

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-37204

(P2010-37204A)

(43) 公開日 平成22年2月18日(2010.2.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/55 (2006.01)	A 6 1 K 8/55	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2008-197959 (P2008-197959)	(71) 出願人	000000918
(22) 出願日	平成20年7月31日 (2008.7.31)		花王株式会社
			東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1
			〇号
		(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹

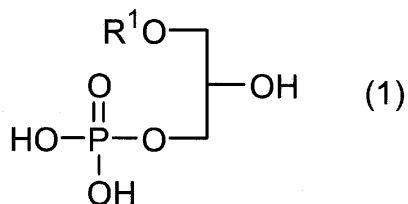
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セラミド産生促進剤

(57) 【要約】

【課題】セラミドの産生を促進するための医薬品、化粧品等の提供。

【解決手段】下記式 (1)



(式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 2 4 のアルキル基又は炭素数 8 ~ 2 4 のアシル基を示す。)
 で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤。

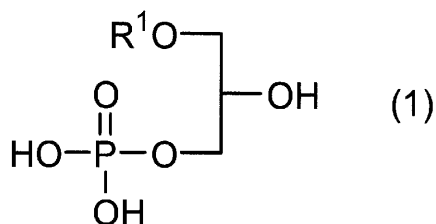
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1)

【化 1】



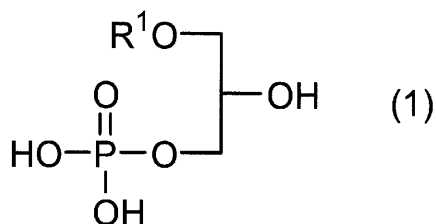
10

(式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基又は炭素数 8 ~ 24 のアシル基を示す。)
 で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤。

【請求項 2】

セラミド産生促進剤を製造するための下記式 (1)

【化 2】



20

(式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基又は炭素数 8 ~ 24 のアシル基を示す。)
 で表される化合物又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、セラミドを増加させるセラミド産生促進剤に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴ脂質の一つであるセラミドは、生体全体の中では微量な脂質であるが、近年、細胞内セラミドの産生を亢進することにより、アポトーシス、分化誘導、増殖抑制といった現象が誘導されることが報告され、細胞の増殖、分化、アポトーシス等を制御する細胞内シグナル分子として注目を集めている。例えば、細胞外からセラミドアナログである C2 - セラミド (D - e r y t h r o - N - a c e t y l s p h i n g o s i n e) を加えることによってアポトーシス、分化誘導、増殖抑制といった現象が誘導されることが、あるいは、バクテリアのスフィンゴミエリナーゼで細胞を処理することによってもスフィンゴミエリンの分解によってセラミドが蓄積し、C2 - セラミドを加えたのと同様に細胞の増殖抑制、アポトーシスが誘導されることが知られている。

40

従って、セラミドの産生を促進する物質には、動物細胞の増殖抑制、分化誘導、アポトーシスを誘導するなどの効果が期待でき、ひいては炎症性疾患、悪性腫瘍など、細胞の増殖あるいは分化の異常に起因する疾患に対する治療効果が期待できると考えられている (非特許文献 1) 。

【0003】

また、セラミドには、骨吸収抑制作用、骨強化作用、歯槽骨減少抑制作用があり、骨粗鬆症、骨折、腰痛、リウマチなどの骨関節疾患の予防及び改善に有用であること (特許文献 1) 、歯周病の予防に効果があること (特許文献 2) が報告されている。従って、セラ

50

ミド産生促進物質には、斯かる疾患に対する治療効果も期待できる。

更に、セラミドには、毛髪のハリ、コシの付与及び感触改善作用があることも報告され（特許文献３）、セラミド産生促進物質には、斯かる効果も期待できる。

【０００４】

一方、１－アルキルグリセロール－３－リン酸の塩のようなリン酸化グリセリルエーテル誘導体は、皮膚弾力性の改善や皮膚引き締め作用を有することが知られている（特許文献４）他、浴用剤（特許文献５）等として使用できることが報告されている。

【０００５】

しかしながら、斯かるリン酸化グリセリルエーテル誘導体にセラミド産生促進効果があることは、これまで全く知られていない。

10

【特許文献１】特開２００１－１５８７３６号公報

【特許文献２】特開２００１－１５８７３５号公報

【特許文献３】特開平１０－１５２４２１号

【特許文献４】特開２００１－１９２３１５号

【特許文献５】特開平１１－１３９９５７号

【非特許文献１】Molecular Cancer Therapeutics, 5(2), 200-8(2006).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、セラミドの産生を促進するための医薬品、化粧品等を提供することに関する。

20

【課題を解決するための手段】

【０００７】

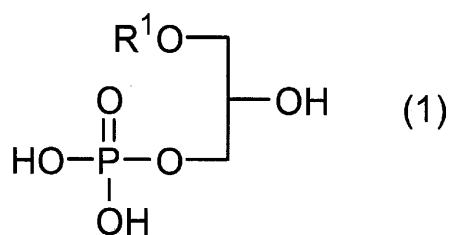
本発明らは、安全性の高い化合物について探索したところ、意外にもリン脂質誘導体にセラミド産生促進作用があり、セラミド産生促進剤として使用できることを見出した。

【０００８】

すなわち、本発明は、下記式（１）

【０００９】

【化１】



30

【００１０】

（式中、 R^1 は炭素数８～２４のアルキル基又は炭素数８～２４のアシル基を示す。）で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤に係るものである。

【発明の効果】

40

【００１１】

本発明のセラミド産生促進剤は、セラミドを増加させ、炎症性疾患、骨関節疾患、歯周病等の予防又は改善のための医薬品等、或いは毛髪のハリ、コシの付与及び感触改善のための化粧品等として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１２】

式（１）中、 R^1 で示される炭素数８～２４のアルキル基としては、直鎖又は分岐の何れでもよく、好ましくは炭素数１０～２４、より好ましくは炭素数１２～２０のアルキル基が挙げられる。

R^1 の具体例としては、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基

50

、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ドコシル基、トリコシル基、テトラコシル基、2 - ヘプチルウンデシル基、イソステアリル基、12 - メチルヘプタデシル基、2 - オクチルドデシル基、3, 7 - ジメチルオクチル基、3, 7 - ジメチルオクタン - 3 - イル基、2 - ヘキシルデシル基、3, 7, 11 - トリメチルドデシル基、1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル基、3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル基、3, 5, 5 - トリメチルヘキシル基、1 - イソプロピル - 1, 2 - ジメチルプロピル基、1 - イソプロピル - 1, 2, 4, 4 - テトラメチルペンチル基等が挙げられ、

このうち、n - ドデシル基、n - テトラデシル基、n - オクタデシル基、i - オクタデシル基、2 - ヘプチルウンデシル基、イソステアリル基、12 - メチルヘプタデシル基、2 - オクチルドデシル基等が好ましく、n - ドデシル基、n - テトラデシル基、n - オクタデシル基、2 - ヘプチルウンデシル基、イソステアリル基、12 - メチルヘプタデシル基、2 - オクチルドデシル基、ヘキサデシル基がより好ましい。

【0013】

式(1)中、 R^1 で示される炭素数8 ~ 24のアシル残基としては、炭素数8 ~ 24のアルキルカルボニル基、好ましくは炭素数10 ~ 22のアルキルカルボニル基が好ましく、例えば、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等が挙げられる。

【0014】

また、本発明において、式(1)で表される化合物の塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩等の有機アミン塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩が挙げられるが、ナトリウム塩、カリウム塩、アルギニン塩が好ましい。

【0015】

本発明における式(1)で表わされる化合物は、何れも公知化合物であり、公知の方法(例えば、特開2002-187817号公報)により製造することができ、天然由来のものを抽出して用いることもできる。

例えば1 - ドデシルグリセロールをリン酸エステル化し、必要に応じて適宜上記の塩を形成するようなアルカリで中和することにより得ることができる。

リン酸エステル化試薬としては、例えばオキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ポリリン酸、水と無水リン酸、リン酸と無水リン酸等を用いることができるが(実験化学講座1, 有機化合物の合成I, p 206 - 210, 化学同人社)、ポリリン酸が好ましい。

得られた化合物は、適宜公知の方法により分離精製を行うことができる。

【0016】

本発明の式(1)で表される化合物又はその塩は、後記実施例に示すように、正常ヒト角化細胞において、セラミド量を増加させる作用を有する。

従って、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩は、セラミド産生促進剤として使用でき、またセラミド産生促進剤を製造するために使用できる。当該セラミド産生促進剤は、動物細胞の増殖抑制、分化誘導、アポトーシスの誘導等の効果が期待できることから、炎症性疾患、悪性腫瘍など、細胞の増殖あるいは分化の異常に起因する疾患を予防又は治療するための医薬品、医薬部外品等として使用でき(前記非特許文献1)、また、骨粗鬆症、骨折、腰痛、リウマチなどの骨関節疾患の予防又は改善、歯周病の予防又は改善のための医薬品、医薬部外品等として使用できる(前記特許文献1及び2)。また更に、毛髪にハリ、コシを付与したり毛髪の感触を改善するための医薬部外品、化粧品として使用できる(前記特許文献3)。当該セラミド産生促進剤は、セラミド産生促進をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した医薬部外品、化粧品として使用することもできる。

【0017】

本発明のセラミド産生促進剤を医薬品として用いる場合の投与形態としては、例えば錠

10

20

30

40

50

剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、軟膏、クリーム等の外用剤、坐剤、経皮吸収剤等による非経口投与のいずれでもよい。当該医薬製剤を調製するには、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせる用いることができる。

該製剤中の本発明の式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は、0.001~20質量%とするのが好ましく、0.01~5質量%とするのがより好ましい。

また、本発明のセラミド産生促進剤を医薬品として使用する場合、成人1人当たりの1日の投与量は、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩として、例えば0.1~2000mgとすればよく、1~500mgとするのが好ましい。

10

【0018】

また、本発明のセラミド産生促進剤を医薬部外品や化粧品として用いる場合は、皮膚外用剤、洗浄剤、メイクアップ化粧料とすることができ、使用方法に応じて、美容液、化粧水、マッサージ剤、ローション、乳液、ゲル、クリーム、軟膏剤、粉末、パック、顆粒、ファンデーション、口紅、入浴剤、シャンプー、ヘアコンディショナー、ヘアトニック、錠剤、カプセル、吸収性物品、シート状製品等の種々の剤型で提供することができる。このような種々の剤型の医薬部外品や化粧料は、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩を単独で、又は医薬部外品、皮膚化粧料及び洗浄剤に配合される、油性成分、保湿剤、粉体、色素、乳化剤、可溶化剤、洗浄剤、紫外線吸収剤、増粘剤、薬効成分、香料、樹脂、防菌防黴剤、植物抽出物、アルコール類等を適宜組み合わせることにより調製することができる。尚、薬効成分としては、ヒアルロン酸ナトリウム等の他の保湿成分が挙げられる。

20

当該医薬部外品、化粧料中の本発明の式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は、0.001~20質量%とするのが好ましく、0.01~5質量%とするのがより好ましい。

【実施例】

【0019】

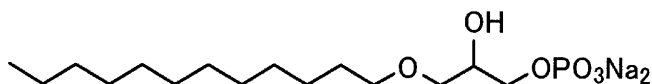
製造例

(1) 1-ドデシルグリセロール-3-リン酸ジナトリウム塩(化合物1)

30

【0020】

【化2】



【0021】

ドデシルグリセリルエーテル0.5g(1.8mmol)をヘキサンに溶解し、50で105%ポリリン酸0.85g(9mmol)を加え、70で12時間攪拌した。その後、蒸留水10gを加え、更に3時間攪拌し、放冷後、エタノールを加えて、水層を分離した。有機層を濃縮後、精製水、水酸化ナトリウムを加え、凍結乾燥して1-ドデシルグリセロール-3-リン酸ジナトリウム塩0.66gを得た。

40

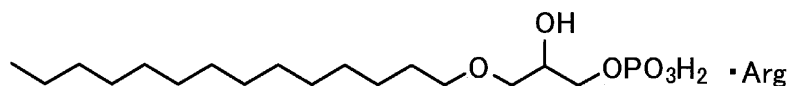
【0022】

以下、(1)と同様の方法により、化合物2~7を合成した。

(2) 1-テトラデシルグリセロール-3-リン酸モノアルギニン塩(化合物2)

【0023】

【化 3】

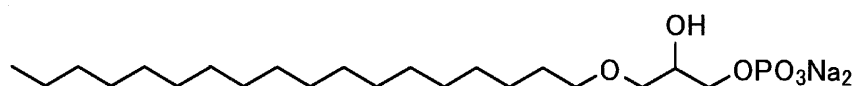


【0024】

(3) 1 - オクタデシルグリセロール - 3 - リン酸ジナトリウム塩 (化合物 3)

【0025】

【化 4】



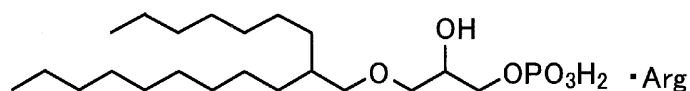
10

【0026】

(4) 1 - (2 - ヘプチルウンデシル)グリセロール - 3 - リン酸モノアルギニン塩 (化合物 4)

【0027】

【化 5】



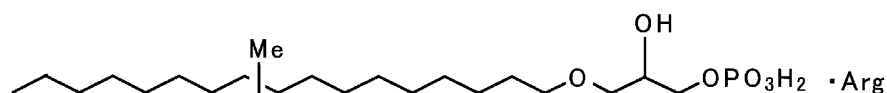
20

【0028】

(5) 1 - イソステアリルグリセロール - 3 - リン酸モノアルギニン塩 (化合物 5)

【0029】

【化 6】



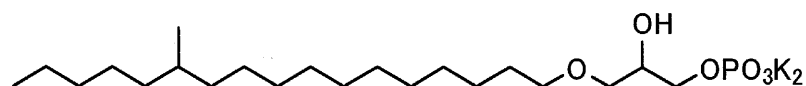
30

【0030】

(6) 1 - (12 - メチルヘプタデシル)グリセロール - 3 - リン酸ジカリウム塩 (化合物 6)

【0031】

【化 7】



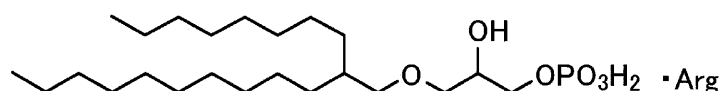
40

【0032】

(7) 1 - (2 - オクチルドデシル)グリセロール - 3 - リン酸モノアルギニン塩 (化合物 7)

【0033】

【化 8】



【0034】

また、以下に示す化合物 8 及び比較化合物 1 を購入し、下記の試験に供した。

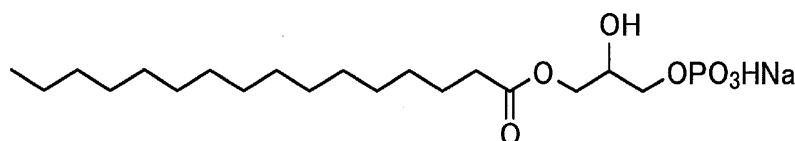
50

(8) 1 - パルミトイル - sn - グリセロ - 3 - リン酸ナトリウム塩(化合物 8)

ALEXIS社から購入したものを使用

【 0 0 3 5 】

【 化 9 】



【 0 0 3 6 】

10

比較化合物 1 : モノアルキル (平均アルキル鎖長 C 13) リン酸カリウム塩 (花王株式会社)

【 0 0 3 7 】

試験例 1 セラミド産生促進試験

< 培養条件 >

正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK(F)) を EpiLife-KG2 (KURABO社) 6 well Plate に播種し、コンフルエントの状態になるまで培養した。その後、EpiLife-KG2 (増殖添加因子無し) に換え、上記化合物 1 ~ 8 及び比較化合物 1 の各溶液 (化合物 8 は 1 mM、それ以外は 5 mM)、control 溶液 (化合物 3、9 は 50 % エタノール、化合物 8 は 80 % エタノール、それ以外は 10 % エタノール) を 1% 量添加した。3 日間培養した後、各々の細胞を 1 well

20

ごとに回収した。

【 0 0 3 8 】

< 脂質抽出 >

回収した細胞から Bligh and Dyer 法によって脂質を抽出した。抽出液を窒素乾固した後、クロロホルム、メタノール、に再溶解したものを脂質サンプルとした。なお、タンパク量は BCA 法により定量した。

【 0 0 3 9 】

< セラミド量解析 >

抽出した脂質中を薄膜クロマトグラフィー (TLC) でクロロホルム : メタノール : 酢酸 = 190 : 9 : 1 で 2 回水平展開した。硫酸銅液をスプレーで噴霧した後、ホットプレートで焼き付けセラミドを検出した。その後、各々の蛋白量で割り、セラミド量とした。結果を表 1 に示す。表の数値は Control のセラミド量を 1 とした時の相対値を示す。

30

【 0 0 4 0 】

【表 1】

試験化合物	セラミド量 (相対値)
化合物 1 (10%エタノール)	3.1
化合物 2 (10%エタノール)	4.3
化合物 3 (50%エタノール)	2.6
化合物 4 (10%エタノール)	4.0
化合物 5 (10%エタノール)	18.9
化合物 6 (10%エタノール)	10.4
化合物 7 (10%エタノール)	4.1
化合物 8 (80%エタノール)	1.7
比較化合物 1 (50%エタノール)	0.6

10

20

【0041】

表 1 に示したとおり、本発明の化合物にはヒトケラチノサイトのセラミド産生促進効果が認められた。

フロントページの続き

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人

(72)発明者 菅井 由也
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 橋本 宙
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 天野 新哉
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 伊藤 正太郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 下豊留 芳枝
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

F ターム(参考) 4C083 AC901 AC902 CC01 CC02 EE12 FF01
4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA04 ZA89 ZC41