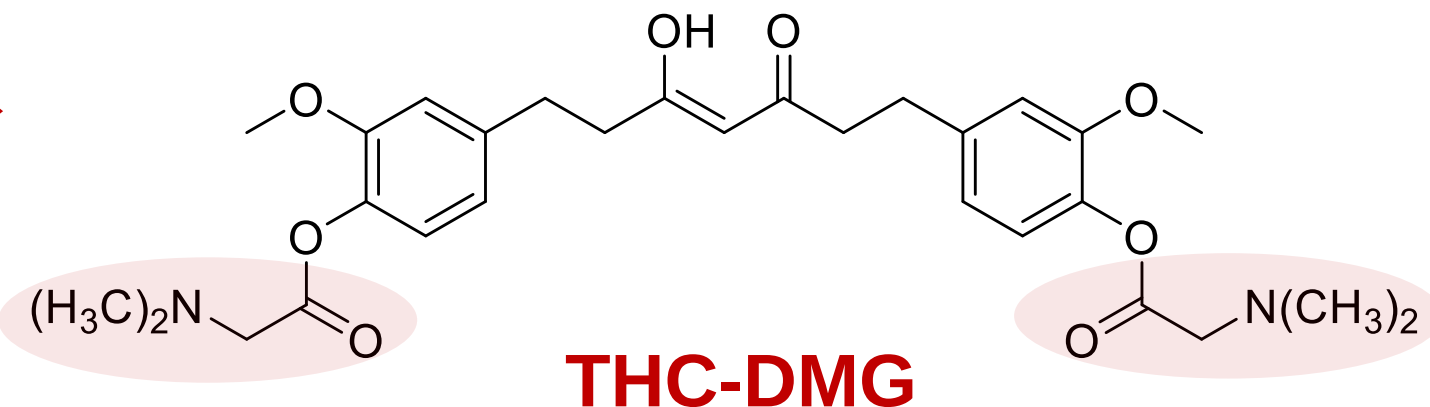
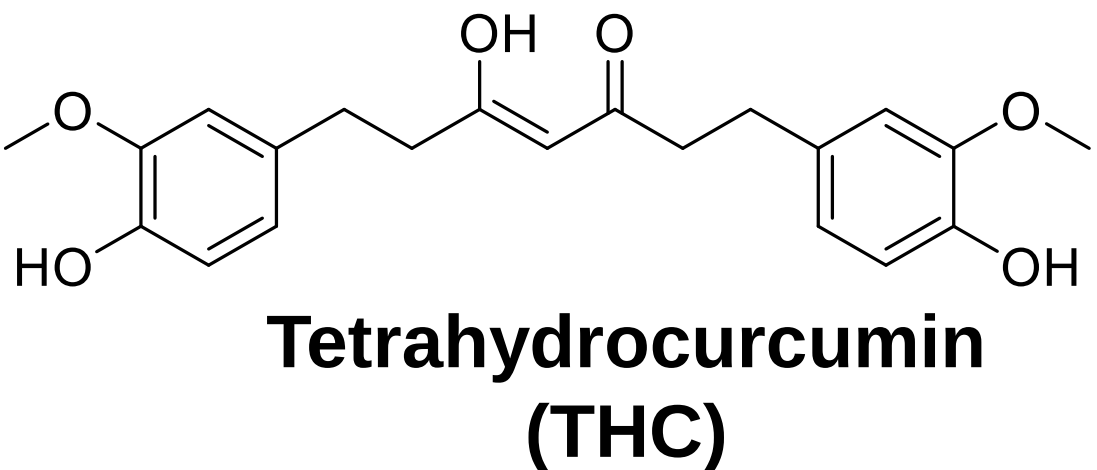


- 海外で物質特許は取得されている
(PCT/EP2006/003603)
- 当研究室で論文発表済
Pharm Res. 2023 May;40(5):1299–1310.

水溶性
誘導体化



還元



新技術の特徴・従来技術との比較(2)

水溶性改善効果

+ H₂O

1000 9 μL



THC 10 mg

THC-DMG 10 mg



THC
THC-DMG

参考：日本薬局方通則

用語	溶質 1 g 又は 1 mL を 溶かすに要する溶媒量	
極めて溶けやすい	1 mL 以上	10 mL 未満
溶けやすい	10 mL 以上	30 mL 未満
やや溶けやすい	30 mL 以上	100 mL 未満
やや溶けにくい	100 mL 以上	1000 mL 未満
溶けにくい	1000 mL 以上	10000 mL 未満
極めて溶けにくい	10000 mL 以上	10000 mL 以上
ほとんど溶けない		

THC 1 gが水100 mLに溶けない
⇒溶けにくい以下

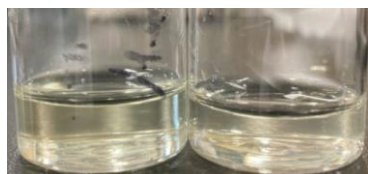
THC-DMG 1 gが水0.9 mLに溶ける
⇒極めて溶けやすい

THC-DMGの優れた水溶性

新技術の特徴・従来技術との比較(3)

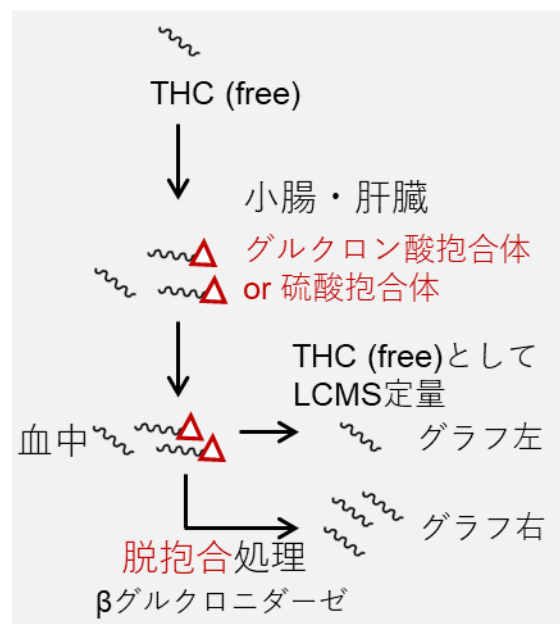
経口投与剤評価 (ラット血漿)

可溶化投与液

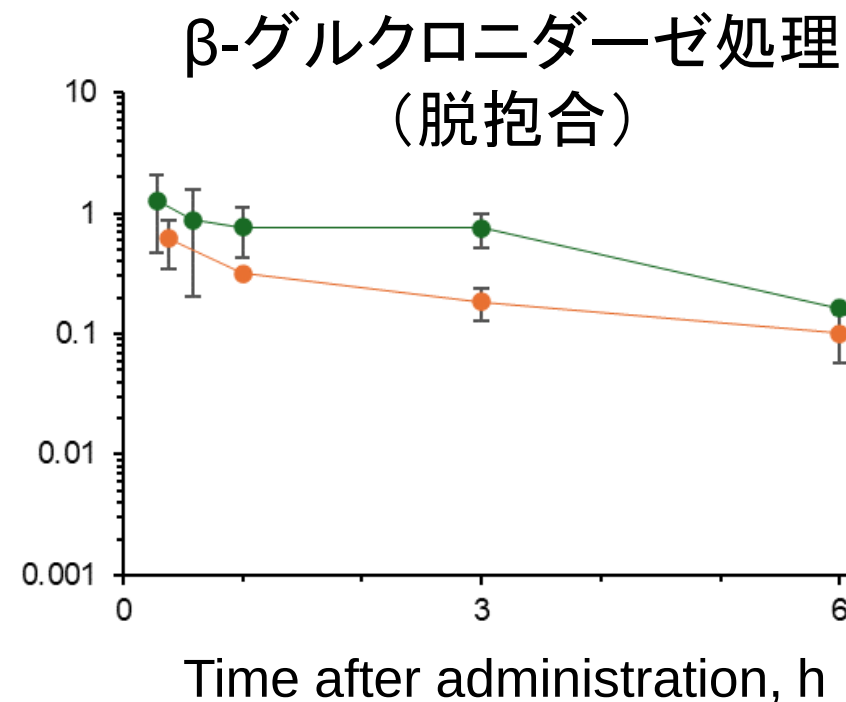
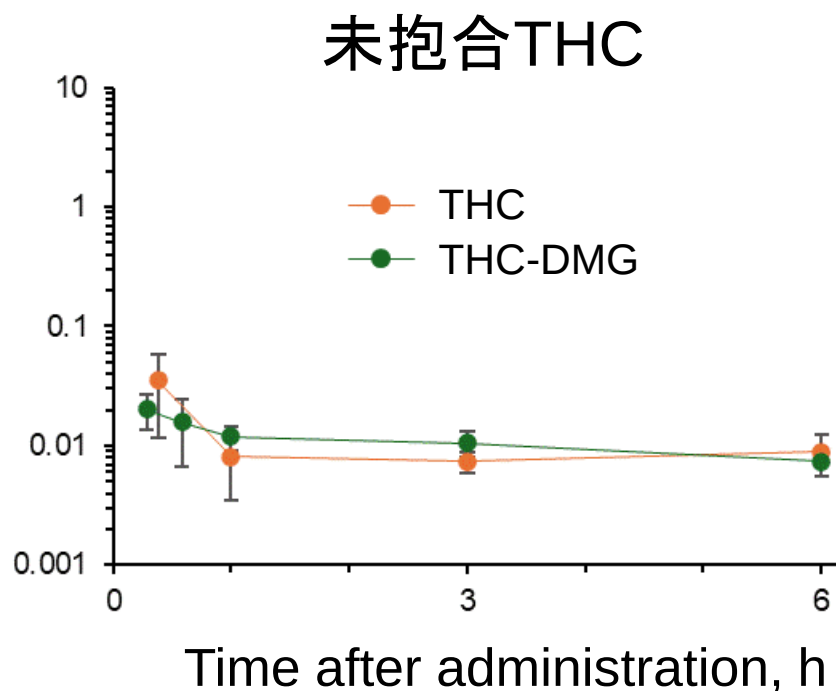


THC
in 66.7% PEG400 aq

THC-DMG in water



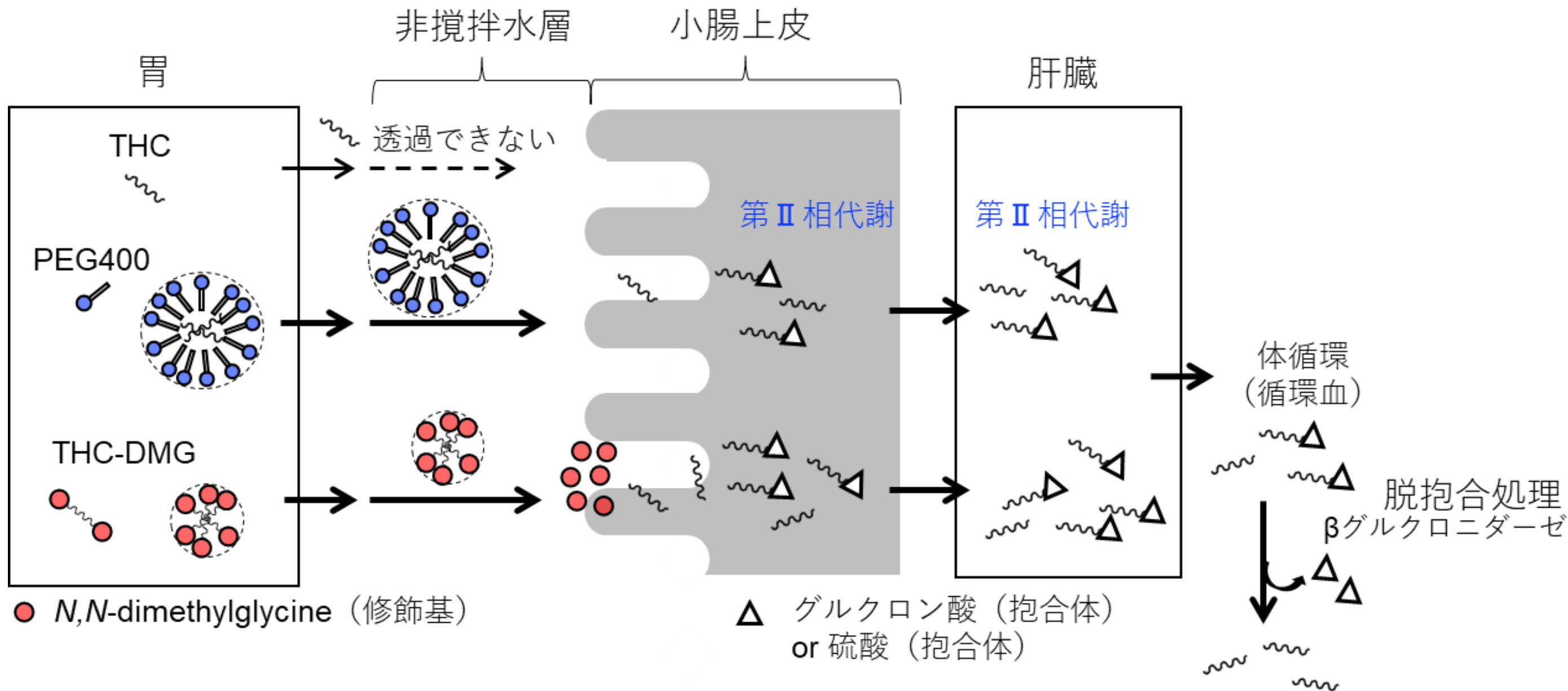
Plasma THC concentration, μM



投与化合物	AUC ($\mu\text{M} \cdot \text{h}$)	
	未抱合体	未抱合体 + 脱抱合体
THC	0.0600 ± 0.0267	1.333 ± 0.3429
THC-DMG	0.0632 ± 0.0116	3.742 ± 1.212

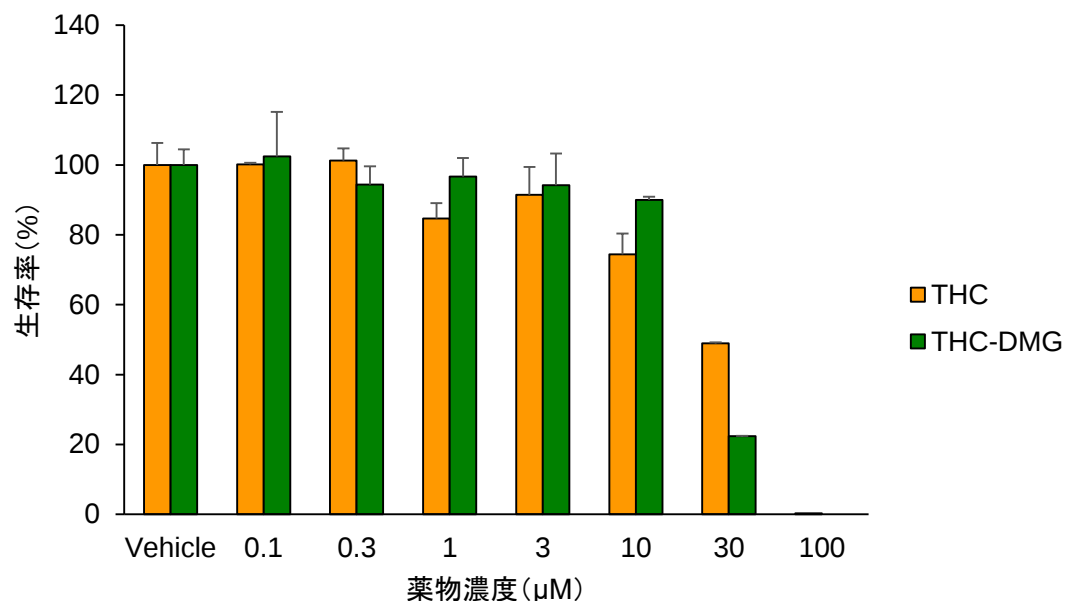
THC-DMGの優れた経口吸収性、一方、第Ⅱ相代謝は回避できない

新技術の特徴・従来技術との比較(4)

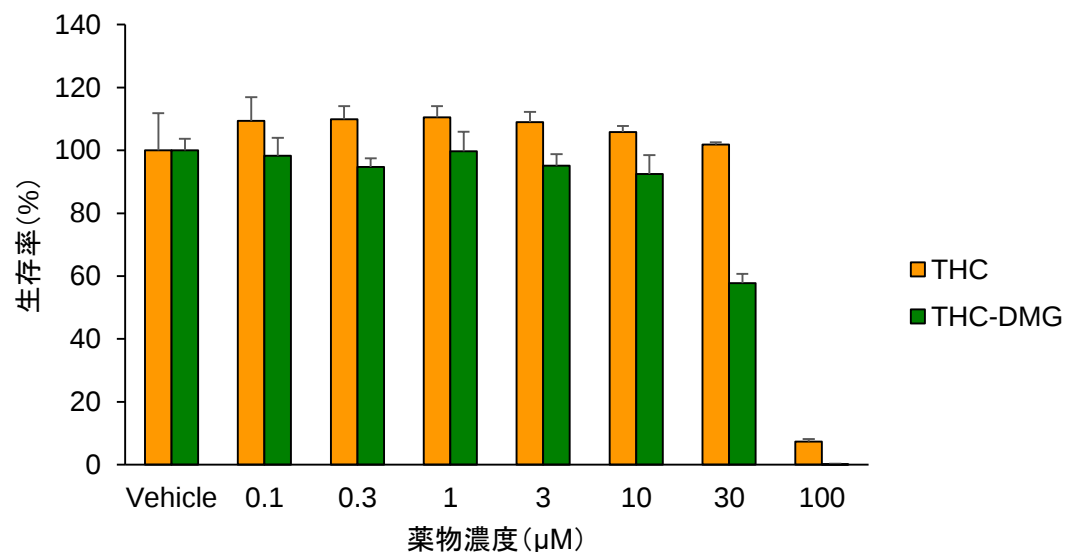


新技術の特徴・従来技術との比較(5)

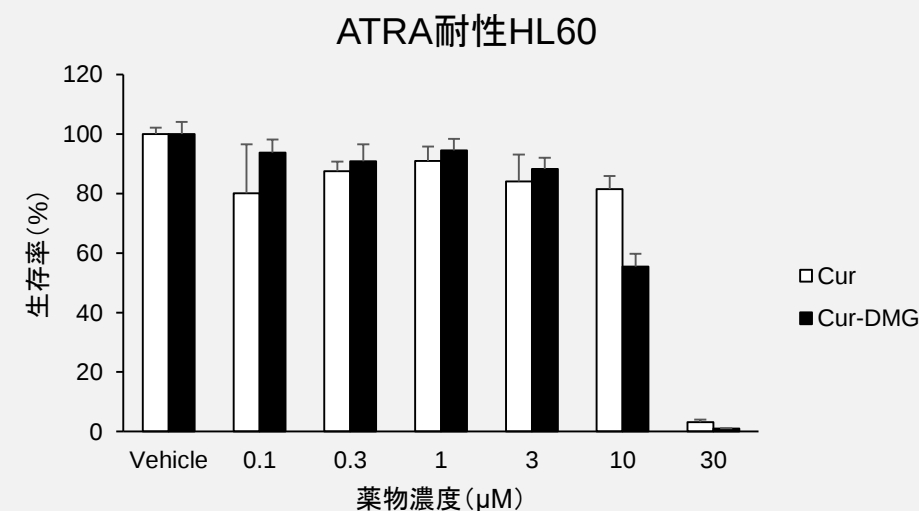
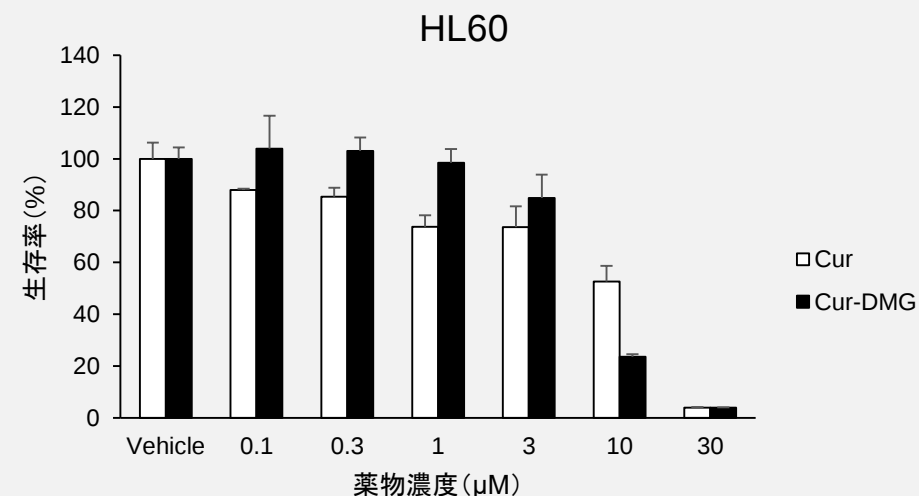
白血病細胞株
HL60



トレチノイン
(ATRA) 耐性
HL60



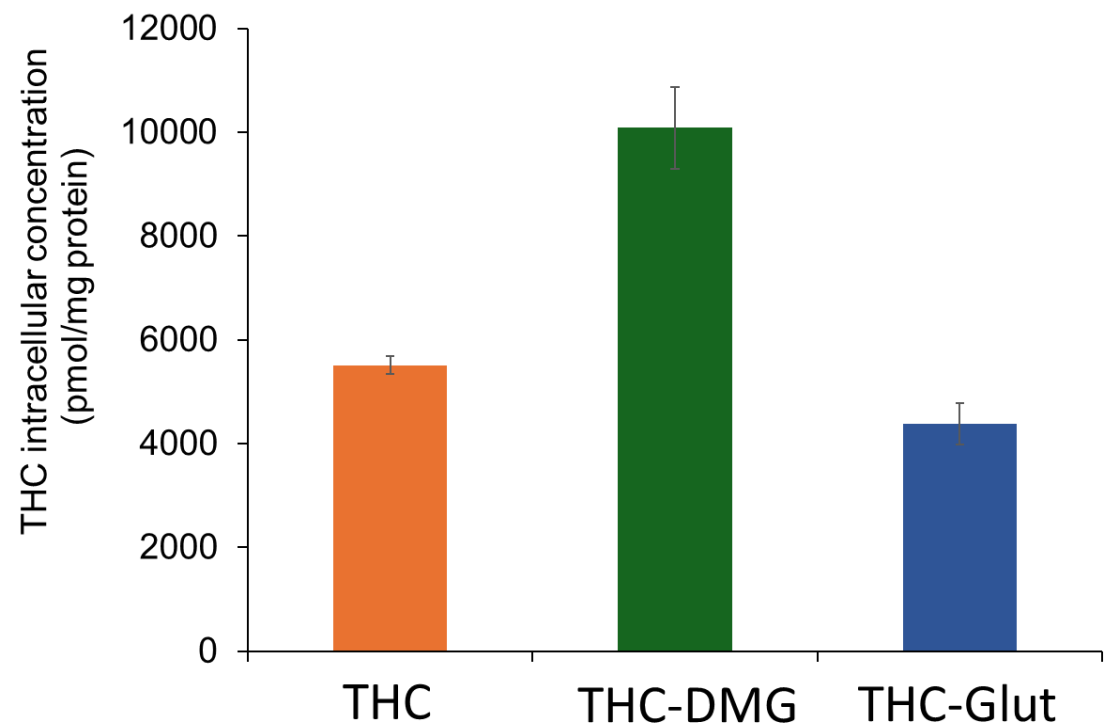
酸化型クルクミン (参考)



THC-DMGの方がやや効果が高い、一方、ATRA耐性は回避できない

新技術の特徴・従来技術との比較(6)

ヒト表皮角化細胞株HaCaTへのTHC送達性



THC-DMG および THC-Glutの擬一次加水分解速度
(速度定数 K_{obs} と消失半減期 $t_{1/2}$)

化合物 (500 μ M)	in PBS (成行き室温)		in PBS (40℃)		in H₂O (40℃)	
	K_{obs} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	K_{obs} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	K_{obs} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
THC-DMG	0.111 [0.035] ^a	6.24	0.508 [0.192] ^a	1.36	0.064	10.3
THC-Glut	0.012 [0.00227] ^a	58.7	0.094 [0.032] ^a	7.37	N/A (precipitation)	

^a []内はbis-esterから直接THCへ再変換したと仮定したときの生成速度定数

THC-DMGは、THCの細胞内送達性が高い、一方、中性pHで加水分解が速い

エステル誘導体	略号	R ₁ , R ₂	特許
N,N-dimethylglycinate	DMG	-COCH ₂ N(CH ₃) ₂	無
hemi-glutarate	Glut	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	有(米国他)

想定される用途

- 可溶化剤等を必要としない**経口投与剤**（錠剤、カプセル剤）として、高い腸管吸収性を確保できる。
- 水に速やかに溶ける用時溶解型の**水性注射剤**として利用できる。
- 保存による加水分解を防止できる非水系処方によって、**皮膚外用剤**に適用でき、高い細胞送達性が期待できる。

実用化に向けた課題

- 現在、**THC-Glutとの比較実験**中であり、**経口吸収性、細胞送達性、薬理効果**のデータを取得予定である。
- 保管中での**加水分解を防止できる製剤処方**の検討を実施予定である。
- ***in vivo*疾患モデル**での薬理評価を実施予定である。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
予備検討	類似化合物での加水分解性、経口投与後の動態（論文化済）	
現在	- 本技術での化合物合成済 - 加水分解性等の基礎物性データ収集	
1～2年後	- 十分量のサンプル確保 - 出願特許でカバーする関連化合物の合成 - 経口吸収性の既存化合物との比較実験 - 疾患モデル動物での薬理実験	- 学会や展示会等でのアピール - 共同開発先へのサンプル提供
3～4年後	- 処方開発（安定性試験） - 安全性試験	共同研究先との試験

企業への期待

- **エステル化合物の安定性**を確保できる製剤処方のノウハウを有する企業からアドバイスをいただける、または当該化合物を試験いただけること
- **特許の維持、用途展開、製品開発**においてアドバイス・支援をいただける、または共同開発いただけること

企業への貢献、PRポイント

- テトラヒドロクルクミンは、まだ研究例、製品化例が少なく、**目新しい機能性低分子**として、医薬品、食品、化粧品素材に応用できる可能性がある。
- 本技術の導入により、**様々な投与形態**を採ることが容易であり、経口投与では**腸管吸収性の改善**、皮膚外用では**効率的な細胞送達性**が期待できる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : テトラヒドロクルクミン誘導体
- 出願番号 : 特願2024-198973
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 松永 和久、古賀 允久、瀬戸口
修一、後藤 将太郎、山川 博文

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

T E L 092-871-6631

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