

平成 21 年 6 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 C

研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度

課題番号：19550187

研究課題名（和文）皮膚疾患治療、アンチエイジング効果をもつ薬剤開発とその経皮吸収促進

研究課題名（英文）Medicine development with skin disease treatment and effect of anti-aging and the skin delivery

研究代表者

飯村菜穂子 (IIMURA NAHOKO)

新潟薬科大学 薬学部 准教授

研究者番号：00232140

研究成果の概要：両親媒性物質（amph.）との複合体形成が、美白剤である hydroquinone (HQ) を安定、安全な成分にできることを明らかにしてきたが、今回それを発展させ、種々 amph. とで HQ 複合体形成を試み、その皮膚透過について検討した。複合体は単鎖、二本鎖各々を有するカチオン性 amph. 間で得られ、これらは単体 HQ に比べ熱安定性も増加していた。皮膚透過性実験では、HQ に比べて、HQ 複合体は高い皮膚移行性が見られた。アンチエイジング機能を持つポリフェノールの皮膚吸収には、低 HLB 値の非イオン性界面活性剤溶液を用いることが有効であった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
20 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：材料化学

キーワード：機能性有機材料

## 1. 研究開始当初の背景

筆者は製剤領域等において乳化、分散剤として重要な役割を担う界面活性剤、両親媒性物質が、数々の医薬品類と相互作用し分子複合体を形成することについて X 線構造解析

実験を通じて検討してきた。その界面活性剤との「分子複合体化」は、単に新規性化合物を生成するという事に止まらず、種々医薬品に新たな機能性を付加できることを多くの結果から明らかにした。その例として、水に

不溶性、難水溶性の薬物の溶解性改善、薬物の耐酸化、耐光、耐熱性の向上などがあげられる。さらに、分子複合体の分子配列についてX線構造解析を用いて解明し、上述の物性を分子レベルで説明することにも成功している。そして引き続き本研究成果を薬剤学領域に発展させるため、皮膚科専門医、美容形成外科医の間で色素沈着症に特に用いられる「hydroquinone」を選択し、分子複合体形成を試みたところ、hydroquinoneの性質上、調剤過程においてどうしても避けられなかった酸化、光による劣化等を防ぎながら、効果効果はこれまでのまま保持させた「hydroquinone分子複合体」の獲得に成功し、分子複合体化、またその生成技術が、薬剤、製剤分野に利用、応用可能であり、医薬品として有用性高い材料であることを証明した。

## 2. 研究の目的

乳化剤、可溶化剤として利用される界面活性剤、両親媒性物質との分子複合体形成は、多種多様な機能性を薬物に付加できることが筆者のこれまでの研究成果で明らかとなったことを発展利用し、新規の皮膚疾患治療薬開発へとつなげることを主な目的として本研究は行った。そして本研究で目指す薬剤開発は、単に新規物質を生み出すだけではなく長期間塗布、貼付しても安全が確保され、副作用を軽減するため低濃度でも吸収効率の高い薬剤として機能することを目標として行うことが特徴である。薬物の皮膚輸送を検討する研究においては、常に皮膚の角質層というバリアーが問題となるが、そのバリアーと比較的親和性の高い両親媒性物質を用いた分子複合体形成を利用する本研究では、むしろ皮膚吸収促進が期待できる。本研究の遂行、達成により得られる分子複合体が、病

薬に的確に薬物を輸送できる材料となり得れば、理想的な薬剤の提案、惹いては新規薬物輸送システムの提示を果たすことができると考える。

## 3. 研究の方法

(1) 単鎖を有する両親媒性物質だけでなく2本鎖両親媒性物質も選択肢に加え、通常可溶化法、または適当な溶媒に溶解し、均一とした溶液から沈殿物として「分子複合体」を得る。分子複合体の生成確認は紫外可視分光光度計、単結晶X線構造解析等を用いて行った。

(2) (1)で得られた分子複合体の物性検討は、示差熱重量分析装置を用いて、窒素気流下、昇温速度 10 /min の条件で行い、分子複合体からの hydroquinone の昇温に伴う揮発について、単体 hydroquinone と比較観察した。

(3) 上記(1)で得られた分子複合体の皮膚透過性について調べるため Franz 型拡散セルを用いて検討を行い、薬物皮膚中移行量について、単体薬物と分子複合体との比較を行った。

(4) アンチエイジング効果を持つといわれながら皮膚吸収性が低いことで知られるポリフェノール等についても両親媒性物質を用いる皮膚透過性向上の効果について検討を行った。またこれら薬物との分子複合体形成も試みた。

## 4. 研究成果

これまで得られてきた hydroquinone との分子複合体は単鎖を有する4級アンモニウム塩型両親媒性物質間に得られることのみが明らかとなっていたが、今回の研究で2本鎖を有するカチオン性両親

媒性物質との間での生成も確認することができた。2本鎖を有するカチオン性両親媒性物質との分子複合体と、単鎖4級アンモニウム塩型両親媒性物質との分子複合体について、物質安定性を検討したところ、単体 hydroquinone に比べ昇温に伴う揮発が抑えられていることがわかった。皮膚透過性については、hydroquinone 単体の皮膚移行率に比べて、両親媒性物質との複合体とした hydroquinone は高い皮膚移行性が見られ、複合体化することによる効果として新規の知見を得ることができた。さらにアンチエイジング効果を持つといわれながら皮膚吸収性が低いことで知られるポリフェノールを両親媒性物質を用いる事で皮膚透過性を高める試みを行ったところ、HLB 値の比較的小さい非イオン性界面活性剤溶液を用いることにより皮膚吸収性の向上が見られることがわかった。

本研究において単体に比べて分子複合体形成で物質安定性や皮膚吸収促進が高まったことが確認できたことから、両親媒性物質との分子複合体形成が新しい皮膚吸収システムとして提案でき、今後様々な領域において利用、応用されることが期待できる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Nahoko limura and Yuji Ohashi,  
Molecular complex formation of  
medicinal cationic surfactants with  
aromatic compounds, *Acta  
Crystallographica*, **64**  
C446(2008)(査読無)

[学会発表](計 6 件)

飯村菜穂子、界面活性剤との複合体形成を利用した新規殺菌剤の開発とその有効性、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

飯村菜穂子、両親媒性物質との分子複合体化を利用した薬物の皮膚吸収性の改善、第 52 回日本薬学会関東支部大会、2008 年 10 月 4 日、千葉

飯村菜穂子、ヒドロキノン安定化条件と新規ヒドロキノン含有色素沈着治療薬の開発、その院内製剤への有用性、第 18 回日本医療薬学会年会、2008 年 9 月 20 日、札幌

Nahoko limura, Molecular complex formation of medicinal cationic surfactants with aromatic compounds, XXI Congress of the International Union of Crystallography, 2008 年 8 月 29 日, Osaka

飯村菜穂子、界面活性剤との複合体形成を利用した色素沈着治療薬の開発とその経皮吸収、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 28 日、横浜

飯村菜穂子、2本鎖を含有する界面活性剤と種々芳香族化合物間に生成する結晶性分子複合体の形成、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 28 日、横浜

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

飯村 菜穂子

新潟薬科大学 薬学部 准教授

研究者番号：00232140