

安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミン（CMG）の開発に成功 －抗がん剤などとしての実用化に期待－

京都大学（総長：山極壽一）の掛谷秀昭 大学院薬学研究科教授、金井雅史 大学院医学研究科特定准教授らの研究グループと株式会社セラバイオファーマ（代表取締役社長：橋本正）らの研究グループは、ウコンに含まれるクルクミンの生体内代謝物に着目することで、安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミン（CMG）の開発に成功し、本薬剤の顕著な抗がん活性を明らかにしました。本薬剤は、経口吸収性が非常に低いクルクミン原末の問題点を克服し、抗がん剤などとしての実用化が期待されます。

本研究成果は、2017年9月1日に日本薬学会誌「*Biological and Pharmaceutical Bulletin*」にオンライン掲載されました。

ポイント：

- ・ 経口吸収性が非常に低いクルクミン原末の問題点を克服。
- ・ 水溶性プロドラッグ型クルクミン（CMG）の顕著な抗がん活性を確認。
- ・ がん及び炎症性疾患などさまざまな疾病の治療薬として期待。

研究の背景：

ショウガ科のウコンに含まれるポリフェノール化合物クルクミンは、さまざまな生理作用が報告されており、がん、心臓病、アルツハイマー等に関する基礎研究及び臨床研究が行われています。しかし、クルクミン原末をそのまま摂取しても多くは腸管で吸収されないために、血液には移行せず肝臓を含む各種臓器での顕著な効果を期待できません。そこで、クルクミンのバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）の向上のために、誘導体開発研究及びドラッグデリバリーシステム開発研究などが世界中でしのぎを削っていますが、いまだ有効な薬剤及び手法は開発されていないのが現状です。

研究手法・成果：

我々は、クルクミンの生体内代謝物解析（メタボローム解析）の結果などから、クルクミンモノグルクロニド（CMG）がクルクミンのプロドラッグとして利用できることを発見しました。プロドラッグとは、生体内で代謝され活性代謝物となる薬剤です。

化学合成した CMG（図 1）をラットに静脈投与した際に、これまでのクルクミン原体などの経口投与と比較して、クルクミンが極めて高い血中濃度を示すことを明らかにしました。さらに、ヒト結腸腺癌 HCT116 細胞を移植したマウスモデルにおいて、CMG は体重減少や肝障害などを伴うことなく、顕著な抗がん活性を示すことも明らかにしました（図 2）。したがって、CMG は安全性の高い抗がん剤などとしての実用化が期待されます。

波及効果・今後の予定：

今回開発した CMG を静脈投与することで、従来のクルクミン原末の経口投与と比較して、クルクミンが極めて高い血中濃度を示すことが明らかになりました。クルクミン原末は、がん及び炎症性疾患などさまざまな疾病の動物実験モデルでの有効性は報告されていますが、経口吸収性が極めて低いことが問題でした。今回、クルクミンのバイオアベイラビリティを飛躍的に改善（増大）できたことで、CMG のこれら疾患の治療薬としての実用化が期待され、今後の化学予防・治療への貢献が期待されます。

書誌情報：

タイトル：Curcumin β -D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood

著者：Hitomi Ozawa, Atsushi Imaizumi, Yoshihiko Sumi, Tadashi Hashimoto, Masashi Kanai, Yuji Makino, Takanori Tsuda, Nobuaki Takahashi, Hideaki Kakeya

掲載誌：*Biological and Pharmaceutical Bulletin*

Doi: 10.1248/bpb.b17-00339

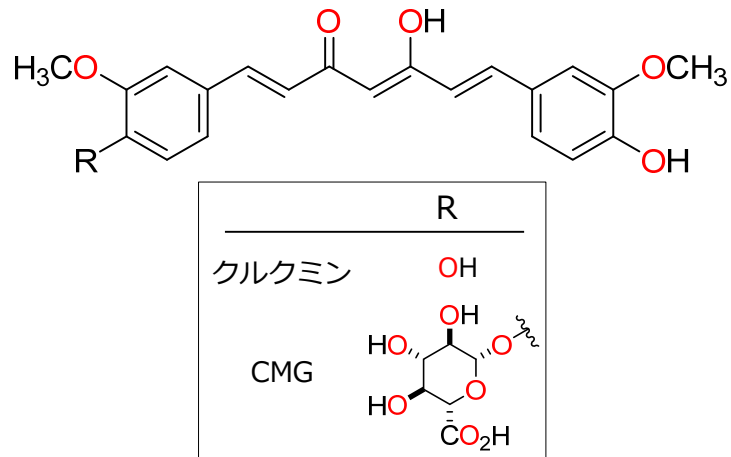


図 1. クルクミンとクルクミンモノグルクロニド (CMG) の化学構造

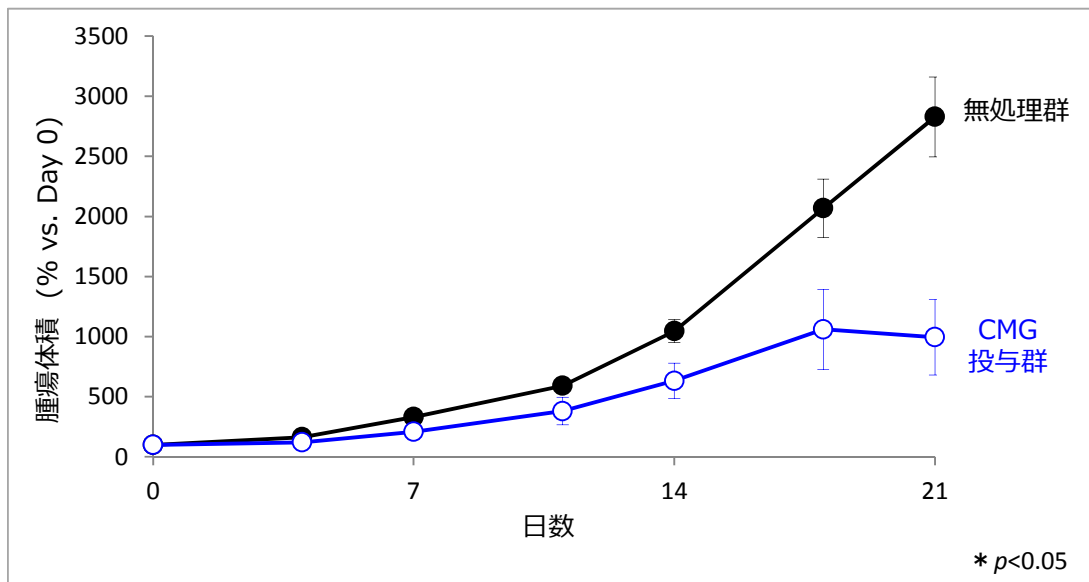


図 2. ヒト結腸腺癌 HCT116 移植マウスモデルに水溶性プロドラッグ型クルクミン (CMG) を静脈投与 (90 mg/kg, 3 回/週, n=8) した際の腫瘍増殖曲線