

# 無限の可能性を秘めた シクロデキストリンの医学・薬学へのアプローチ

Approach of cyclodextrin of infinite possibilities to the medical and pharmaceutical

井上 裕 Yutaka Inoue, Ph.D. (Professor)

城西大学 薬学部 教授  
Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University,

キーワード ... 包接体、機能性栄養素、物理化学的性質

## 01 はじめに

シクロデキストリン(CD)は、グルコピラノースが $\alpha$ -1,4結合した構造をとり、結合数が6, 7, 8個のものがそれぞれ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -CDと呼ばれている<sup>1)</sup>。CDは環の外側は親水性であるのに対し、空洞内は疎水性であるため、水溶液中では疎水性相互作用などにより種々の疎水性ゲスト分子を空洞内に封入し、包接複合体を形成することが知られている<sup>2)</sup>。 $\alpha$ -CDは難消化性、水溶性の特徴を有し、脂肪と包接体を形成し、排泄する効果が知られている。 $\beta$ -CDは難消化性、難水溶性の特徴を有し、芳香剤、消臭剤に使用されている。 $\gamma$ -CDは消化性、水溶性の特徴をもち、サプリメントに使用されている。作用としては、包接、徐放、安定化、バイオアベイラビリティの向上、粘度調整、マスキング、吸湿防止、粉末化および可溶化が挙げられる<sup>3)</sup>。CDによって包接されたゲスト分子は、物理化学的性質が変化することで溶解性改善、光および熱への安定性向上、マスキング作用などが期待され、医薬品分野、食品分野および工業分野など、様々な分野に幅広く利用されている<sup>3)</sup>。その中で、いくつかのCDの応用事例を紹介させて頂く。

## 02 抗真菌薬のシクロデキストリンへの応用

トリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾール(図1)、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの生合成経路のシトロームP450 (CYP)を阻害し、C-14脱メチル化反応を阻害することによって真菌膜機能を障害する。これにより、広い抗真菌スペクトル、高い抗真菌作用および優れた組織移行性を示す。アスペルギルス属やカンジダ属などの菌種に有効であり、真菌血症や呼吸器真菌症を始めとする、各種真菌症や口腔咽頭カンジダ症等に適応がある。

脂溶性のイトラコナゾールは、溶解補助剤であるヒドロキシ

プロピル- $\beta$ -シクロデキストリン(HP- $\beta$ -CD)の添加により、溶解性の改善(図2)が認められた<sup>4)</sup>。真菌感染症例には、食事が困難な患者、口腔内病変や高齢のため嚥下障害を来し固形製剤が服用できない患者が存在する。そのため、イトラコナゾールの液剤化は、前述の患者においても服用しやすく、食事や併用薬に関係なく、安定した血中薬物濃度を得られるというメリットがある(図3)<sup>5)</sup>。

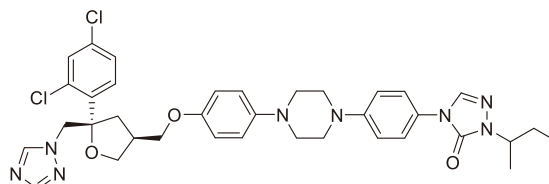


図1 イトラコナゾール

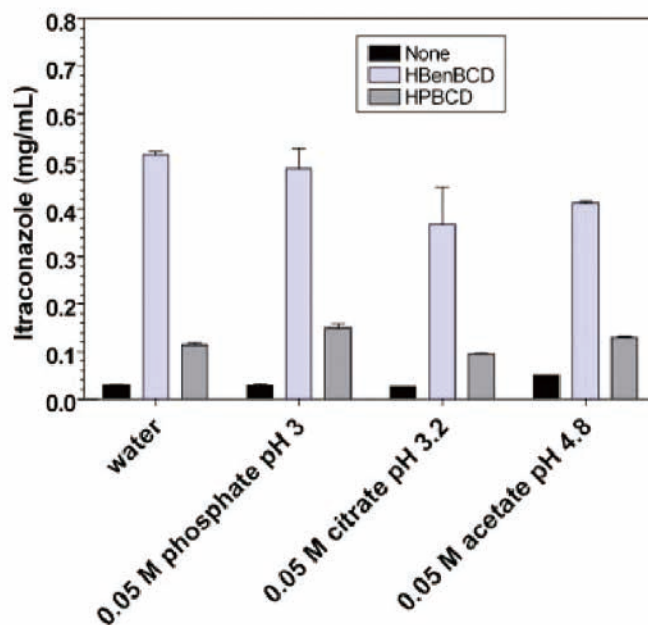


図2 各種CDによるイトラコナゾールの溶解性改善

|                                |         | Cmax (ng/mL)  | Tmax (h)  | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC (ng·h/mL) |
|--------------------------------|---------|---------------|-----------|----------------------|---------------|
| ITCZ-OS alone<br>(n=18)        | ITCZ    | 287.1 ± 123.4 | 1.3 ± 0.5 | 19.4 ± 6.9           | 2,215 ± 885   |
|                                | OH-ITCZ | 374.9 ± 61.1  | 1.8 ± 0.5 | 8.9 ± 2.7            | 5,531 ± 1,830 |
| ITCZ-OS + Omeprazole<br>(n=18) | ITCZ    | 246.3 ± 91.0  | 1.3 ± 0.5 | 19.2 ± 6.0           | 1,979 ± 643   |
|                                | OH-ITCZ | 372.9 ± 76.1  | 2.2 ± 1.0 | 8.4 ± 2.0            | 5,154 ± 1,409 |

Janssen Pharmaceutica data

Mean ± S. D.

図3 イトラコナゾール薬物の血中薬物濃度推移 (出典:ヤンセンファーマ株式会社)

胃酸分泌抑制薬であるオメプラゾール内服中の方にイトラコナゾールを併用しても併用薬に関係なく、安定した血中薬物濃度を得られる。

(解説:血中薬物濃度推移) 静脈投与以外の方法で与えられた薬物の血中濃度は、一定時間後に最大濃度に達しその後減衰する。最高血中濃度 (Cmax) は薬物投与後の最大血中濃度を、最高血中濃度到達時間 (Tmax) は最大濃度に達するまでの時間、血中濃度半減期 (T<sub>1/2</sub>) は薬物の血中濃度が半分になるまでの時間であり、これらは体内動態の指標となる。体循環血液に入った薬物量は直接測定することができないので、血中濃度の時間経過を表した曲線 (薬物血中濃度-時間曲線) と、横軸 (時間軸) によって囲まれた部分の面積 (AUC: area under the blood concentration time curve) が、体内に取り込まれた薬の量を示す指標として用いられる。経口投与などをした薬物の血中濃度-時間曲線は、時間0からTmaxまでの間に最大値Cmaxまで上昇し、その後は低下するという山形の曲線になる。生物学的利用速度は、製剤から薬物が吸収されて体循環血液中へ到達する速度のことであり、薬物の最高血中濃度 (Cmax) と最高血中濃度到達時間 (Tmax) が指標として利用されている。 (出典:公益社団法人 日本薬学会HP)

ポリコナゾール (図4) は、イトラコナゾールと同様アゾール系深在性抗真菌症治療薬であり、剤形として静注用、錠剤およびドライシロップが挙げられる。真菌細胞において、膜成分であるエルゴステロールの生合成に必要なCYP依存性14- $\alpha$ -ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌作用を示す。カンジダ症やアスペルギルス症などの重症または難治性の真菌感染症治療薬であり、侵襲性真菌感染症の第一選択薬として知られている<sup>6)</sup>。経口投与においても消化管吸収に優れ、バイオアベイラビリティも高い。しかしながら、空腹時と比較し、高脂肪食摂取後の投与では、吸収速度の遅延がみられるため、食間の投与が推奨されている。

ポリコナゾールの溶解性を高めるために、スルホブチル- $\beta$ -シクロデキストリン (SBE- $\beta$ -CD) が添加されたポリコナゾール静注用が開発された。以上のことから、剤形の選択肢が増え、患者に合わせた剤形を選択することが可能になった。

ポリコナゾールは、肝臓でCYP2C19によって代謝されるため、腎機能障害患者における用量調整の必要がない。SBE- $\beta$ -CDは腎排泄型であり、糸球体ろ過により尿中に排泄される<sup>7)</sup>。

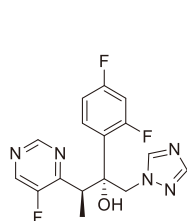


図4 ポリコナゾール

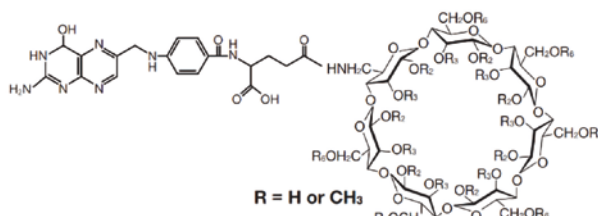
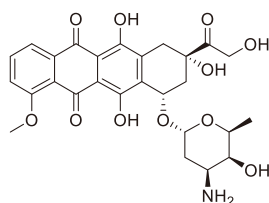
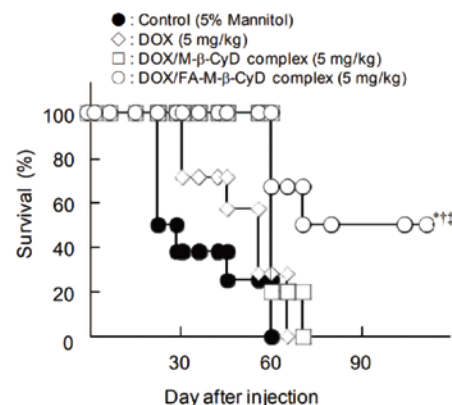
図5 葉酸多岐修飾メチル- $\beta$ -CD (FA-M- $\beta$ -CD)

図6 ドキソルビシン (DOX)

## 03 シクロデキストリン誘導体の抗腫瘍活性の応用

各種シクロデキストリン類 (CDs) の中でも $\beta$ -CDを用いた製剤として葉酸多岐修飾メチル- $\beta$ -CD (FA-M- $\beta$ -CD) (図5) が挙げられる<sup>8)</sup>。FA-M- $\beta$ -CDは、腫瘍選択性を持つようにM- $\beta$ -CDに葉酸を修飾した新規抗がん剤である。FA-M- $\beta$ -CDは葉酸レセプター (FR- $\alpha$ ) を介して細胞内に取り込まれ、FR- $\alpha$ 高発現細胞選択的に顕著な抗腫瘍活性を示す。メリットとして、①葉酸およびCDともに臨床応用されており安全性が高い点、②分子サイズが小さく (5nm)、細胞膜透過性に優れており、③標的指向性を有するため、正常細胞への影響が少ない点、④腎癌、肺癌、子宮癌、脳腫瘍および骨髄癌等の多種類の癌に応用可能であり、⑤オートファジーを介した新規細胞死誘導機構を有しており、⑥合成が容易かつ安価である点が挙げられる。また、抗がん剤であるドキソルビシン (DOX) (図6) をFA-M- $\beta$ -CDに包接または結合させることにより、抗腫瘍効果 (図7) を示すことが報告されている<sup>9)</sup>。以上のことから、CDsは抗がん剤としての利用も期待できることが示唆された。

図7 ドキソルビシン (DOX) /FA-M- $\beta$ -CD包接体の抗腫瘍効果

## 04 機能性栄養素へのシクロデキストリンの応用

ヒトケミカルは、ヒト生体内で産生され、生命体を維持するための機能性成分として働いている。ヒトは60兆個の細胞で成り立つが、その1つ1つの細胞のエネルギーはミトコンドリア内で、食事で摂取する糖質や脂質を取り込み、ATPとして産生されている。ヒトケミカルは、このミトコンドリアでのエネルギー産生に大きく関与している<sup>10)</sup>。

ヒトケミカルは、エネルギーの素となる、糖質や脂質の取り込み、エネルギー産生のサポートおよびエネルギー産生で生じた活性酸素の除去など、ミトコンドリアの活動に不可欠な機能成分である。しかしながら、ヒトケミカルの生体内生産量は20歳を境に減少するため、漏れ出す活性酸素が増加することから、ヒトケミカルを積極的に補うことでエネルギー産生による疲労回復や活性酸素除去による老化防止につながり、健康的なエイジング(K-エイジング)が期待される。

CDは、ヒトケミカルの分野でも応用可能であり、当研究室では、CDの内部空洞に、ヒノキチオール(HT)、ダイゼイン(DDZ)およびコエンザイムQ10(CoQ10)などのゲスト分子の包接化およびバイオアベイラビリティの向上に成功している<sup>11-13)</sup>。

## 05 香料成分へのシクロデキストリンの応用

HT(図8)は台湾ヒノキの揮発性成分中から発見された天然精油成分である。HTは、抗菌活性<sup>14)</sup>を有するため、抗酸化作用<sup>15)</sup>、メラニン抑制作用<sup>16)</sup>などを利用した酸化防止剤および日焼け防止剤を目的とした化粧品開発などで使用されている。HTは、食品や化粧品などを含めて幅広い分野で用いられており、今後更なる利用が期待されている。そこで、CDを用いたHTの抗菌作用の向上を目指し、HT/CDsの固体分散体の抗菌活性の評価を行った。

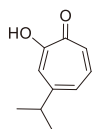


図8 ヒノキチオール (HT)

その結果、HT単独と比較して、振動型混合粉砕物群(図9)では経時的に細菌の増殖を抑制することが確認された(図10)。さらに、HT/CDs複合体は、 $\gamma$ -CD> $\alpha$ -CD> $\beta$ -CDの順に早い増殖抑制を示したことから、CDと細胞膜との親和性の違いが細胞への到達の速さに起因したと考えられた。また、CDと包接複合体を形成することで、HTを細胞表面まで輸送するキャリアとして作用したことが推察された。以上のことから、CDを用いた際のHTの抗菌作用の向上が確認された。

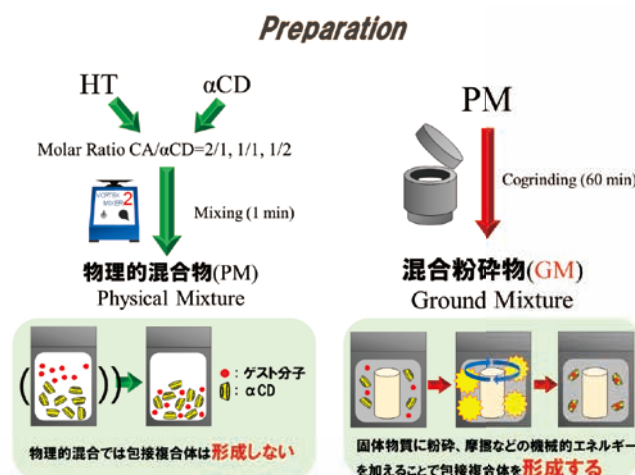


図9 HTとCDにおける物理的混合法と混合粉砕法

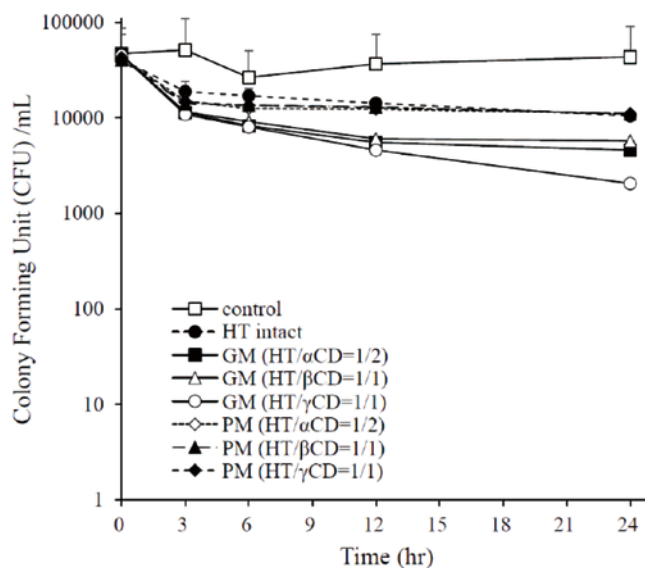


図10 HT/CDs複合体における細菌の増殖抑制

## 06 食品成分へのシクロデキストリンの応用

大豆イソフラボンにはアグリコン型イソフラボンのダイゼイン(DDZ)およびゲニステイン(GST)(図11)が存在する。DDZは、アテローム性動脈硬化性心血管疾患の予防に有用であると報告されている<sup>17)</sup>。しかしながら、DDZは難水溶性であり、安定性およびバイオアベイラビリティが低いなどの問題点が挙げられるため、DDZの利用拡大には水への分散性の改善やバイオアベイラビリティの改善が必要になる。そこで、CDを用いて、DDZの更なる抗酸化力の向上を目指し、DDZ/CD固体分散体の抗酸化作用の評価を行った。

その結果、抗酸化力が高いことで知られているアスコルビン酸の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は4.79μg/mLであり、DDZの(IC<sub>50</sub>)は352.89μg/mLを示した。さらに、三次元型混合粉砕物(DDZ/γ-CD)の(IC<sub>50</sub>)は265.46μg/mLであり、DDZと比較して(IC<sub>50</sub>)



が優位な低値を示した(図12)。この理由として、DDZが包接複合体を形成することにより、CD空洞内に収められたDDZ分子の電子密度が上昇し、DDZ分子がプロトン راジカルとして放出しやすくなったことに起因する2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒド(DPPH)ラジカルの捕捉が考えられた<sup>18)</sup>。

## 07 新規金属有機構造体へのシクロデキストリンの可能性

Metal Organic Frameworks (MOF)は、有機リガンドが金属とクラスターを形成する多孔質結晶の化合物として、ガス貯蔵、分離技術などへの応用が期待されている。しかしながら、MOFが含有する金属の種類によっては、毒性が生じることから、製剤開発の障害となっていた。これらの問題を解決する新規MOFとして、近年では、塩、アルコールおよびCDのみで調製された食用可能なCD-MOF-1が開発されている<sup>19)</sup>。

CD-MOF-1は、活性炭やゼオライトに比べて高表面積を有し、CO<sub>2</sub>に対して高い吸着機能を有することから、混合溶液の分離にも用いられている。CD-MOF-1は、6分子のCDの水酸基にカリ

ウムが結合した構造を有するため、CDとは異なる新規キャリアとしての機能を示す可能性がある(図13)。また、安全、安価で容易に調製することができ、ヒトでの安全性に加え、環境に優しい化合物として、製剤開発での応用が期待されている。

CoQ10は、エネルギー産生の補酵素として機能するヒトケミカルである。主にミトコンドリア内膜の電子伝達系に関与し、ATPの合成効率を高める補酵素としてはたらく、生体に必要不可欠な成分である。しかしながら、CoQ10は難溶性であるという問題があり、CoQ10の蒸留水への分散性を高める製剤応用が必要となる<sup>20)</sup>。そこで、CoQ10/CD-MOF-1固体分散体を調製し、蒸留水中における溶解性の評価を行った。

その結果、24時間値において、CoQ10は0.61 $\mu$ g/mL、物理的混合物(Physical Mixture:PM)は0.57 $\mu$ g/mL、CoQ10/ $\gamma$ -CD complexは1.55 $\mu$ g/mL、溶媒留去物(EVP)は58.6 $\mu$ g/mLの溶解度を示した。興味深いことに、溶媒留去物は、CoQ10/ $\gamma$ -CD complexと比較して溶解性が高く、CoQ10/ $\gamma$ -CD complexにカリウムを添加した場合と比較しても高い溶解性を示した(図14)。以上のことから、EVPの溶解性向上には、CD-MOF-1との包接複合体形成が寄与していると考えられた。

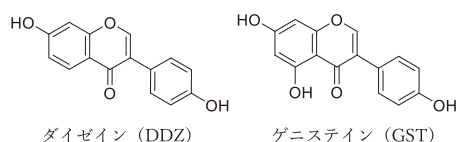


図11 大豆イソフラボン類

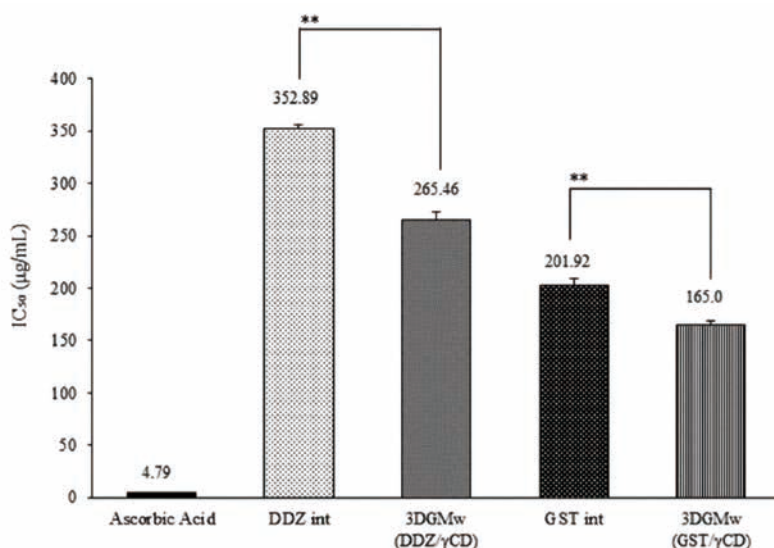


図12 DDZ/ $\gamma$ CDおよびGST/ $\gamma$ CD複合体における抗酸化効果(IC<sub>50</sub>)

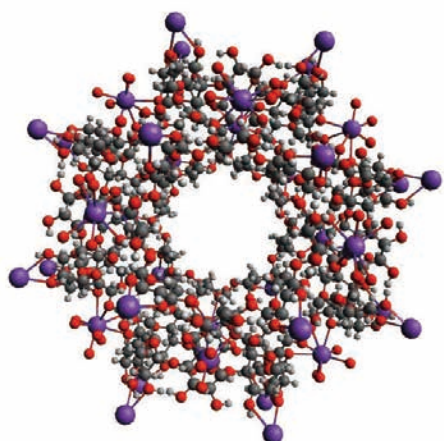


図13 CD-MOF-1  
 $\gamma$ -CDとKOHの水溶液にメタノールを蒸気拡散すると、多孔質結晶である金属有機構造体(CD-MOF)が形成

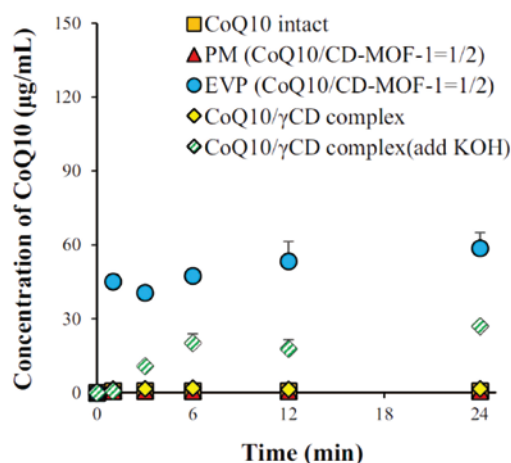


図14 CoQ10/CD-MOF-1複合体におけるCoQ10の溶解性

## 08 おわりに

現在、食品メーカーでは、第6の栄養素食物繊維であるヒトケミカルとしてのCDの有効利用が注目されている。また、製薬メーカーでは、CDの医薬品原薬(API)との包接化合物および製剤添加剤としての利用に加えて、CD自体をAPIとして利用する新たな展開へ移行している<sup>21)</sup>。

以上のことから、CDは医薬品や機能性健康食品の付加価値を高める素材であり、ヒトケミカルの分野においても健康寿命の延長に一翼を担うことが期待される。

無限の可能性を秘めたCDは、医薬品への応用利用のみならず、食品や香料としても利用されている。今後も、CDが多くの人に愛され、医薬品、医薬品原薬およびサプリメント等のさまざまな用途に活用され、人々の豊かな暮らしに貢献できることを願っている。

これまでにシクロデキストリン研究にご指導、ご鞭撻をいただきました多くの諸先生方に感謝いたします。また、日頃より研究への多くご支援、ご協力をいただいております、城西大学に深謝申し上げます。最後に、シクロデキストリン研究に携わっていただいた研究室の卒業生・在学生にお礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Loftsson T, Duchêne D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int J Pharm.* **329**(1-2), 1-11(2007).
- 2) Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **59**, 645-666(2007).
- 3) Ogawa N, Higashi K, Nagase H, Endo T, Moribe K, Loftsson T, Yamamoto K, Ueda H. Effects of cogrinding with  $\beta$ -cyclodextrin on the solid state fentanyl. *J. Pharm. Sci.* **99**, 5019-5029(2010).
- 4) Charles M. Buchanan, Norma L. Buchanan, Kevin J. Edgar, Sandra Klein, James L. Little, Michael G. Ramsey, Karen M. Ruble, Vincent J. Wachter, Michael F. Wempe, Pharmacokinetics of itraconazole after intravenous and oral dosing of itraconazole - cyclodextrin formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **96**(11), 3100-3116(2007).
- 5) 丁宗鉄, Itraconazole 内用液の単回および反復投与における薬物動態, *日本化学療法学会誌* **54**(S-1), 6-17(2020).
- 6) LilyAnn Jeu, Frank J. Piacenti, Aleksandr G. Lyakhovetskiy, Horatio B. Fung, Voriconazole. *Clinical Therapeutics*. **25**(5), 1321-1381(2003).
- 7) Nolan Wood, Voriconazole の薬物動態 *日本化学療法学会雑誌* **53**(S-2), 16-23(2005).
- 8) Motoyama K., Higashi T., Arima H. 葉酸修飾メチル- $\beta$ -シクロデキストリンを用いたがん療, *Drug Delivery System*. **28**(2), 99-108(2013).
- 9) Motoyama K., Onodera R., Okamatsu A., Higashi T., Kariya R., Okada S., Arima H. Potential use of the complex of doxorubicin with folate-conjugated methyl- $\beta$ -cyclodextrin for tumor-selective cancer chemotherapy. *J Drug Target*. **22**(3), 211-219(2014).
- 10) Gao X, Nishimura K, Hirayama F, Arima H, Uekama K, Schmid G, Terao K, Nakata D, Fukumi H. Enhanced dissolution and oral bioavailability of coenzyme Q10 in dogs obtained by inclusion complexation with  $\gamma$ -cyclodextrin. *AJPS*. **1**(2), 95-102 (2016).
- 11) Suzuki R. Approach to the preparation and external antimicrobial formulations of hinokitiol solid dispersion. *Josai University Repository of Academia*. (2019).
- 12) Inoue Y, Osada M, Murata I, Kobata K, Kanamoto I. Evaluation of Solubility Characteristics of a Hybrid Complex of Components of Soy. *ACS Omega*. **4**(5), 8632-8640(2019).
- 13) Inoue Y, Nanri A, Murata I, Kanamoto I. Characterization of Inclusion Complex of Coenzyme Q10 with the New Carrier CD-MOF-1 Prepared by Solvent Evaporation. *AAPS PharmSciTech*. **19**(7), 3048-3056(2018).
- 14) Oblak EZ, Bolstad ES, Ononye SN, Priestley ND, Hadden MK, Wright DL. The furan route to tropolones: probing the antiproliferative effects of  $\beta$ -thujaplicin analogs. *Org Biomol Chem*. **10**, 8597-8604(2012).
- 15) Koufaki M, Theodorou E, Alexi X, Nikoloudaki F, Alexis M.N. Synthesis of tropolone derivatives and evaluation of their in vitro neuroprotective activity. *Eur. J. Med. Chem*. **45**, 1107-1112(2010).
- 16) Choi Y.G, Bae E.J, Kim D.S, Park S.H, Kwon S.B, Na J.I, Park K.C. Differential regulation of melanosomal proteins after hinokitiol treatment. *J. Dermatol. Sci*. **43**, 181-188(2006).
- 17) Pan W, Ikeda K, Takebe M, Yamori Y. Genistein, Daidzein and Glycitein Inhibit Growth and DNA Synthesis of Aortic Smooth Muscle Cells from Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *J Nutr*. **131**(4), 1154-1158(2001).
- 18) Jianbin C, Hongfang W, Wei Z, Min Z, Liwei, Z. Investigation of the inclusion behavior of chlorogenic acid with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Biol Macromol*. **50**, 277-282(2012).
- 19) Smaldone RA, Forgan RS, Furukawa H, Gassensmith JJ, Slawin AMZ, Yaghi OM. Metalorganic frameworks from edible natural products. *Angew Chemie - Int Ed*. **49**(46), 8630-8634(2010).
- 20) Miyamoto S, Kawai A, Higuchi S, Nishi Y, Tanimoto T, Uekaji Y, et al. Structural studies of coenzyme Q10 inclusion complex with gamma-cyclodextrin using chemical analyses and molecular modeling. *Chem-Bio Informatics J*. **9**, 1-11(2009).
- 21) Higashi T, Motoyama K, Arima H. Cyclodextrin-based drug carriers for low molecular weight drugs, proteins, and nucleic acids. *Methods Pharmacol. Toxicol*. **39**, 27-45(2016).