



コエンザイムQ10の誘導体化 による光安定性向上

福岡大学 薬学部

教授 松永 和久

令和2年11月26日 14:00～

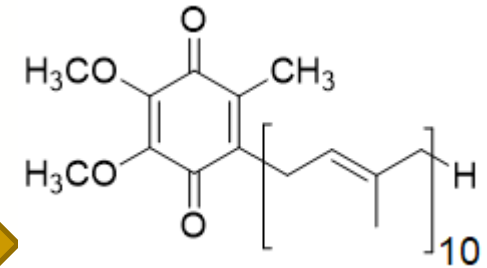
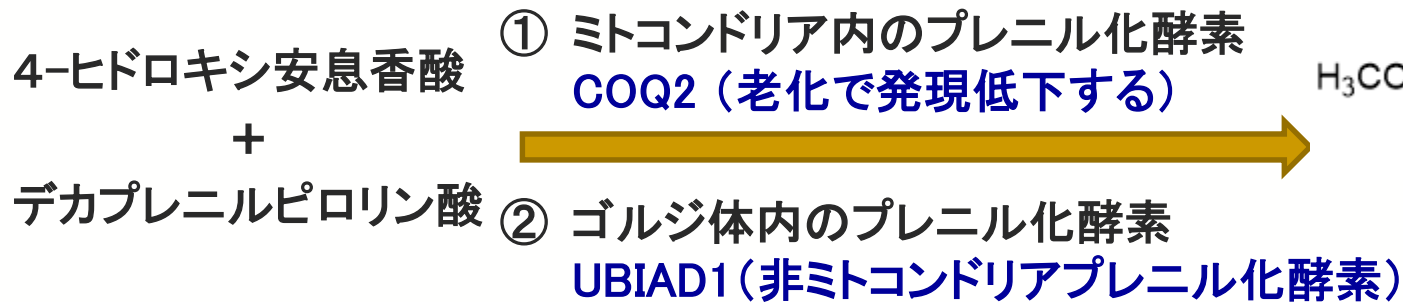
コエンザイムQ10利用の現状

- 医薬品：ユビデカレノン錠、顆粒、カプセル (ユビキノン)
軽度及び中等度のうっ血性心不全症状
- サプリメント：錠、カプセル
(酸化型)コエンザイムQ10 (ユビキノン)
還元型コエンザイムQ10 (ユビキノール)
- 化粧品：クリーム、化粧水、フェイスパック
- 歯磨き粉、シャンプー

サプリメントや化粧品では主にアンチエイジングを目的としている

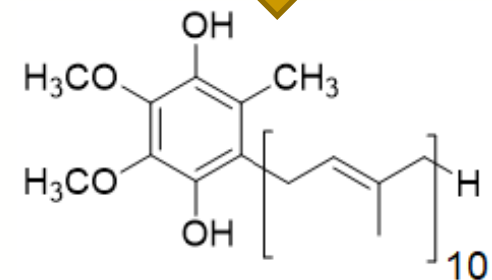
- 抗酸化効果
- ミトコンドリアATP生合成賦活効果
- 体内のコエンザイムQ10は20歳をピークに加齢とともに減少する

内因性ユビキノールの生合成過程



ユビキノン

還元

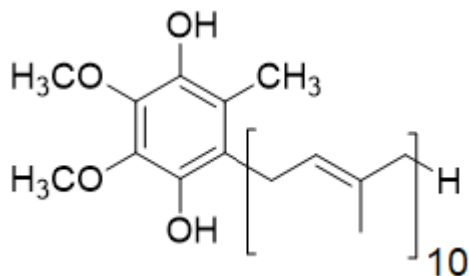


ユビキノール
(活性体)

- 生合成されるのでビタミンではないが、加齢により減少する。
- ユビキノールによる老化促進モデルマウスの老化遅延効果は、ユビキノンでは認められない。

発明の背景(2)

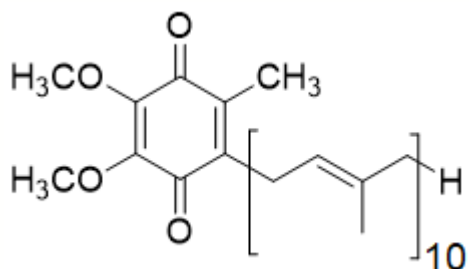
外因性ユビキノール送達上の課題と既存技術



ユビキノール (UqH)
活性体

- 光安定性(低い)
- 水難溶性
- 酸化的安定性(低い) (キンヒドロロン形成 = 黒化)
(光毒性の懸念なし)

・シクロデキストリン包接化による光安定化の概念
が特許文献に開示、実施例なし。



ユビキノン (Uq10, CoQ10)

〔 生体内で還元され
UqHに変換される 〕

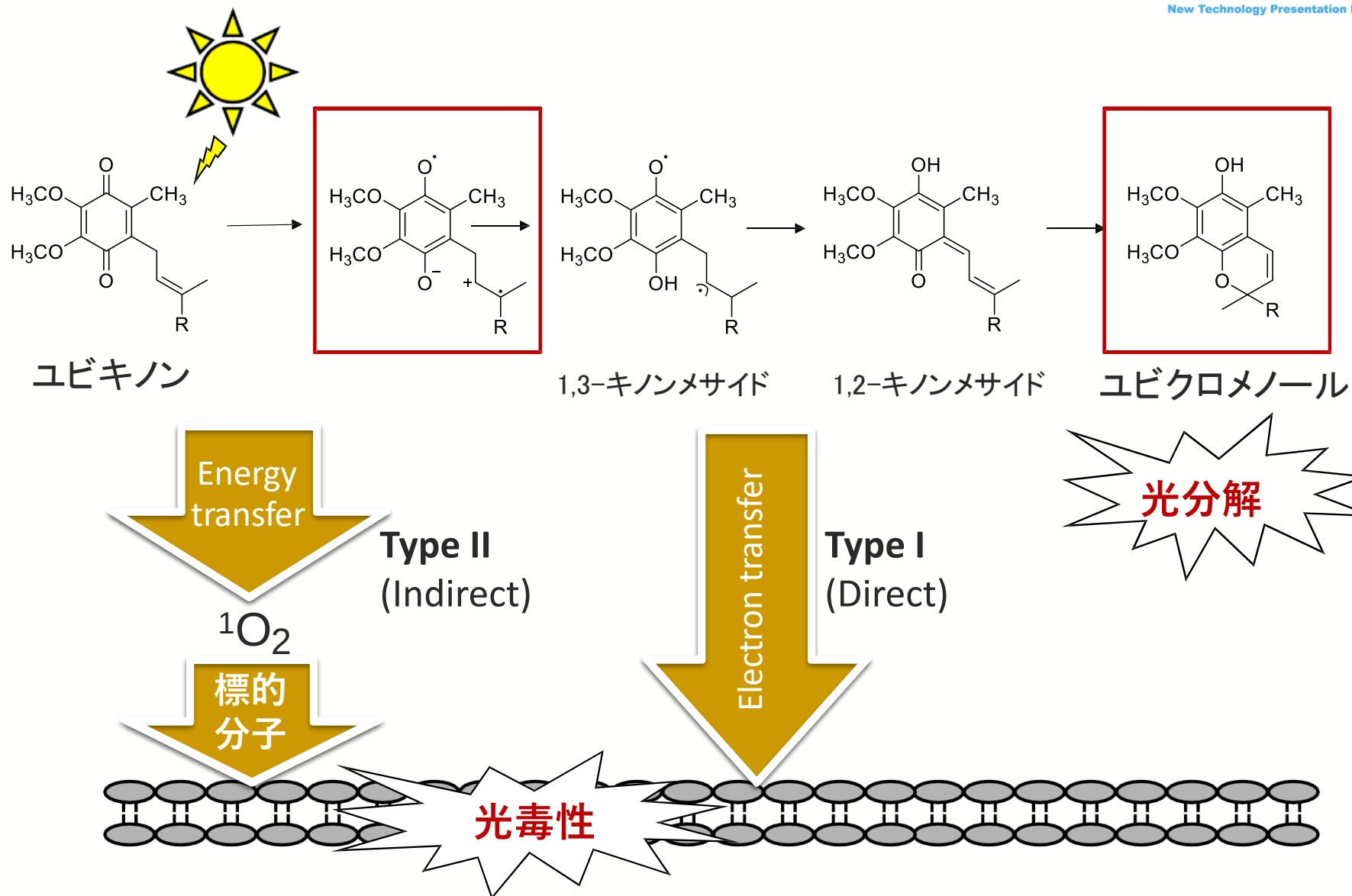
- 光安定性(低い)
- 水難溶性
- 光毒性
(酸化的安定性の懸念なし)

- ・自己乳化ドラッグデリバリーシステム (SEDDS) 化
- ・Poly methyl methacrylate (PMMA) によるナノ粒子化
- ・ナノ脂質担体化
- ・ナノ結晶分散SEDDS (s-SEDDS) →
- ・PEG化ソラネノールミセル
- ・シクロデキストリンによる包接化
- ・カラメル色素などによる遮光化

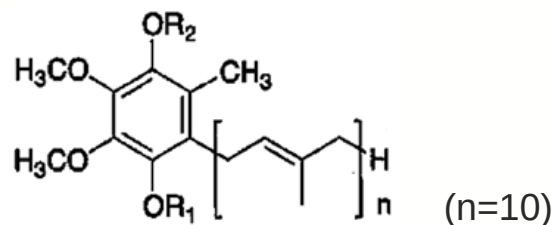
光分解半減期が
15 min → 40 min
に延長程度の効果

光安定性と光毒性の課題を
クリアできる原薬が望まれる

発明の背景(3) ユビキノンの光分解と光毒性



本発明に係わる主なユビキノールエステル誘導体



化合物 No. (ジメチルグリシネート類)

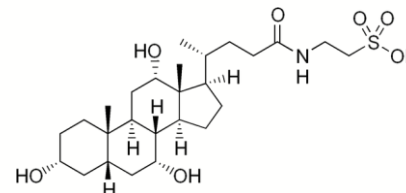
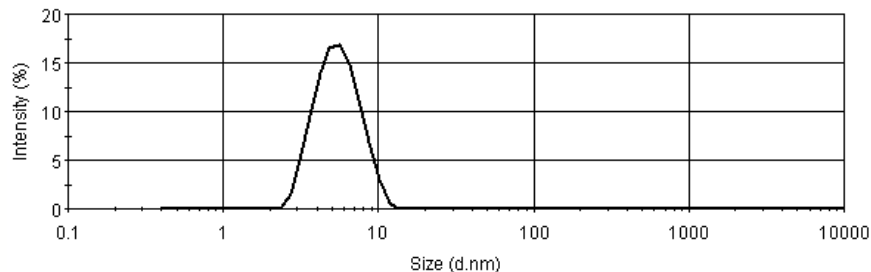
	R_1	R_2
化合物1 (塩酸塩)	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$
化合物1' (タウロコール酸) (混合物)	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\cdot \text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{S}$	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\cdot \text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{S}$
化合物2 (塩酸塩)	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	H
化合物3 (塩酸塩)	H	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$

化合物 No. (ヘミカルボキシレート類)

	R_1	R_2
化合物9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
化合物9' (化合物9-メグルミン塩 (混合物))	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\cdot \text{メグルミン}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\cdot \text{メグルミン}$
化合物11	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$
化合物13	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
化合物18		

カチオン性ユビキノールカルボン酸エステルと
アニオン性対イオン混合物水溶液の粒子サイズ（化合物1'（タウロコール酸））

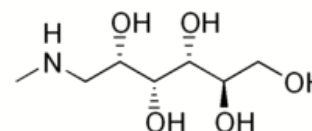
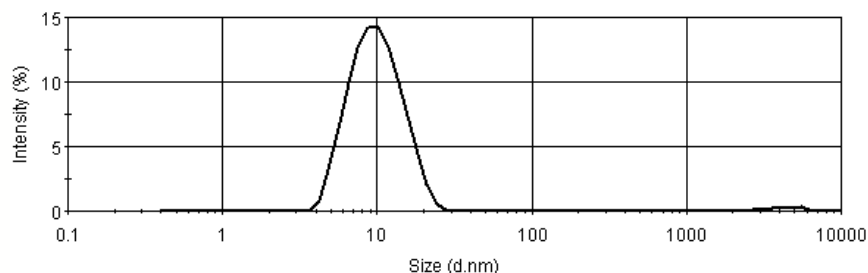
Size Distribution by Intensity



- 化合物1のタウロコール酸塩は水溶解性が高く、澄明な溶液を与え粒子径は10nm以下である。
- 化合物1は経口投与後消化管腔内でタウロコール酸とイオン対を形成し吸収されBAが高い。
- 化合物1の塩酸塩は溶解するが、水溶液の透明度が低い。

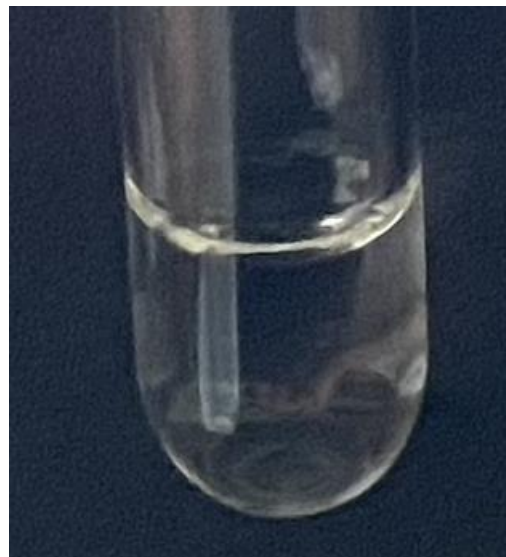
アニオン性ユビキノールカルボン酸エステルと
カチオン性対イオン混合物水溶液の粒子サイズ（化合物9'（メグルミン））

Size Distribution by Intensity



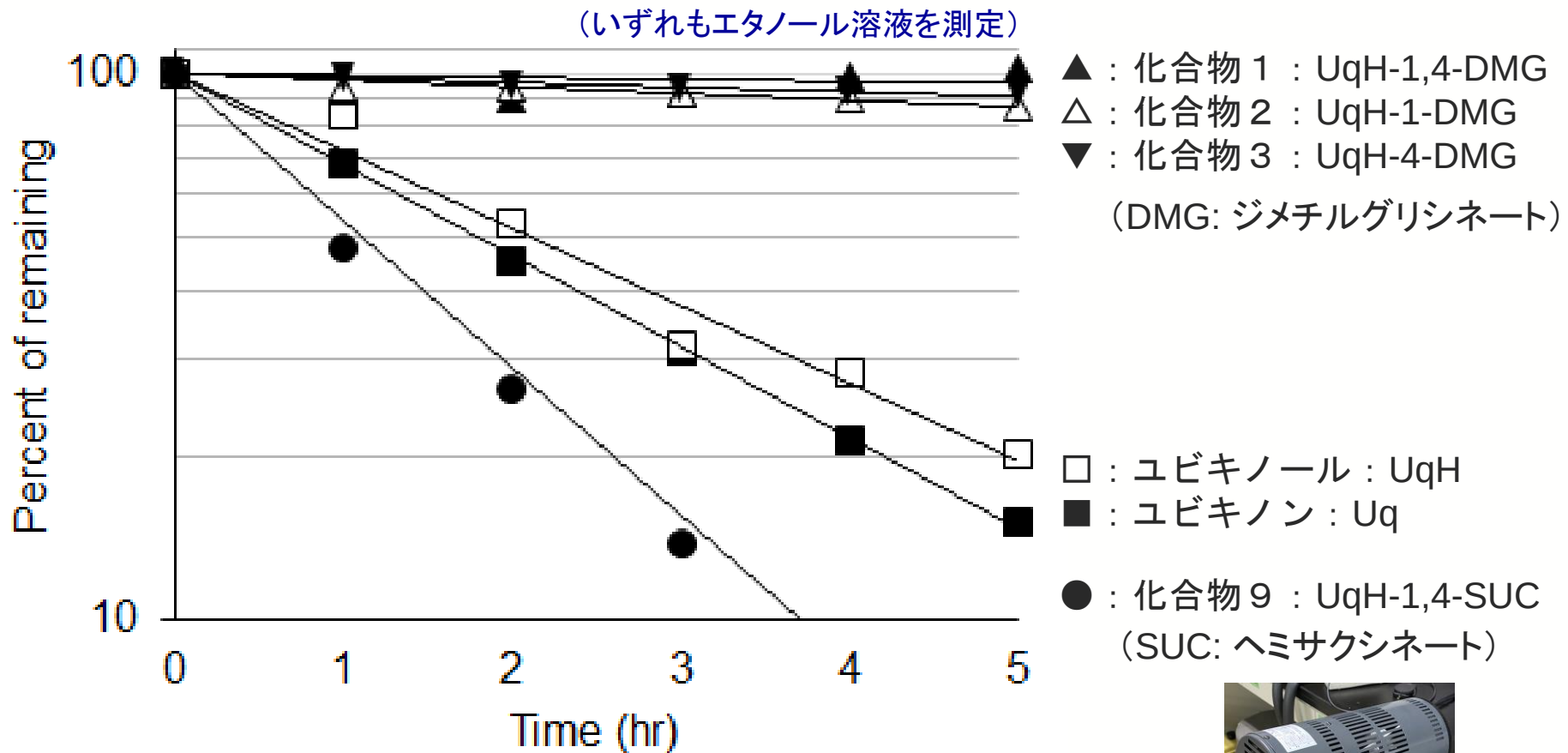
- 化合物9のメグルミン塩は水溶解性が高く、澄明な溶液を与え粒子径は10nm程度である
- 経口投与だけでなく、脈管内投与、噴霧による皮膚投与、点眼剤にも適する。

	融点
化合物18	120°C



化合物18
(溶解度 90 mM以上)

➤ 化合物18も、澄明な溶液を与える。



- ユビキノンとユビキノールは光安定性が低い
- ユビキノールエステル類は光安定性が高い
- 化合物9は、Bis-esterのmono-esterへの加水分解により安定性が低い



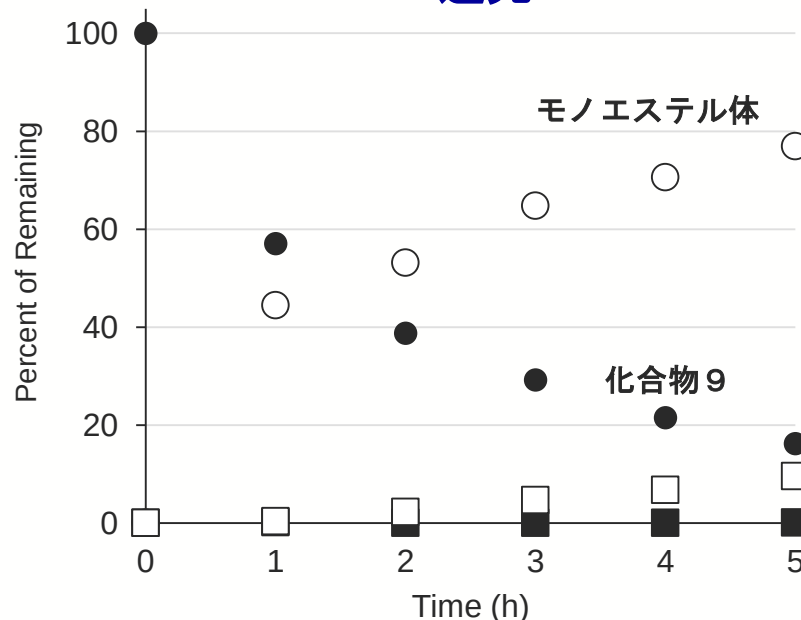
ユビキノールカルボン酸エステル誘導体の人工太陽光に対する光安定性の評価

化合物	半減期 (時間)
ユビキノン	1.8
ユビキノール ($R_1=R_2=H$)	2.0
化合物1 ($R_1=R_2=-COCH_2N(CH_3)_2$)	>90
化合物2 ($R_1=-COCH_2N(CH_3)_2$, $R_2=H$)	28.4
化合物3 ($R_1=H$, $R_2=-COCH_2N(CH_3)_2$)	35.5
化合物5 ($R_1=R_2=-COCH_2NHCH_3$)	>90
化合物9 ($R_1=R_2=-COCH_2CH_2COOH$)	1.2 (mono-esterとして31.4)
化合物11 ($R_1=R_2=-COCH_2CH_2COOC_2H_5$)	>90
化合物12 ($R_1=R_2=-COCH_2CH_2COOCH(CH_3)_2$)	>90

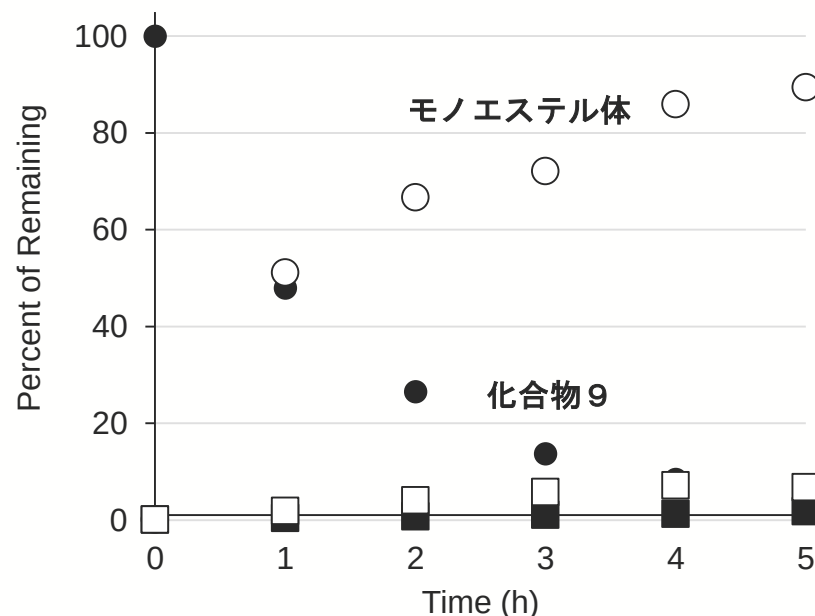
- 化合物9以外のビスエステル *は、特に半減期が長い。
(* ビスエステルは、 R_1 と R_2 いずれもエステル化されている化合物)

遮光下と人工太陽光照射下における 化合物9エタノール溶液中の組成物の経時変化

遮光



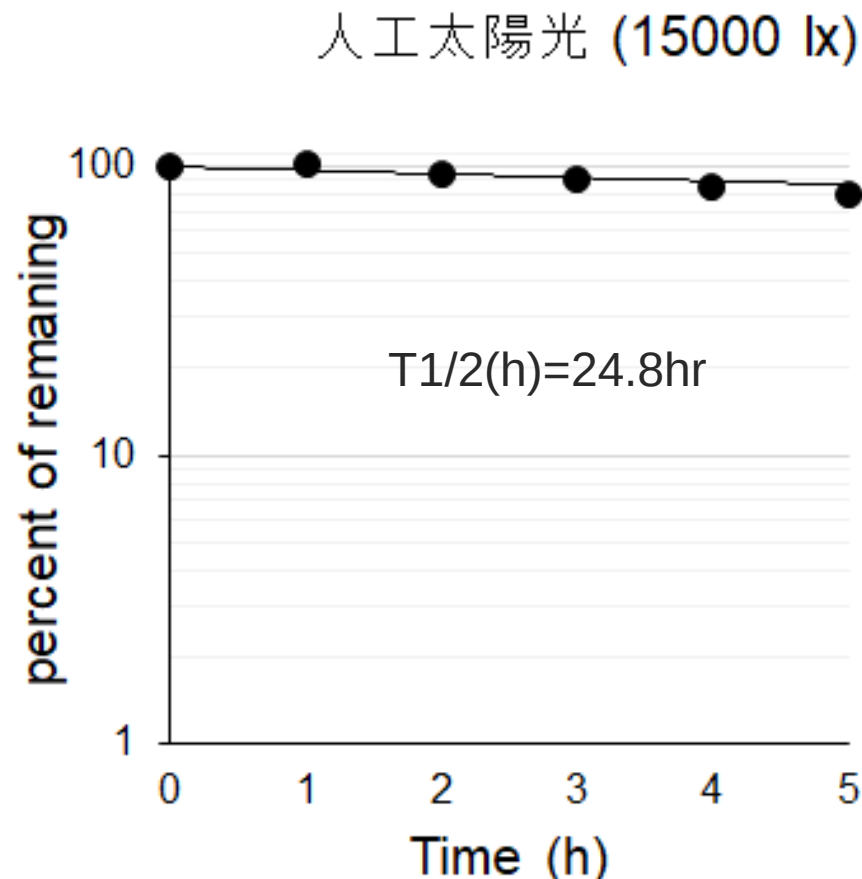
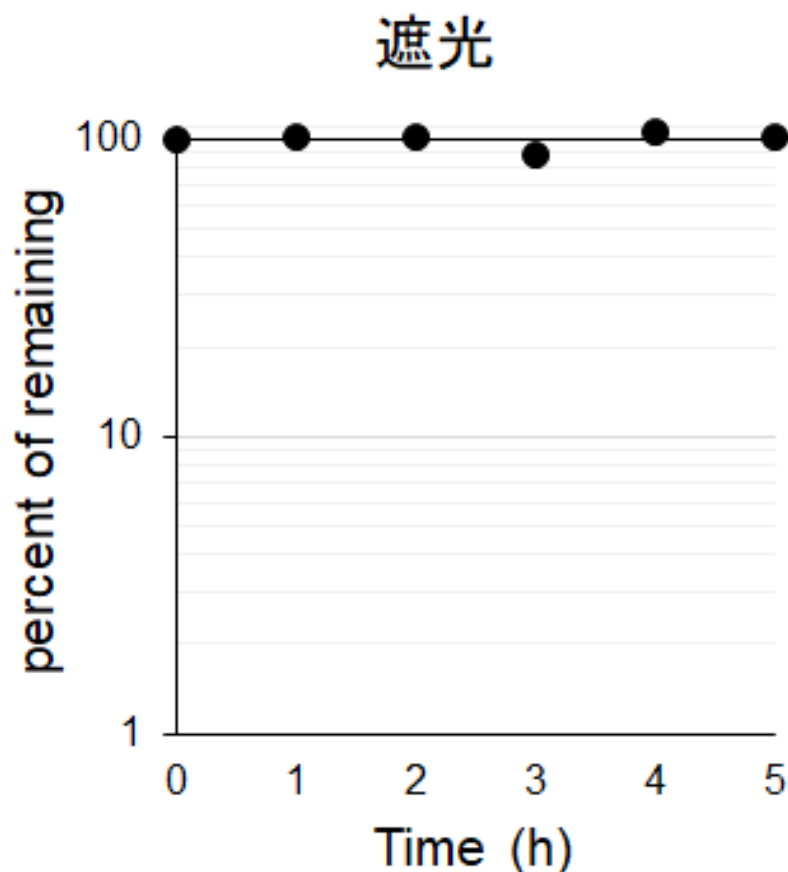
人工太陽光



● : 化合物9 (ビスエステル体) ○ : モノエステル体 ■ : ユビキノール □ : ユビキノン

- 化合物9 (bis-succinate) は遮光下と人工太陽光照射のどちらでも、ビスエステル→モノエステル→ユビキノールに加水分解される。
- 化合物9の変化は光分解ではなく化学的な加水分解である。
- モノエステルは加水分解にも比較的安定である。

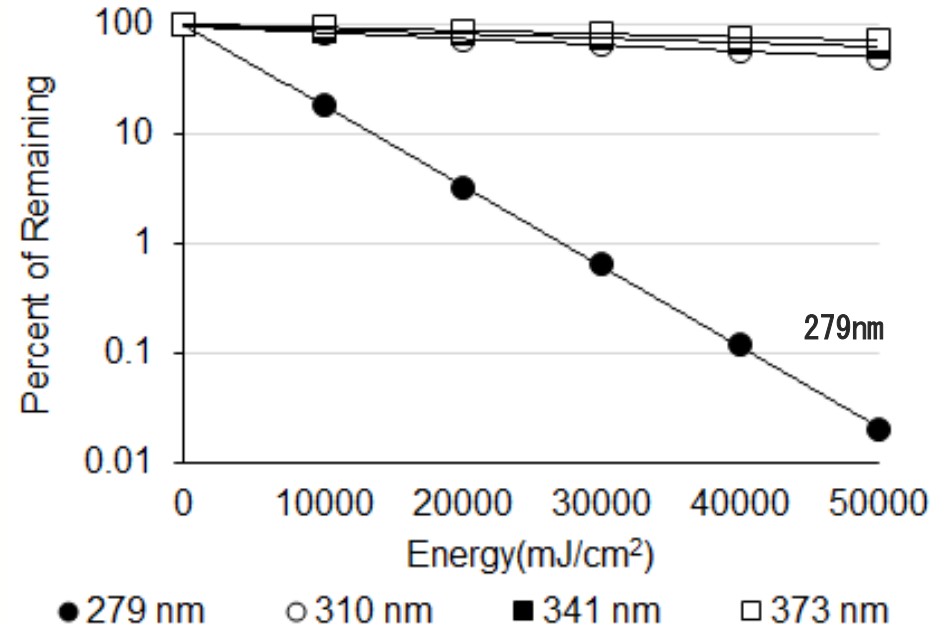
遮光下と人工太陽光照射下における 化合物18エタノール溶液中の組成物の経時変化



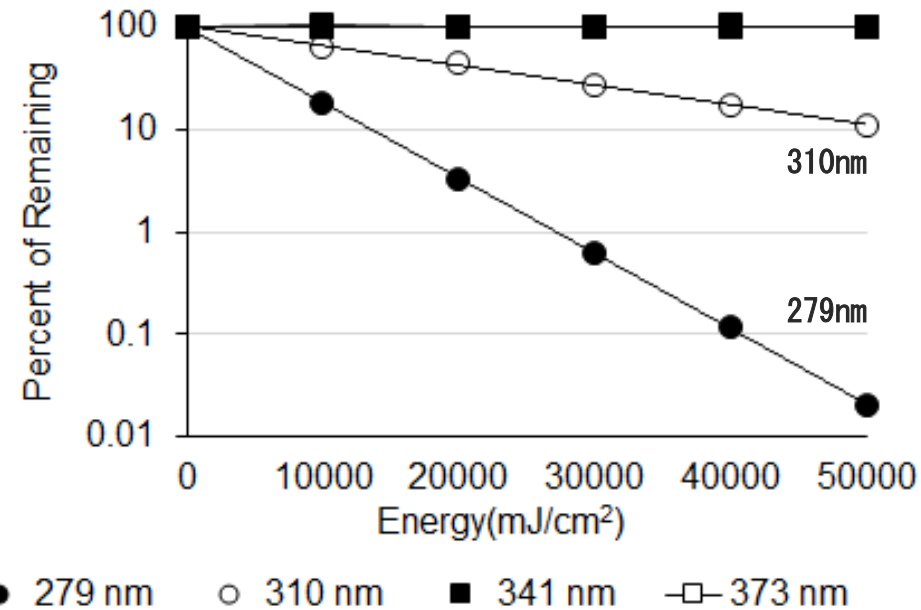
➤ 光安定性が高いため、光毒性も無いと予想される。

ユビキノンとユビキノールの光分解の波長特性

ユビキノン (Uq)



ユビキノール (UqH)

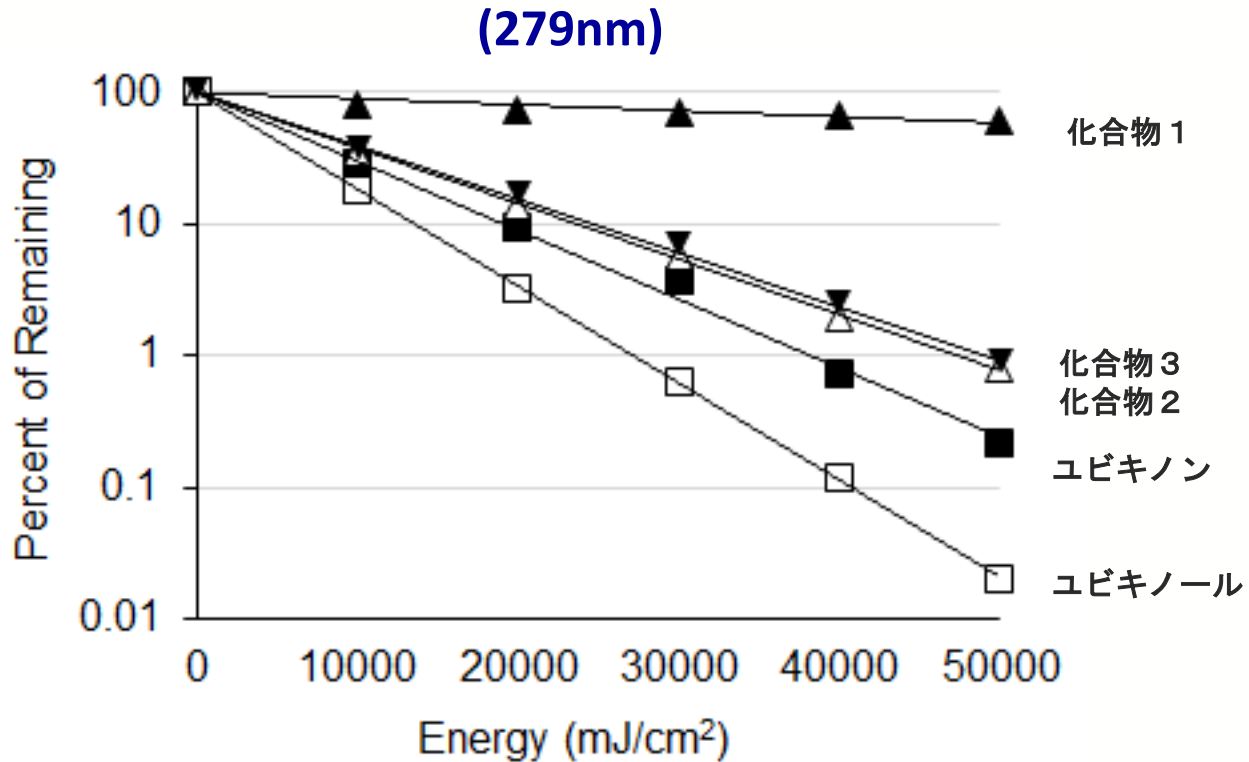


UVC: 280nm以下, UVB: 280-315nm, UVA: 315-400nm

- ユビキノンは279nmの短波長で分解する。
- ユビキノールは310nm以下の波長で分解され、光分解の波長幅が広い。



ユビキノールカルボン酸エステル誘導体の光分解の波長特性

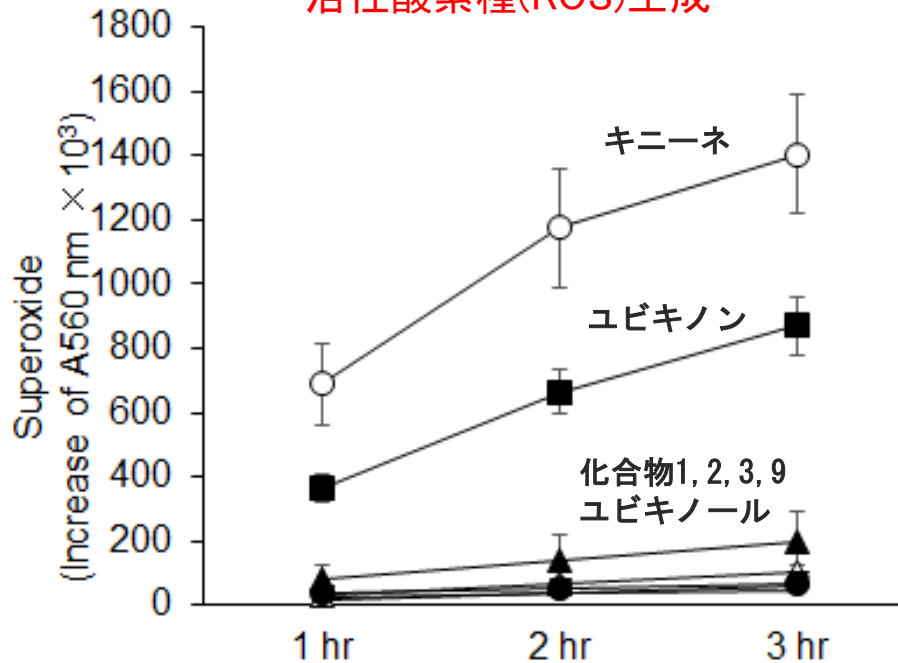


■ : ユビキノン □ : ユビキノール

▲ : UqH-1, 4-DMG (化合物 1) △ : UqH-1-DMG (化合物2) ▼ : UqH-4-DMG (化合物3)

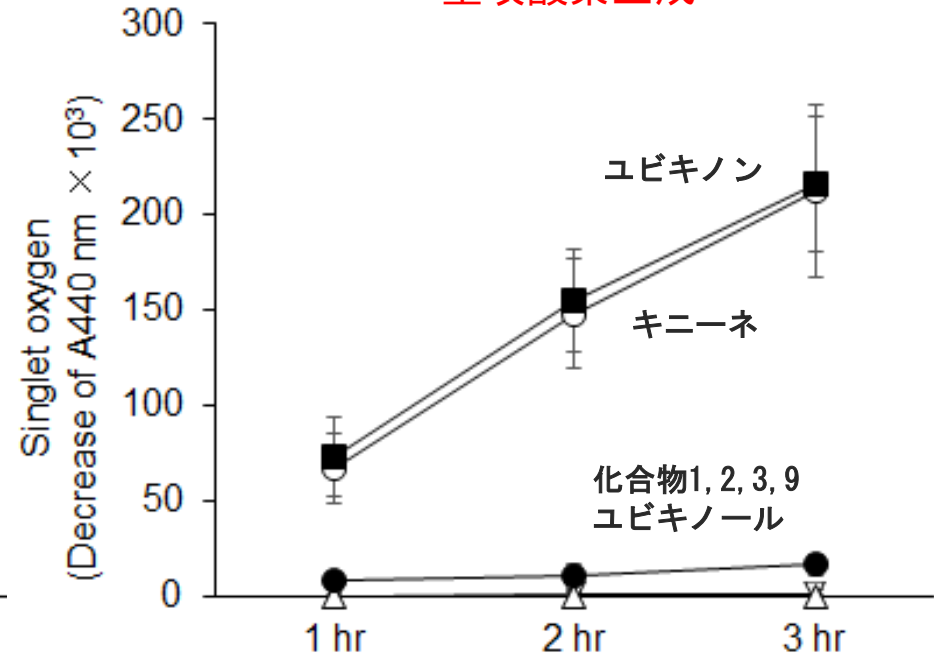
- ユビキノールエステル類のモノエステルは279nm(UVB)で分解する。
- ビスエステルは279nm(UVB)に安定

Type I 光化学反応 活性酸素種(ROS)生成



■: ユビキノン □: ユビキノール
 ▲: UqH-1,4-DMG (化合物1) △: UqH-1-DMG (化合物2) ▼: UqH-4-DMG (化合物3)
 ●: UqH-SUC (化合物9) ▽: スリソベンゾン (Negative con.), ○: キニーネ (Positive con.)

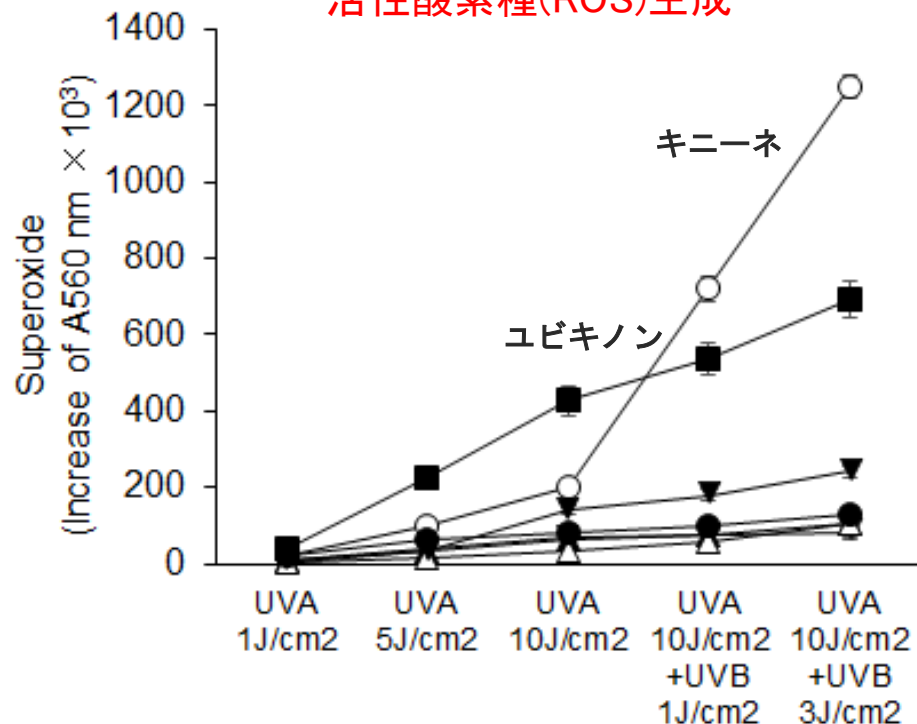
Type II 光化学反応 一重項酸素生成



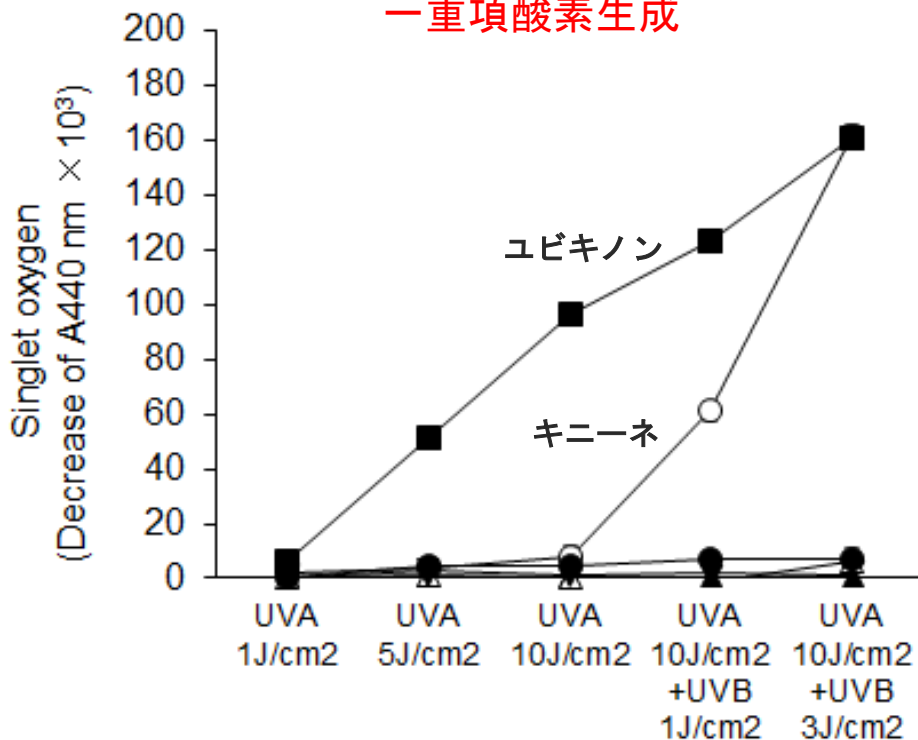
- ユビキノンは人工太陽光照射でROSと一重項酸素を生成する (太陽光下で光毒性)
- ユビキノールとエステル誘導体 (モノエステル、ビスエステル) は太陽光で光毒性が無い。

UVA照射とUVB照射による光化学反応（波長特性）

Type I 光化学反応
活性酸素種(ROS)生成



Type II 光化学反応
一重項酸素生成



■: ユビキノール □: ユビキノン

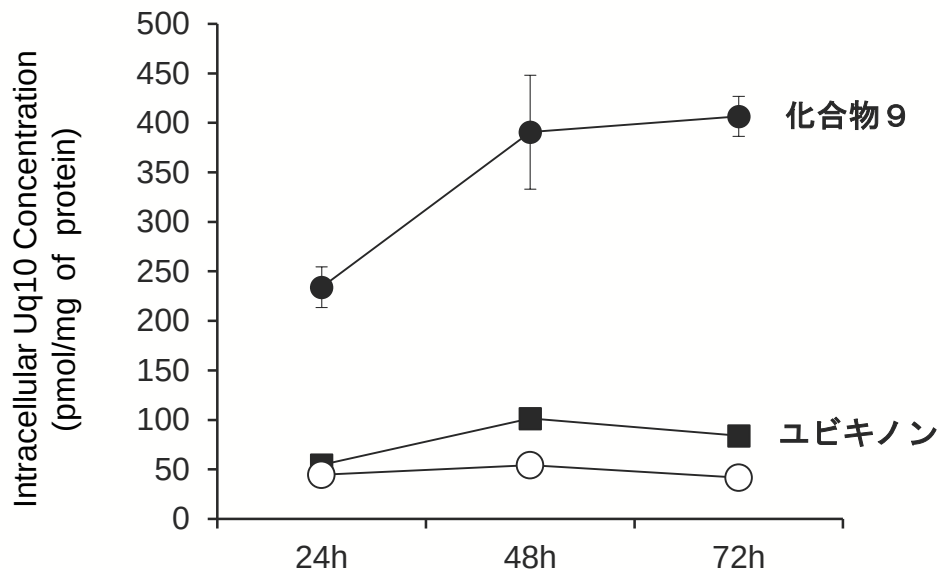
▲: UqH-1,4-DMG (化合物1) △: UqH-1-DMG (化合物2) ▼: UqH-4-DMG (化合物3)

●: UqH-SUC (化合物9) ▽: スリソベンゾン (Negative con.)、○: キニーネ (Positive con.)

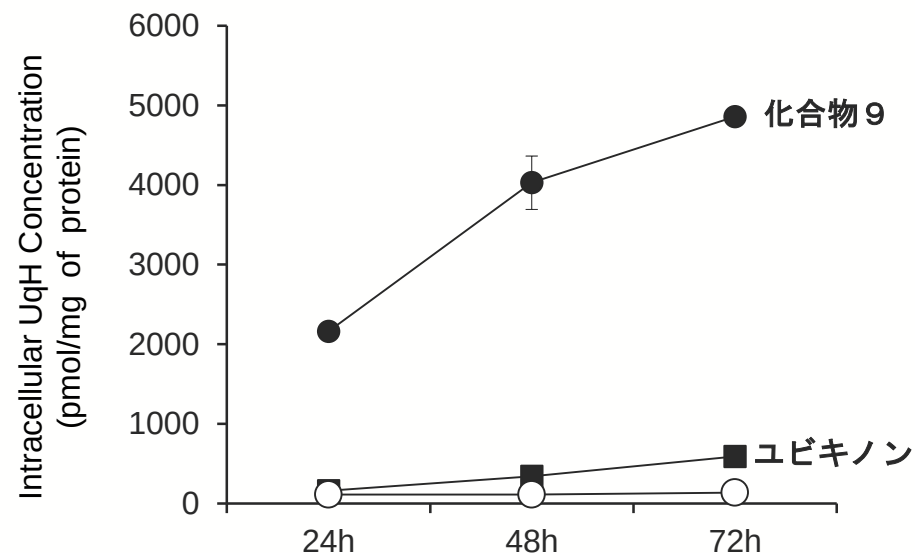
- ユビキノールの光毒性はUVAとUVB領域の両方で起こる。
- ユビキノールとエステル誘導体(モノエステル、ビスエステル)は光毒性が無い。

ユビキノンとユビキノールカルボン酸エステルによる ヒト表皮角化細胞へのユビキノールの送達性

A 細胞内ユビキノン



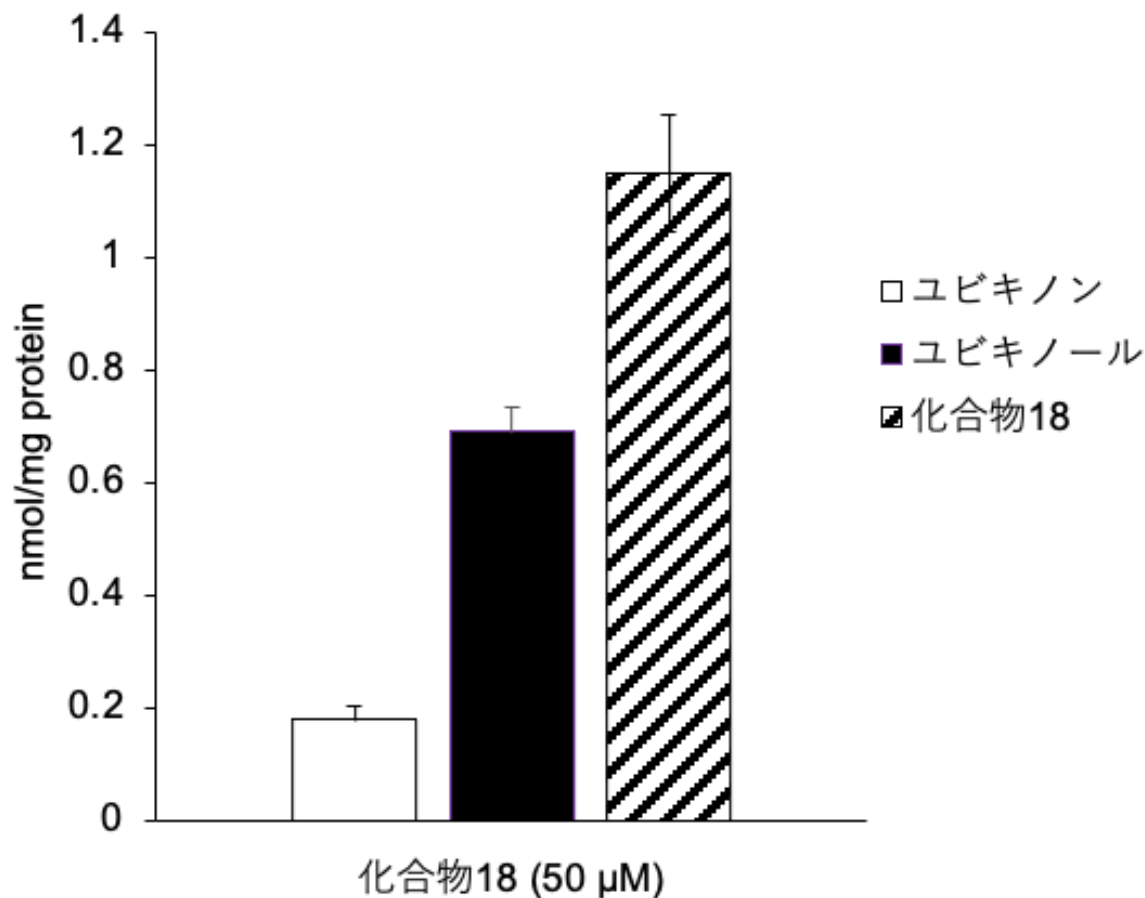
B 細胞内ユビキノール



○:コントロール ■:ユビキノン ●:化合物9

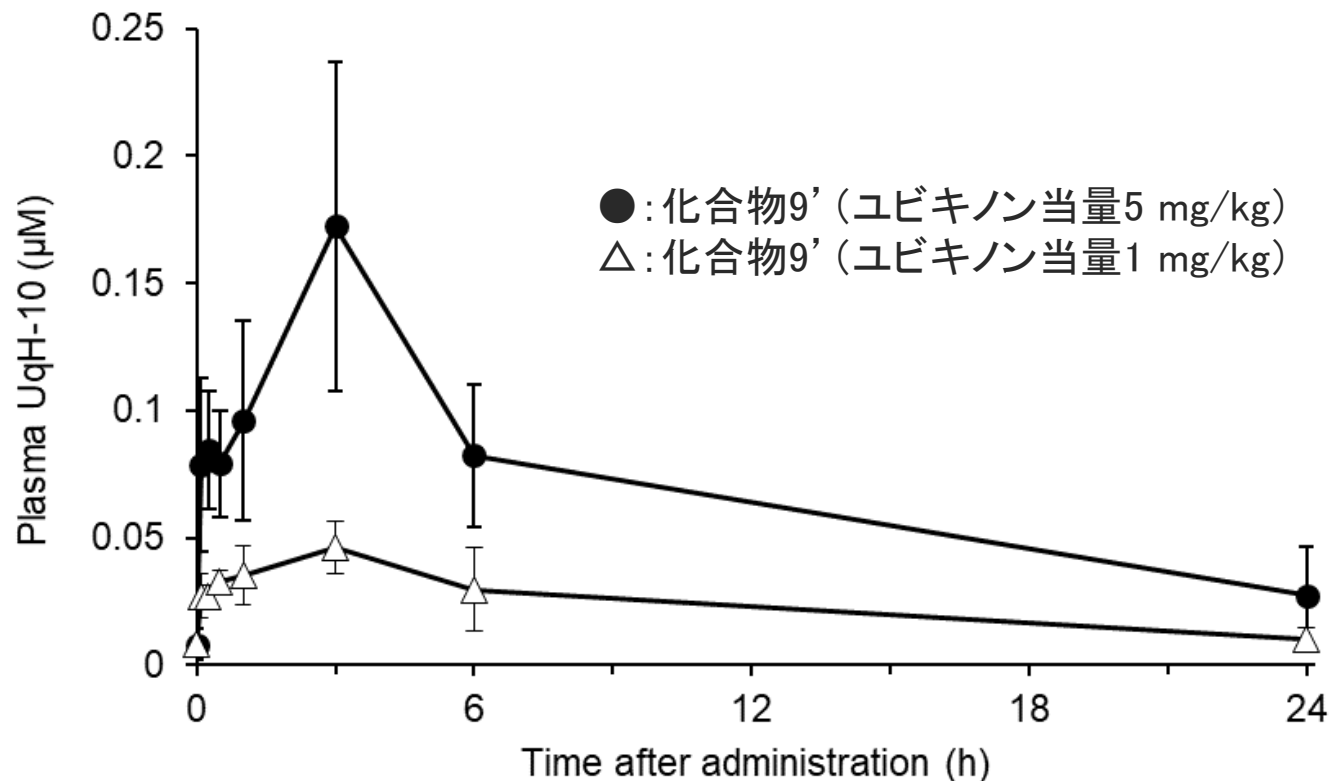
➤ 化合物9はヒト表皮角化細胞中でユビキノールを生成する

化合物18によるヒト表皮角化細胞へのユビキノールの送達性



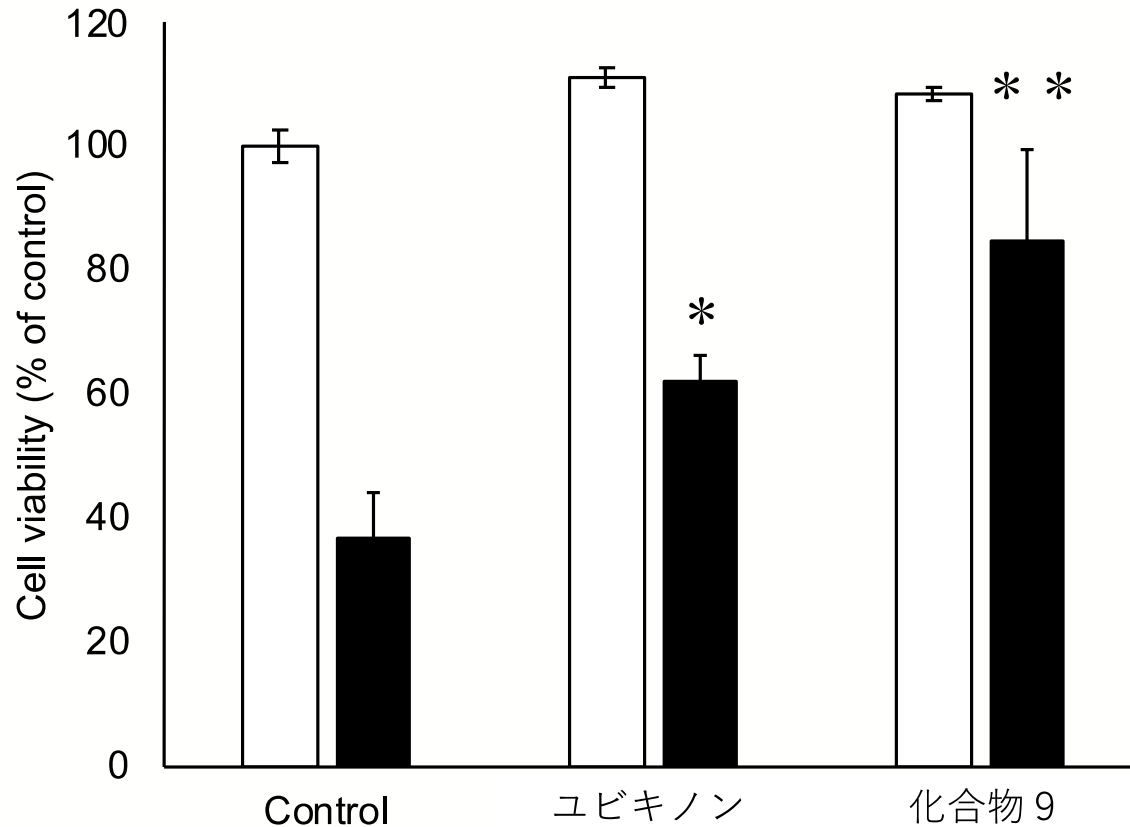
➤ 化合物18はヒト表皮角化細胞中でユビキノールを生成する

アニオン性ユビキノールカルボン酸エステルと カチオン性対イオン混合物水溶液のラット静脈内投与後の血漿中ユビキノール



➤ 化合物9' (化合物9のメグルミン塩)は、界面活性剤やシクロデキストリンなどの可溶化剤を必要とせず、注射投与可能なユビキノール送達剤として機能する。

H₂O₂刺激によるヒト表皮角化細胞への細胞毒性に対する ユビキノールカルボン酸エステルの抑制効果



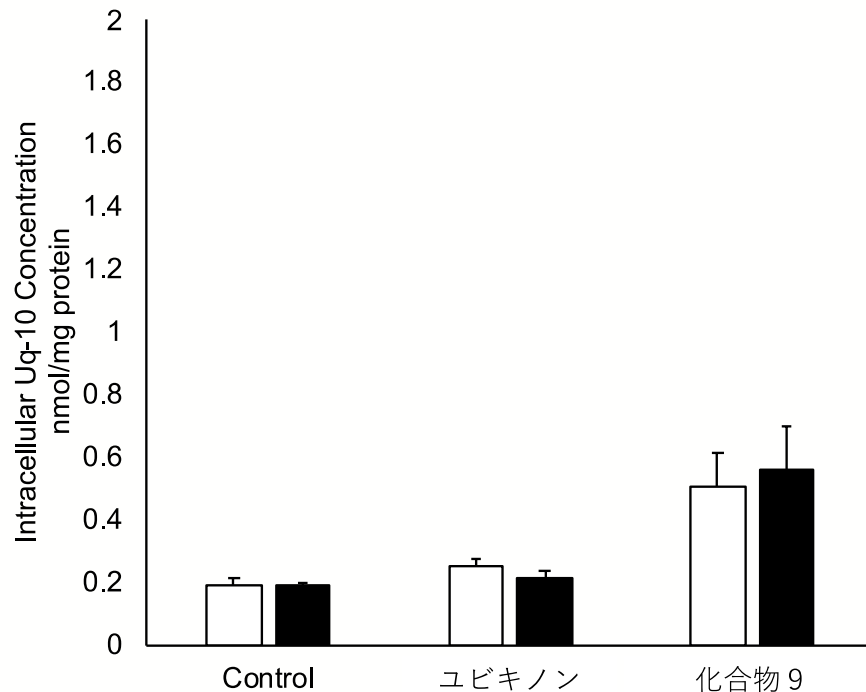
□ : H₂O₂ 非添加 ■ : H₂O₂ 添加

*p < 0.05, **p < 0.01 versus Control (H₂O₂ 添加) by Dunnett's test

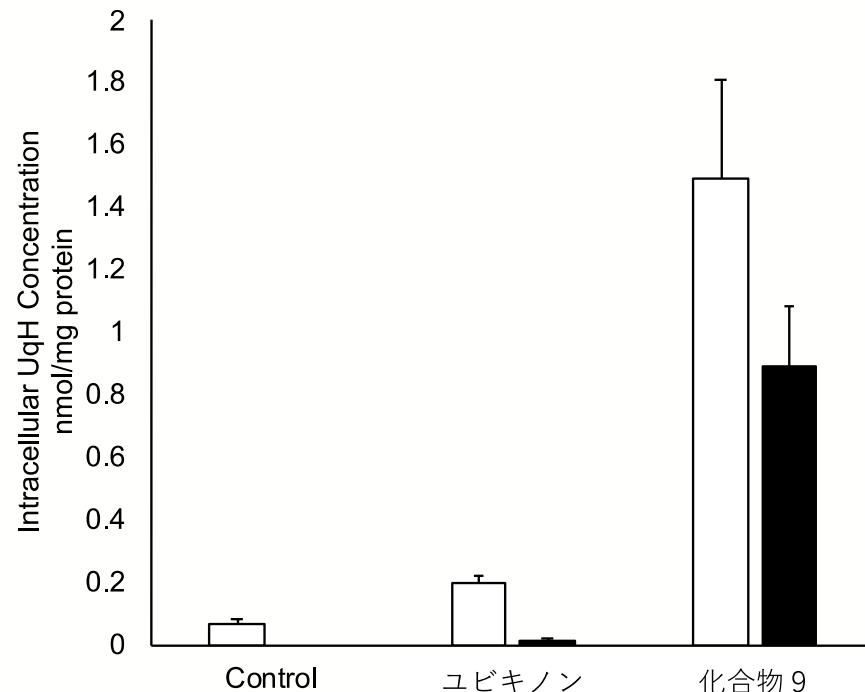
➤ 化合物9はヒト表皮角化細胞の酸化障害を抑制する

H₂O₂刺激ヒト表皮角化細胞への ユビキノールカルボン酸エステルによるユビキノンとユビキノール送達性

細胞内ユビキノン



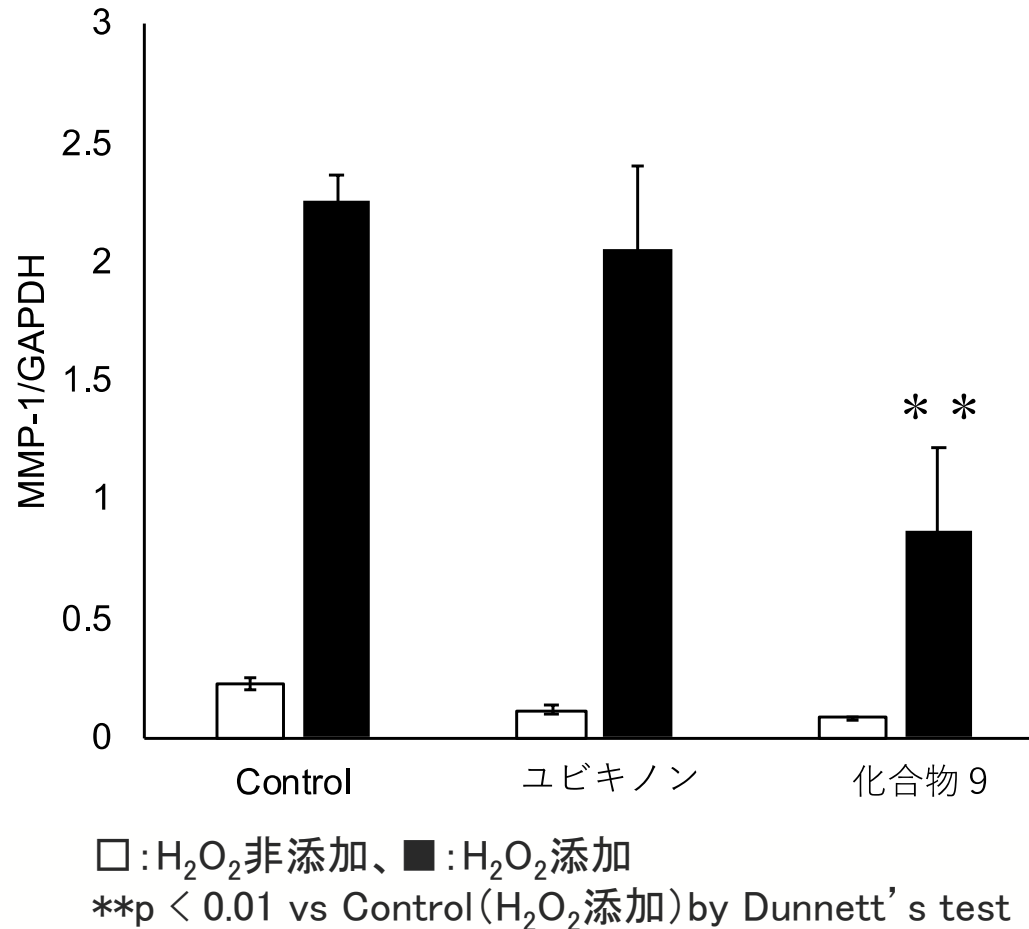
細胞内ユビキノール



□: H₂O₂ 非添加、■: H₂O₂ 添加 (300 μM)

➤ 化合物9は酸化障害を負荷したヒト表皮角化細胞でもユビキノールを生成する

H₂O₂刺激によるヒト表皮角化細胞の MMP-1 mRNA発現に対するユビキノールカルボン酸エステルの抑制効果



- 化合物9は酸化障害を負荷したヒト表皮角化細胞で増加するMMP-1生成を抑制することから、酸化によるシワ形成の抑制が期待できる。

企業への期待

- ユビキノール誘導体の水溶性を活かした注射剤、経口液剤等の開発。
- ユビキノール誘導体の高い光安定性と光毒性が無い性質を活かした皮膚適用製剤や化粧品および目に投与する製剤の開発。

- 誘導体のpromoietyの選択により、加水分解性を制御可能である。
- 溶液中の加水分解性が問題にならない、固形製剤や用時溶解製剤には化合物9, 9'
- 外用液剤や軟膏剤には化合物1, 18等が適合すると考えられる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 光安定性が高く且つ光毒性が低い
ユビキノール送達剤
- 出願番号 : 特願2020-005513
- 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、後藤将太郎

産学連携の経歴

- 2002年-2004年 JST研究成果活用プラザ福岡FS調査に係る試験研究 (共同研究者)
- 2005年 JSTシーズ育成試験に採択
- 2006年 JSTシーズ発掘試験に採択
- 2007年 久留米リサーチパーク発展型都市エリア産学官連携促進事業可能性試験に採択
- 2012年-2013年 JST A-STEP シーズ顕在化タイプ(共同研究者)

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

TEL 092-871-6631

FAX 092-866-2308

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