

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6903594号  
(P6903594)

(45) 発行日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月25日(2021.6.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 36/87	(2006.01)	A 61 K 36/87
A 61 K 36/73	(2006.01)	A 61 K 36/73
A 61 K 36/82	(2006.01)	A 61 K 36/82
A 61 K 36/63	(2006.01)	A 61 K 36/63
A 61 K 36/752	(2006.01)	A 61 K 36/752

請求項の数 33 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-568013 (P2017-568013)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月16日 (2016.3.16)  
 (65) 公表番号 特表2018-510217 (P2018-510217A)  
 (43) 公表日 平成30年4月12日 (2018.4.12)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/022720  
 (87) 國際公開番号 WO2016/149424  
 (87) 國際公開日 平成28年9月22日 (2016.9.22)  
 審査請求日 平成31年3月11日 (2019.3.11)  
 (31) 優先権主張番号 62/133,945  
 (32) 優先日 平成27年3月16日 (2015.3.16)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 517324910  
ネイチャーズ サンシャイン プロダクツ  
、インク。  
アメリカ合衆国、84043 ユタ州、レ  
ビ、2500 ウエスト エクゼクティブ  
パークウェイ、スイート 100  
(74) 代理人 100104411  
弁理士 矢口 太郎  
(72) 発明者 トリップ、マシュー エル.  
アメリカ合衆国、84045 ユタ州、サ  
ラトガ スプリングス、1748 アマン  
ダ レーン

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 食品、栄養補助食品、化粧品および医薬品に有用な複数の相乗的抗酸化活性を示すフィトコンプレックス

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

酸化ストレス調節組成物であって、  
リンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物、およびオリーブ抽出物の組み合わせの量を  
、前記組み合わせの個々の成分の個々の抗酸化活性の合計によって提供されるよりも高い  
複合抗酸化活性を提供する相乗比で有し、前記リンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物  
、およびオリーブ抽出物は、約 1 : 1 : 1 : 1 または 6 : 1 : 3 : 1 の重量比で前記組成  
物中に存在する組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の組成物において、前記リンゴ抽出物は種マルス・プミラ (Malus pumila) の抽出物を有する組成物。 10

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の組成物において、前記ブドウ抽出物は、種ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera) の抽出物を有する組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物において、前記緑茶抽出物は、種カメリア・シネンシス (Camellia sinensis) の葉の抽出物を有する組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の組成物において、前記オリーブ抽出物は亜種オレア・エウロパエア (Olea europaea) の抽出物を有する組成物。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物中の前記抽出物の少なくとも 1 つは、他の抽出物の少なくとも 1 つの量とは異なる量で存在する組成物。

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブの抽出物は、葉、皮、外皮、果肉、果汁、種子、またはこれらの組み合わせを有する組成物。

**【請求項 8】**

請求項 1 に記載の組成物であって、さらに、少なくとも 1 つの一次または二次治療剤を有する組成物。

**【請求項 9】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 つの一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ ( l o c l o ) 、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、C o Q 1 0 、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する組成物。

**【請求項 10】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 つの一次または二次治療剤は、ベルガモットを有する組成物。

**【請求項 11】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 つの一次または二次治療剤は、マンゴスチンを有する組成物。

**【請求項 12】**

請求項 8 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 つの一次または二次治療剤は、ベルベリンを有する組成物。

**【請求項 13】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は医薬的に許容可能な担体をさらに有する組成物。

**【請求項 14】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は経口投与製剤である組成物。

**【請求項 15】**

請求項 14 に記載の組成物において、前記経口剤形は、カプセル、錠剤、粉末、飲料、シロップ、懸濁液、または食品を有する組成物。

**【請求項 16】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記抗酸化活性は、ストレス関連性病態および代謝障害を調節し、前記ストレス関連性病態および代謝障害は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、高コレステロールレベル、酸化 L D L コレステロール、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚障害、シワ、皮膚のシミ、皮膚のたるみ、D N A に対する酸化損傷から引き起こされる癌およびこれらの組み合わせから成る群から選択される 1 つのメンバーを有する組成物。

**【請求項 17】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記抗酸化活性は酸化 L D L を調節する組成物。

**【請求項 18】**

請求項 1 に記載の組成物であって、さらに、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を有する組成物。

**【請求項 19】**

10

20

30

40

50

請求項1 8に記載の組成物において、前記ブルーベリー濃縮物はバクシニウム・アングスティフィオリウム(*Vaccinium angustifolium*)を有し、前記トウガラシ抽出物はカプシクム・アンヌウム(*Capsicum annuum*)を有し、前記ターメリック抽出物はクルクマ・ロンガ(*Curcuma longa*)を有する組成物。

**【請求項 2 0】**

請求項1 8に記載の組成物であって、さらに、マンゴスチン果実抽出物を有するものである組成物。

**【請求項 2 1】**

請求項2 0に記載の組成物において、前記組成物は、等量のいずれか1つの抽出物もしくは濃縮物の、または前記抽出物と濃縮物との合計の1.5倍を超える抗酸化活性を有する組成物。 10

**【請求項 2 2】**

請求項1 8に記載の組成物であって、さらに、ベルガモット抽出物を有する組成物。

**【請求項 2 3】**

請求項2 2に記載の組成物において、前記ベルガモット抽出物はシトラス・ベルガミア・リッソ(*Citrus bergamia Rissso*)を有する組成物。

**【請求項 2 4】**

請求項2 3に記載の組成物において、前記組成物は、等量のいずれか1つの抽出物もしくは濃縮物の、または前記抽出物と濃縮物との合計の1.5倍を超える抗酸化活性を有する組成物。 20

**【請求項 2 5】**

請求項1 8に記載の組成物であって、さらに、マンゴスチン果皮抽出物を有する組成物。

**【請求項 2 6】**

請求項2 5に記載の組成物において、前記組成物は、等量のいずれか1つの抽出物もしくは濃縮物の、または前記抽出物と濃縮物との合計の1.25倍を超える抗酸化活性を有する組成物。

**【請求項 2 7】**

請求項1 8に記載の組成物であって、さらに、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物を有する組成物。 30

**【請求項 2 8】**

治療的に有効な量で対象に投与された場合に酸化ストレスを調節する組成物を作成する方法であって、

リンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物、およびオリーブ抽出物を前記組み合わせの個々の成分の個々の抗酸化活性の合計によって提供される抗酸化活性よりも高い複合抗酸化活性を提供する相乗比で混合する工程を有し、

前記リンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1または6：1：3：1の重量比で前記組成物中に存在する方法。

**【請求項 2 9】**

請求項2 8に記載の方法において、

前記リンゴ抽出物は、マルス・プミラ(*Malus pumila*)の皮および果実の抽出物を有し、

前記ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)の種子の抽出物を有し、

前記緑茶抽出物は、カメリア・シンensis(*Camellia sinensis*)の葉の抽出物を有し、

前記オリーブ抽出物はオレア・エウロパエア(*Olea europaea*)の葉を有する、方法。

**【請求項 3 0】**

40

50

請求項 2 8 に記載の方法であって、さらに、前記対象に少なくとも 1 つの二次治療剤を投与する工程を有する方法。

**【請求項 3 1】**

請求項 3 0 に記載の方法において、前記少なくとも 1 つの二次治療剤は、前記治療的に有効な組み合わせのリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブの抽出物と共に前記対象に共投与される方法。

**【請求項 3 2】**

請求項 3 0 に記載の方法において、前記少なくとも 1 つの二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、口クロ (10c10)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、C o Q 10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する方法。

**【請求項 3 3】**

請求項 2 8 に記載の方法において、前記抗酸化活性は、ストレス関連性病態および代謝障害を調節し、前記ストレス関連性病態および代謝障害は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、高コレステロールレベル、酸化 LDL コレステロール、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚障害、シワ、皮膚のシミ、皮膚のたるみ、DNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌およびこれらの組み合わせから成る群から選択される 1 つのメンバーを有する方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

**優先権主張**

本出願は、2015年3月16日付で出願された米国仮特許出願第 6 2 / 1 3 3 , 9 4 5 号に対する利益を主張し、当該出願はこの参照により本明細書に組み込まれる。

**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

酸化ストレスは、多くのインビオ代謝経路に影響を及ぼし、酸素および窒素の反応種の伝播によって刺激されるプロテインキナーゼ活性の組織特異的調節に関連する障害を含む多くの病態生理学的状態と関係があるとされる。酸化ストレス関連の病態および代謝障害としては、いくつか例を挙げると、メタボリックシンドローム、I 型および II 型糖尿病、肥満、酸化 LDL コレステロールの増加を伴う高コレステロールレベル、アテローム性動脈硬化症、動脈性高血圧症およびさまざまな形態の炎症を含むことができる。

**【0 0 0 3】**

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになると思われ、添付の図面と併せて、本発明の特徴を一緒に図示する。これらの図面は、単に例示的な実施形態を示しているだけであり、したがって、範囲を限定するものと考えるべきでないことは理解されよう。

この出願の発明に関する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

**(先行技術文献)**

**(特許文献)**

(特許文献 1) 米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 1 5 7 8 3 号明細書

(特許文献 2) 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 2 3 2 0 7 号明細書

(特許文献 3) 国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 8 5 2 0 号

10

20

30

40

50

(特許文献4)	米国特許出願公開第2015/0056255号明細書
(特許文献5)	米国特許出願公開第2009/0136469号明細書
(特許文献6)	国際公開第2012/129683号
(特許文献7)	米国特許出願公開第2006/0088643号明細書
(特許文献8)	米国特許出願公開第2004/0023894号明細書
(特許文献9)	米国特許出願公開第2005/048143号明細書

**【図面の簡単な説明】****【0004】**

【図1】図1は、細胞内の一酸化窒素、スーパーオキシド、ペルオキシナイトライトおよび二酸化窒素の相互作用を模式的に示す。

10

【図2】図2は、血管内皮のアテローム性動脈硬化プラーク内での初期病変発生中のマクロファージ(M)によって果たされる役割を模式的に示す。

【図3】図3は、スーパーオキシド、ペルオキシナイトライトおよび特異的キナーゼシグナル伝達カスケードの役割を図示する、糖尿病における心血管機能不全の機序を模式的に示す。

**【発明を実施するための形態】****【0005】**

本発明の実施形態を開示し、かつ説明する前に、本明細書に開示された特定の構造、プロセスステップまたは材料に対する限定は意図されておらず、関連技術分野の当業者によって認識されるようなそれらの等価物も含むことを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の例を記載するためのみに使用され、限定することを意図するものではないことも理解されるべきである。異なる図面における同じ参照符号は、同じ要素を表す。フローチャートおよびプロセスで提供される数字は、ステップおよび動作の図示における明確さのために提供され、必ずしも特定の順序または並びを示すものではない。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。

20

**【0006】**

本明細書中で使用される場合、単数形「a」、「a n」および「t h e」は、内容が明らかに他のことを指示しない限り、特に複数の指示対象でもある。例えば、「1種の(a n)賦形剤」は、1若しくはそれ以上の賦形剤を指す。

30

**【0007】**

さらに、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、「または」という単語は、「および/または」の「包括的な」意味で使用され、「どちらかの/または」の「排他的な」意味では使用しない。

**【0008】**

本明細書で使用される「約」という用語は、ある程度の偏差を指す。それは、ほぼ、大まかな、概ね、またはおよそのことを意味する。「約」という用語が数値範囲と併せて使用される場合、示された数値の上および下の境界を拡張することによってその範囲を変更する。「約」という用語に関連して使用される数値についての本明細書における支持は、正確な数値自体についても、「約」が使用されなかったかのように提供されることが理解されよう。

40

**【0009】**

濃度、量、および他の数値データは、本明細書では範囲形式で表現または提示することもあり得る。このような範囲形式は、単に便宜上および簡潔のために使用されているので、したがって範囲の限界または端点として明確に列挙された数値だけでなく、すべての個々の数値および/またはその範囲内に包含される部分範囲を、各数値(分数を含む)および部分範囲が明示的に列挙されているかのように包含されると柔軟に解釈されるべきであることを理解されたい。例示として、「約1～約5」の数値範囲は、約1～約5の明示的

50

に列挙された値だけでなく、示された範囲内の個々の値および部分範囲も含むと解釈されるべきである。したがって、この数値範囲には、2、2.6、3、3.8および4などの個々の値ならびに1~3、2~4、および3~5などの部分範囲、ならびに1、2、3、4および5が個々に含まれる。

#### 【0010】

本明細書に含まれるかまたは列挙された製剤または組成成分は、特に断りのない限り重量%であるとみなされるべきである。さらに、比の形態で提示される成分の量は、重量%（例えば、w/w%）比であるとみなされる。このように、1:1:1:1の比で4種の成分を含有する組成物は、各成分が25重量%の量で存在することを示す。したがって、いくつかの態様において、組成物または製剤中の成分の量は、重量%として、数値的比率から導き出すことができる。10

#### 【0011】

本明細書中で使用される場合、「有する（comprises）」、「有する（comprising）」、「含有する（containing）」および「有する（having）」などを意味することができ、米国特許法において付与された意味を有することができ、「含む（includes）」、「含む（including）」などは、制約のない用語として一般的に解釈される。「から成る（consisting of）」または「から成る（consists of）」という用語は、閉鎖的な用語であり、このような用語と併せて具体的に記載された構成要素、構造、ステップなどのみを含み、米国特許法に従つたものとする。「から本質的に成る（consisting essentially of）」または「から本質的に成る（consists essentially of）」は、米国特許法により一般的に付与された意味を有する。特に、このような用語は、関連して使用される品目の基本的かつ新規な特性または機能に重大な影響を与えない追加の品目、材料、構成要素、ステップまたは要素の包含を許すことを除いて、一般的に閉鎖的な用語である。例えば、組成物中に存在するが、組成物の性質または特性に影響を与えない微量元素は、このような用語に続く品目のリストに明示的に記載されていなくとも、「から本質的に成る」という言葉の下に存在する場合には許容され得る。「有する（comprising）」または「含む（including）」のような本明細書において制約のない用語を使用する場合、明確に述べられているかのように、「から本質的に成る」という言葉および「から成る」という言葉に直接的な支持を与えるべきであり、逆もまた同様であることが理解されよう。20

#### 【0012】

本明細書中で使用される場合、材料の分量もしくは量、またはその特定の特性に関して使用される場合、「実質的な」または「実質的に」は、その材料または特性により提供されることが意図された効果を提供するのに十分な量を指す。許容され得る偏差の正確な程度は、場合により、具体的な状況に依存する場合がある。同様に、「実質的に含まない」などは、組成物中の同定された要素または作用物質の欠如を指す。特に、「実質的に含まない」ことが同定された要素は、組成物に完全に存在しないか、または組成物に測定可能な効果を有さないほど十分に少ない量でのみ含まれるかのいずれかである。30

#### 【0013】

本明細書中で使用される場合、「活性剤」、「活性剤」などは、対象に相当量、例えば有効量または治療有効量を投与した場合、対象に対する測定可能な生理学的效果を有する分子、化合物、混合物、または成分を指す。「活性画分（active fraction）」、「活性成分（active component）」および「活性構成要素（active constituent）」などの同様の用語は、互換的に使用することができる。「活性剤」の活性が、この薬剤が投与された対象において有益な治療効果を発揮するか、さもなければ結果として生じる場合、この「活性剤」は「治療剤」と呼ぶことができる。40

#### 【0014】

「ベルガモット」とは、ベルガモットオレンジ（Citrus bergamia R

50

isso) を指す。この柑橘類は、南イタリアのカラブリア地域で豊富に生息し、数世紀にわたり心血管疾患を処置するためにカラブリアの民間療法で使用されている。ベルガモットは、天然に存在するフラボノイド配糖体のブルチエリジンおよびメリチジンの2種の3-ヒドロキシメチルグルタルリル(HMG)誘導体を有する。これらの配糖体は、それぞれグルコシル化されたヘスペレチンおよびナリンゲニンのHMG誘導体であり、スタチン類として知られている市販のHMG-CoA還元酵素阻害剤と構造的に類似している。本明細書中で使用される場合、ベルガモットは、果実および/または抽出物を指すために互換的に使用することができる。

#### 【0015】

本明細書中で使用される場合、「濃縮物」は、濃縮プロセス中にどのような溶媒の使用も含まない成分から誘導された乾燥粉末を指す。10

#### 【0016】

「投薬単位」という用語は、一単位、すなわち対象または患者に投与することができ、かつ容易に処理および包装することができ、活性成分自体または活性成分と固体もしくは液体の医薬用ビヒクル材料との混合物のいずれかを有する物理的および化学的に安定なままの単位用量であり得る、単回用量を意味すると理解されたい。投薬量は、経口、経鼻、経腸、非経口、経皮、経粘膜用などであり得る。

#### 【0017】

「抽出物」という用語は、例えば、エタノール、水、蒸気、過熱水、メタノール、ヘキサン、クロロホルム液、液体CO<sub>2</sub>、液体N<sub>2</sub>、プロパン、超臨界CO<sub>2</sub>またはこれらの任意の組み合わせの溶媒を使用して調製される物質を指す。本明細書中で使用される場合、抽出物は、液体形態の抽出物を指すことができ、または液体形態のさらなる加工から得られる生成物、例えば乾燥粉末または他の固体形態を指すことができる。抽出物は、これに限定されるものではないが、固体、液体、粒状、細断、蒸留等を含む多くの形態を取ることができ、いくつもの手順またはプロトコル、例えば、細断、粉碎、微粉化、煮沸、蒸気処理、浸け置き、浸漬、注入、気体の適用などにより実施することができ、任意の適切な試薬、例えば、水、アルコール、蒸気、または他の有機材料などを用いることができる。抽出物は、典型的には所与の純度百分率を有し、比較的高純度であり得る。いくつかの実施形態において、抽出物は、供給源の特定の部分から作られた植物抽出物、例えば、植物の皮、茎の髓、葉、花、果実などであってもよく、または供給源全体から作製されてもよい。いくつかの態様において、抽出物は、1若しくはそれ以上の活性画分または活性剤を含み得る。いくつかの抽出物では、マルトデキストリンを担体として添加することができる。いくつかの態様において、抽出物の純度は、抽出プロセスまたはプロトコルによって制御され得るか、または抽出プロセスまたはプロトコルに応じることができる。2030

#### 【0018】

本明細書中で使用される場合、「製剤」および「組成物」は互換的に使用することができ、少なくとも2種の成分の組み合わせを指す。いくつかの実施形態において、少なくとも1種の成分は活性剤であるか、または対象に投与した場合、生理学的活性を発揮する特性を有する他のものであり得る。

#### 【0019】

本明細書中で使用される場合、「濃度、分泌または生合成の増加または減少」は、参照化合物の量、濃度、分泌の速度または生合成の量のかなりの増加または減少(例えば、少なくとも3%)を意味する。40

#### 【0020】

本明細書中で使用される場合、「線形阻害効果」または「用量応答」は、用量応答曲線にわたって阻害物質のすべての濃度から生じる分泌または生合成の線形減少を指す。例えば、低濃度での阻害に続く高濃度での阻害の失敗または分泌の増加は、線形阻害効果の欠如を表す。

#### 【0021】

本明細書中で使用される場合、「リーキーガット症候群(Leaky Gut Syndrome)50

drome : LGS)」は、炎症性変性および／または萎縮性粘膜損傷に関連する内腔マクロ分子、抗原および毒素に対する腸粘膜の透過性の増加である。LGSは、体内のすべての器官系に影響を及ぼす、一見無関係ないくつもの症状を引き起こす可能性がある。LGSはまた、多数の異なる病気と関連して、原因となる役割を果たしている。これらの多くは自己免疫疾患であり、これは免疫系が自身の身体の細胞を攻撃することを意味する。LGSは、食品粒子に対する免疫反応を増加させ、感作食品と化学的に類似している体の組織を免疫形が攻撃することを意味する交差反応性が起こる可能性があるため、これらの型の病気ににおいて役割を果たす。リーキーガット症候群が役割を有し得る多数の疾患のサンプリングとしては、関節リウマチ、変形性関節症、喘息、多発性硬化症、血管炎、クローン病、大腸炎、アジソン病、狼瘍、甲状腺炎、慢性疲労症候群および線維筋痛症が含まれる。

10

#### 【0022】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容され得る」は、一般に、活性剤または成分に関連して対象への投与に適切な材料を指す。例えば、「医薬として許容され得る担体」は、活性剤と適切に組み合わせて、対象への投与に適切な組成物または製剤を提供することができる任意の物質または材料であり得る。対象に投与するための製剤または組成物に使用される、またはそれらの調製に使用される賦形剤、希釈剤、および他の成分は、このような用語と共に使用することができる。

#### 【0023】

本明細書中で使用される場合、「一次治療剤」という用語は、組成物中で相乗効果を提供する抽出物の合計配合量よりも多い量で組成物中に存在する治療剤を呼ぶ。

20

#### 【0024】

「予防する」という用語およびその变形は、特定の望ましくない生理学的状態に対する予防を指す。予防は部分的であっても、または完全であってもよい。部分的な予防は、生理学的状態の発症の遅延をもたらしてもよい。当業者は、生理学的状態の発症を遅延させることの望ましさを認識し、これらの状態の発症を遅らせるために特定の生理学的状態のリスクがある対象に本発明の組成物を投与することを理解すると思われる。例えば、当業者は、肥満の対象が冠動脈疾患のリスクが高いことを認識するであろう。したがって、当業者は組成物を投与して、肥満対象のインスリン感受性を増加させることができ、それによって真性糖尿病または異常脂質血症の発症を完全に予防または遅延させることができる。

30

#### 【0025】

本明細書で使用する場合、「酸化ストレス」とは、活性酸素種(ROS)の発現と、反応中間体を容易に解毒する生物学的システムの能力との間の不均衡を指す。ROSはフリーラジカルの形成をもたらす。フリーラジカル(例えば、ヒドロキシル、硝酸、スーパーオキシド)または非ラジカル(例えば、過酸化水素、脂質過酸化物)は、細胞または組織への結果的損傷を伴う損傷(酸化的損傷と呼ばれる)特異的分子をもたらす。細胞の正常なレドックス状態の搅乱は、タンパク質、脂質およびDNAを含む細胞のすべての成分に損傷を与える過酸化物およびフリーラジカルの生成を介して毒性作用を引き起こす可能性がある。短期間の酸化ストレスは有益であり得るが、経時的な酸化ストレスは、多くの状態および疾患の病因に関与し得る。ROS発生の増加は、真菌またはウイルス感染、炎症、老化、U.V.放射、汚染、過度のアルコール消費、喫煙などの結果として生じる。内因性(例えば、カタラーゼ、グルタチオン、スーパーオキシドジスマターゼ)または外因性(例えば、ビタミンA、C、E、バイオフラボノイド、カロテノイド)の抗酸化物質よって、ROSの除去または中和が達成される。

40

#### 【0026】

本明細書中で使用される場合、「酸化ストレス関連の病態」は、細胞酸化状態を増加させ、疾患状態に先行する酸化ストレス応答を生じさせる任意の状態を定義する。これは、細胞性抗酸化防御(抗酸化物質、抗酸化酵素)と比較して、活性酸素または活性窒素種(それぞれ、ROSおよびRNS)(スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカル)

50

ル、ペルオキシナイトライト、一重項酸素)の産生が増加することによりもたらされる。酸化ストレス反応は必ずしも疾患をもたらすわけではないが、多くの疾患の機序における重要な要素である。このような疾患の非限定的な例には、メタボリックシンドローム、肥満、アテローム性動脈硬化症、動脈性高血圧、糖尿病(1、2、3型)、運動能力の低下、早漏、うっ血性心不全、心停止および心筋梗塞を含む心血管疾患、運動機能障害、白内障、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、脆弱X症候群、膵臓炎、変形性関節症、関節リウマチを含むさまざまな形態の炎症、炎症性腸疾患、大腸炎、リーキーガット症候群、腎疾患および血液透析、ショック、外傷、虚血、パーキンソン病、薬物反応、クローン病、アジソン病、狼瘍、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、前立腺癌および乳癌を含む多くの癌、癌治療法の増強、遅い創傷治癒、シワ、および早すぎる老化兆候などの皮膚に関連する疾患が含まれる。

#### 【0027】

本明細書中で使用される場合、「二次治療剤」という用語は、組成物中で相乗効果を提供する抽出物の合計配合量よりも少ない量で組成物中に存在する治療剤を呼ぶ。

#### 【0028】

「対象(subject)」、「対象(subjects)」または「それを必要とする対象」という用語は、ヒトならびに非ヒト対象、特に飼育動物および家畜を含む。本発明の化合物が投与される対象は、必ずしも特定の外傷性状態に苦しんでいないことは理解されよう。実際、本発明の化合物は、症状のいずれかの発症の前に、予防的に投与することができる。「治療的」、「治療的に」などの用語は、治療的、緩和的および予防的使用を包含するように使用される。

#### 【0029】

本明細書で使用される場合、「溶媒」という用語は、植物生成物から固体材料を抽出するのに必要な特性を有するガス状、水性または有機性の液体を指す。溶媒の例には、これに限定されるものではないが、水、蒸気、過熱水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、液体CO<sub>2</sub>、液体N<sub>2</sub>、プロパン、またはこのような物質の任意の組み合わせを含む。

#### 【0030】

本明細書中で使用される場合、「相乗的」とは、作用機序に対する個々の成分の相加効果を超えることを意味する。例えば、F1が応答Xを生じ、F2が応答Yを生ずる場合、F1 + F2の組み合わせはX + Yより大きい応答を生ずる。場合により、F2は応答を生せず、Yの値はゼロに等しくなる。

#### 【0031】

活性成分の「有効量」、「治療有効量」または「治療有効率」という語句は、成分が送達されている疾患または状態の治療において治療結果を達成するための、非毒性であるが十分な活性成分の量または送達率を指す。さまざまな生物学的因子が物質の能力に影響を与え、その意図された作業を行うことが可能であることが理解されよう。したがって、「有効量」、「治療有効量」または「治療有効率」は、場合によっては、このような生物学的因子に依存する場合もある。さらに、治療効果の達成は、医師または他の有資格の医療関係者が当該技術分野で公知の評価を用いて測定することができるが、処置に対する個々の変化および応答が、治療効果の達成を主観的に決定させ得ることが認識される。治療有効量または送達率の決定は、医薬科学および医学分野の当業者の十分な範囲内である。

#### 【0032】

本明細書において使用され、当技術分野で周知なように、用語「処置する」、「処置する」または「処置」は、処置される対象において、これに限定されるものではないが、臨床結果を含む有益若しくは所望の結果を得るためのアプローチを意味する。有益または所望の結果には、これに限定されるものではないが、状態の1若しくはそれ以上の兆候または症状の緩和または改善、疾患の程度の縮減、疾患または状態の状況の安定化(すなわち、悪化させない)、疾患進行の遅延または減速、疾病状態の改善または緩和、疾患の再発

10

20

30

40

50

の減少、ならびに検出可能か検出不能かに関わらず（部分的または全体的かに関わらず）寛解を含む。例えば、生理学的状態が耐糖能に乏しい場合、「処置」は、処置された対象の耐糖能を改善することを指す。別の例として、生理学的状態が肥満である場合、「処置」という用語は、対象の体脂肪量を減少させること、体重を改善すること、または体脂肪率を改善することを指す。糖尿病の処置とは、血糖コントロールの改善を意味する。炎症性疾患の処置は、体内の全身または局所のいずれかで炎症反応を低下させることを意味する。「処置する」、「処置する」および「処置」はまた、処置を受けていない場合に予想される生存と比較して生存を延長することを意味し、予防的であってもよい。このような予防的処置は、疾患または状態の防止または予防とも呼ぶことができる。予防は部分的であっても、または完全であってもよい。部分的な予防は、生理学的状態の発症の遅延をもたらしてもよい。当業者であれば、処置は、必ずしも常にではないが、寛解または治癒を含み得ることを認識されよう。

#### 【0033】

本明細書中で使用される場合、「化合物」は、その化学構造、化学名または一般名のいずれかによって同定することができる。化学構造、化学名または一般名が矛盾する場合、化学構造が化合物の同一性を決定づける。本明細書に記載の化合物は、1若しくはそれ以上のキラル中心および/または二重結合を含有することができ、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。したがって、本明細書に示される化学構造は、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、またはジアステレオマー的に純粋な）および鏡像異性体と立体異性体との混合物を含む、例示または同定された化合物のすべての可能な鏡像異性体および立体異性体を包含する。エナンチオマーと立体異性体との混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術を用いて、それらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。化合物はまた、エノール型、ケト型およびこれらの混合物を含むいくつかの互変異性型で存在し得る。したがって、化学構造は、例示または同定された化合物のすべての可能な互変異性型を包含する。記載された化合物はまた、1若しくはそれ以上の原子が、自然界で通常見出される原子質量と異なる原子質量を有する同位体標識化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、これに限定されるものではないが、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>Oなどが含まれる。化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態およびN-オキシドを含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、化合物は、水和、溶媒和またはN-オキシドであり得る。特定の化合物は、多結晶または非晶質形態で存在し得る。同族体、類似体、加水分解生成物、代謝産物、および化合物の前駆体またはプロドラッグもまた企図される。概して、すべての物理的形態は、本明細書で企図される使用に関して同等であり、本開示の範囲内にあることが意図される。

#### 【0034】

「より有効に」、「より大きい」、「改善された」、「増強された」などのような比較用語を使用して、比較される事柄より明らかによりよい、またはより肯定的な成果を有する製剤またはプロセスにより達成される結果、またはこれらに存在する特性を述べることができる。場合によっては、比較は先行技術に対して為される。

#### 【0035】

以下、本発明の特定の実施形態を詳細に参照する。本発明は、これらの特定の実施形態と併せて記載されるが、本発明をこのような特定の実施形態に限定することを意図するものではないことは理解すべきである。それどころか、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神および範囲内に含まれる代替物、変換物、および等価物を包含することが意図される。以下の説明において、本発明の完全な理解を提供するために、多数の具体的な詳細を説明する。本発明は、これらの具体的な詳細の一部または全部を用いずに実施することができる。他の場合には、本発明を必要に不明瞭にしないために、周知のプロセス操作について詳細には説明していない。

#### 【0036】

10

20

30

40

50

すべての形態の生物は、細胞内の還元性環境を維持する。この還元性環境は、代謝エネルギーの一定の入力によって還元状態を維持する酵素によって維持される。この正常なレドックス状態の搅乱は、タンパク質、脂質、およびDNAを含む細胞のすべての成分に損傷を与える過酸化物およびフリーラジカルの産生を介して毒性作用を引き起こす可能性がある。

#### 【0037】

ヒトにおいて、酸化ストレスは多くの疾患の病因に関与している。例えば、酸化ストレスは、メタボリックシンドローム、肥満、アテローム性動脈硬化症、動脈性高血圧、糖尿病（I、II、およびIII型）、運動能力の低下、早漏、うっ血性心不全、心停止および心筋梗塞を含む心血管疾患、運動機能障害、白内障、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、脆弱X症候群、脾臓炎、変形性関節症、関節リウマチを含むさまざまな形態の炎症、炎症性腸疾患、大腸炎、リークリガット症候群、腎疾患、および血液透析、ショック、外傷、虚血、パーキンソン病、薬物反応、クローン病、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、前立腺癌および乳癌を含む多くの癌、癌化学療法の増強、皮膚に関する疾患、例えば、遅い創傷治癒、シワ、および早すぎる老化兆候などと関係があるとされる。10

#### 【0038】

活性酸素種（ROS）、活性窒素種（RNS）、他のフリーラジカル、および酸化体源（すなわち、合わせて $O_2^-$ 、 $1O_2$ 、 $HO^-$ 、 $NO^-$ 、 $ONOO^-$ 、 $HOC_1$ 、 $RO(O^-)$ 、 $O(O^-)$ ）は、体の細胞に重度の損傷を引き起こす可能性がある。例えば、この損傷は、DNA、タンパク質、および他の巨大分子に及ぶ可能性があり、多種多様な炎症に基づく疾患の基礎を形成する。20

#### 【0039】

実験的証拠によると、人体に酸化的損傷を引き起こす6種の主要な活性酸素種が存在することが、直接的または間接的に示唆されている。これらの種には、スーパーオキシドアニオン（ $O^-$ ）、過酸化水素（ $H_2O_2$ ）、ペルオキシルラジカル（ $ROO^-$ ）、ヒドロキシルラジカル（ $HO^-$ ）、一重項酸素（ $1O_2$ ）、およびペルオキシナイトライト（ $ONOO^-$ ）が含まれる。この損傷に対抗するために、抗酸化物質が酸化を抑制し、フリーラジカルの形成を防止する。生物学的系内には、少なくとも4つの一般的な抗酸化物質源がある：（1）酵素（すなわち、スーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、およびカタラーゼ）；（2）大分子（すなわち、アルブミン、セルロプラスミン、フェリチン、他のタンパク質）；（3）小分子（アスコルビン酸、グルタチオン、尿酸、トコフェロール、カロテノイド、（ポリ）フェノール）；および（4）いくつかのホルモン（エストロゲン、アンジオテンシン、メラトニンなど）。30

#### 【0040】

酸化体および抗酸化物質は、異なる化学的および物理的特性を有し得る。個々の抗酸化物質は、単一の系内で複数の機序によって、または異なる単一の機序によって作用でき、異なるラジカルまたは酸化体源に異なる様式で応答することができる。例えば、カロテノイドは、フェノール類および他の抗酸化物質に比べて特に良好なペルオキシルラジカルの抑制物質ではないが、カロテノイドは、ほとんどの他のフェノール類および抗酸化物質が比較的効果がない一重項酸素を抑制する際には例外的である。一重項酸素はラジカルではなく、ラジカル機序を介しては反応しないが、主に二重結合の付加によって反応し、ラジカル連鎖反応を開始するアルコキシリラジカルに還元することができるエンドペルオキシドを形成する。複数の反応特性および機序ならびに異なる相の局在化が通常関与するため、混合型または複合システムにおけるすべてのラジカル源またはすべての抗酸化物質を单一のアッセイで正確に反映することはできない。40

#### 【0041】

生存細胞は、ROS/RNSを無害な種に変換する酵素的抗酸化物質で構成される生物学的防御系を有する。例えば、 $H_2O_2$ は、カタラーゼによって水と酸素に変換され得る。別の例では、 $O^-$ はスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）によって酸素と過酸化水50

素に変換されるか、または一酸化窒素 ( $\text{NO}^-$ ) と反応してペルオキシナイトライトを形成する。一酸化窒素とスーパーオキシドとの両方が存在すると、これらは二酸化窒素と反応して、 $\text{N}_2\text{O}_3$  とペルオキシ硝酸塩とを形成することもできる(図1参照)。ペルオキシ硝酸塩は分解して亜硝酸塩と酸素を生成するが、 $\text{N}_2\text{O}_3$  はチオールと反応してニトロソチオールを生成するか、または水酸化物アニオンと反応して亜硝酸塩を生成する。ペルオキシ硝酸塩はまた、ペルオキシナイトライトと拡散制限された速度で反応し、2分子の二酸化窒素と1分子の亜硝酸塩とを生成する。これは、ペルオキシナイトライトのボーラス添加が中性pHで添加され、発生する可能性のある反応の数を実質的に増加させる場合に、より多くの二酸化窒素を生成するサイクルを作り出す。これらの同じ反応は、特に、一酸化窒素がスーパーオキシドよりも速く生成される場合、インビボでも生じる。

10

## 【0042】

ペルオキシナイトライトはまた、肺胞マクロファージによって天然に生成され得る(図2参照)。肺胞マクロファージが刺激されてスーパーオキシドおよび一酸化窒素の両方を生成する場合、生成される一酸化窒素およびスーパーオキシドの量および消費される酸素の量によって証明されるように、ペルオキシナイトライトが定量的に生成される。高濃度のスーパーオキシドジスマターゼ(SOD)の細胞外添加は、形成されたペルオキシナイトライトの量を有意に減少させず、代わりにチロシンニトロ化の触媒として働く。これは、膜表面で生成されたスーパーオキシドおよび膜を通って拡散する一酸化窒素が膜界面で非常に迅速に反応し、バルク相のSODが競合し得ないことを示唆している。

20

## 【0043】

一酸化窒素( $\text{NO}$ )およびペルオキシナイトライトは、心血管の病態生理学において重要な役割を果たす。 $\text{NO}$ は、血管拡張、血小板凝集の阻害、抗炎症、抗リモデリング、および抗アポトーシス効果を含む、心血管系におけるさまざまな生理学的/有益な効果を媒介する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)-cGMPシグナル伝達経路を活性化することができる。酸化ストレスおよび炎症(心筋梗塞、虚血性心疾患、心筋炎、心筋症、高血圧など)の増加に伴う病態では、 $\text{NO}$ とスーパーオキシド( $\text{O}_2^-$ )とが反応してペルオキシナイトライト( $\text{ONO}^-$ )を形成し、これは、脂質過酸化による細胞損傷、酸化およびニトロ化による酵素および他のタンパク質の不活性化、ならびに特にストレスシグナル伝達、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)などの活性化を誘導する。

30

## 【0044】

ペルオキシナイトライトはまた、ミトコンドリアからのシトクロムcなどのプロアポトーシス因子およびアポトーシス誘導因子(AIF)の放出を誘発し、これらは、カスパーゼ依存性および非依存性のアポトーシス死経路を媒介する。さらに、ペルオキシナイトライトは、他の酸化体と協調して、DNAにおいて鎖切断(stands breaks)を引き起こし、核酵素であるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ-1(PARP-1)を活性化する。DNAの軽度の損傷は、DNA修復機構を活性化する。対照的に、さまざまな形態の心筋再灌流傷害および心不全のように、ひとたび過度の酸化的およびニトロソ化的ストレス誘導DNA損傷が起こると、過剰活性化されたPARPが、ADP-リボース単位をニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)から核タンパク質へ移送することによってエネルギー消費サイクルを開始し、細胞内NAD<sup>+</sup>およびATPプールの急速な枯渇をもたらし、解糖およびミトコンドリア呼吸の速度を遅延させ、最終的には細胞機能不全および死をもたらす。ポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ(PARG)は、ポリ(ADP-リボース)(PAR)ポリマーを分解し、遊離PARポリマーおよびADP-リボースを生成する。過剰に活性化されたPARPはまた、炎症および関連する酸化ストレスの増加をもたらすさまざまな炎症性遺伝子の発現を促進し、心血管機能不全および心臓の進行を促進する。

40

## 【0045】

ペルオキシナイトライトはまた、慢性炎症状態において炎症性シグナル伝達を増幅するように機能する。さらに、炎症は、炎症促進性サイトカインおよびケモカインのアレイの上方制御された生成に至る複数のシグナル伝達カスケードの活性化によって誘発される。

50

これらは、炎症細胞の活性化、ならびに大量のNOを産生する誘導性NO合成酵素( $i\text{NOS}$ )、およびスーパーオキシド( $\text{O}_2^-$ )産生酵素NADPHオキシダーゼ(NADPH $\text{HOx}$ )およびキサンチンオキシダーゼ(XO)を含む酵素の活性の刺激とするより複雑な炎症反応を開始する。NOと $\text{O}_2^-$ の同時産生は、ペルオキシナイトライト( $\text{ONO}^-$ )の生成をもたらし、これは次にタンパク質、グルタチオン(GSH)、ミトコンドリア、およびDNAを含む標的分子を損傷する。DNA損傷はアポトーシス細胞死を開始する可能性があり、また、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の活性化を不可避的に誘発し、ATP枯渋による細胞壊死を誘導する。 $\text{ONO}^-$ およびPARPは、さらに、炎症促進性シグナル伝達経路の上方制御に関与し、それによって炎症性細胞傷害の自己増幅サイクルを生じる。

10

#### 【0046】

スーパーオキシドおよびペルオキシナイトライトはまた、糖尿病における心血管機能不全を調整する(図3参照)。高血糖は、キサンチンおよびNAD(P)Hオキシダーゼ、シクロオキシゲナーゼ、非結合型酸化窒素シンターゼ(NOS)、グルコース自己酸化、ミトコンドリア呼吸鎖、ポリオール経路および終末糖化産物(AGE)の形成を含む複数経路の活性化を介した、スーパーオキシドアニオン( $\text{O}_2^-$ )産生の増加を誘導する。スーパーオキシドは、AGE、プロテインキナーゼC(PKC)、ポリオール(ソルビトール)、ヘキソサミンならびに炎症性サイトカイン、アンギオテンシンII(Ang II)、エンドテリン-1(ET-1)、およびNAD(P)Hオキシダーゼの発現増加につながるストレスシグナル伝達経路を活性化し、これにより、次に複数の機序を介してより多くのスーパーオキシドを生成する。高血糖誘導性のスーパーオキシド生成の増加はまた、NF-Bの活性化による一酸化窒素シンターゼ(NOS)の発現の増加を促進し、これにより一酸化窒素(NO)の生成が増加され得る。スーパーオキシドアニオンはNOを抑制することができ、それにより強力な内皮由来血管拡張剤系の有効性が低下する。スーパーオキシドはまた、スーパーオキシドジスマスター( SOD )によって過酸化水素( $\text{H}_2\text{O}_2$ )に変換され、NOと相互作用して反応性酸化体ペルオキシナイトライト( $\text{ONO}^-$ )を形成することができ、これは、脂質過酸化による細胞損傷、酸化およびニトロ化による酵素および他のタンパク質の不活性化、ならびに特にマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化などを誘導する。

20

#### 【0047】

30

ペルオキシナイトライトはまた、ミトコンドリアに作用し(膜電位( )を低下させる)、シトクロムc(Cyt c)およびアポトーシス誘導因子(AIF)などのプロアポトーシス因子の放出を誘発する。これらの因子は、カスパーゼ依存性およびカスパーゼ非依存性のアポトーシス死経路を媒介する。

#### 【0048】

40

ペルオキシナイトライトは、他の酸化体(例えば $\text{H}_2\text{O}_2$ )と協調して、DNAにおいて鎖切断を引き起こし、核酵素であるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ-1(PARP-1)を活性化することができる。DNAに対する軽度の損傷はDNA修復機構を活性化する。ひとたび過度の酸化的およびニトロソ化的ストレス誘導DNA損傷が起こると、過剰活性化されたPARP-1が、ADP-リボース単位(小型の赤色球体)をNAD<sup>+</sup>から核タンパク質へ移送することによってエネルギー消費サイクルを開始し、細胞内NAD<sup>+</sup>およびATPプールの急速な枯渋をもたらし、解糖およびミトコンドリア呼吸の速度を遅延させ、最終的には細胞機能不全および死をもたらす。ポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ(PARG)は、ポリ(ADP-リボース)(PAR)ポリマーを分解し、遊離PARポリマーおよびADP-リボースを生成し、これによりミトコンドリアにシグナル伝達し、AIFの放出を誘導することができる。PARP-1の活性化はまた、細胞グリセロアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)活性の阻害をもたらし、次にPKC、AGEおよびヘキソサミン経路の活性化を促進し、スーパーオキシド生成の増加をもたらす。PARP-1はまた、糖尿病性心血管合併症の進行を促進し得るさまざまな炎症メディエーターの発現を調節する。

50

## 【0049】

ペルオキシナイトライトの反応生成物が検出され、その形成またはその分解の薬理学的阻害が有益であることが示されているさらなる状態には、血管疾患、虚血・再灌流傷害、循環ショック、疼痛および神経変性が含まれる。

## 【0050】

$\text{ROO}^-$ 、 $\text{HO}^-$ 、 $\text{O}_2^-$ および $\text{ONO}^-$ を捕捉する酵素作用は現在のところ知られていない。したがって、防御の負担は、ビタミンCおよびEなどのさまざまな非酵素的抗酸化物質、ならびに酸化体およびフリーラジカルを捕捉する特性を有する多くの植物化学物質に依存する。食品試料の酸化体捕捉能を総合的に評価するために、これらのROS(すなわち、ORAC(酸素ラジカル吸収能(Oxygen Radical Absorbance Capacity))アッセイ)を含むようにアッセイを設計しなければならない。10

## 【0051】

細胞レベルでは、シグナル伝達とは、シグナルまたはシグナル伝達部分が細胞の外側から細胞内部に移動することを指す。シグナルは、その標的受容体に到達すると、多くの細胞事象に必要なリガンド・受容体相互作用を開始することができ、そのいくつかは後続のシグナルとしてさらに作用し得る。このような相互作用は、一連のカスケードとしてだけでなく、恒常性プロセスの微調整された制御を提供することができる複雑な相互作用ネットワークまたはシグナル事象のウェブとしても機能する。しかし、このネットワークは調節不能になり、それによって細胞活性の変化および応答細胞内で発現される遺伝子のプログラムの変化が生じる可能性がある。20

## 【0052】

シグナル伝達受容体は、概して3つのクラスに分類される。受容体の第1のクラスは、原形質膜を貫通し、いくつかの内因性酵素活性を有する受容体である。内因性酵素活性を有する代表的な受容体には、チロシンキナーゼ(例えば、PDGF、インスリン、EGFおよびFGF受容体)、チロシンホスファターゼ(例えば、T細胞およびマクロファージのCD45[クラスター決定因子-45]タンパク質)、グアニル酸シクラーゼ(例えば、ナトリウム利尿ペプチド受容体)ならびにセリン/スレオニンキナーゼ(例えば、アクチビンおよびTGF-受容体)が含まれる。内因性チロシンキナーゼ活性を有する受容体は、自己リン酸化および他の基質のリン酸化が可能である。30

## 【0053】

第2のクラスの受容体は、細胞内でGTP結合および加水分解タンパク質(Gタンパク質と呼ばれる)に結合している受容体である。Gタンパク質と相互作用するこのクラスの受容体は、7つの膜貫通ドメインを特徴とする構造を有する。これらの受容体は、セルベンチン受容体と呼ばれる。このクラスの例は、アドレナリン受容体、嗅覚受容体、および特定のホルモン受容体(例えば、グルカゴン、アンギオテンシン、バソプレシンおよびブラジキニン)である。

## 【0054】

受容体の第3のクラスは、細胞内で見出され、リガンド結合時にリガンド・受容体複合体が遺伝子転写に直接影響を及ぼす核に移動する受容体として説明することができる。40

## 【0055】

受容体チロシンキナーゼ(RTK)をコードするタンパク質は4つの主要ドメイン:a)膜貫通ドメイン、b)細胞外リガンド結合ドメイン、c)細胞内調節ドメイン、およびd)細胞内チロシンキナーゼドメイン、を含む。RTKsのアミノ酸配列は、cAMP依存性プロテインキナーゼのアミノ酸配列(ATPおよび基質結合領域内)とともに高度に保存されている。RTKタンパク質は、システインリッチドメイン、免疫グロブリン様ドメイン、カドヘリンドメイン、ロイシンリッチドメイン、クリングルドメイン、酸性ドメイン、フィブロネクチンII型リピート、ジスコイジンI様ドメインおよびEGF様ドメインを含むそれらの細胞外部分の構造的特徴に基づいてファミリーに分類される。これらのさまざまな細胞外ドメインの存在に基づいて、RTKsは少なくとも14の異なるフ50

アミリーに細分されている。

#### 【0056】

多くの受容体は、リン酸化時に内因性チロシンキナーゼ活性を有し、シグナル伝達カスケードの他のタンパク質と相互作用することができる。これらの他のタンパク質は、c-Src癌原遺伝子において最初に同定されたドメインと相同なアミノ酸配列のドメインを含有し、これらのドメインはSH2ドメインと呼ばれる。SH2ドメイン含有タンパク質とRTKsまたは受容体関連チロシンキナーゼとの相互作用は、SH2含有タンパク質のチロシンリン酸化を導く。結果として生じたリン酸化は、その活性に（正または負のいずれかで）変化を起こす。内因性酵素活性を有するいくつかのSH2含有タンパク質には、ホスホリバーゼC-（PLC-）、癌原遺伝子c-Ras関連GTPase活性化タンパク質（rasGAP）、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（PI-3K）、タンパク質チロシンホスファターゼ1C（PTP1C）、ならびにタンパク質チロシンキナーゼ（PTKs）のSrcファミリーのメンバーが含まれる。10

#### 【0057】

非受容体タンパク質チロシンキナーゼ（PTK）は、全般的に酵素活性自体に欠けている細胞受容体に結合している。タンパク質相互作用による受容体シグナル伝達の例は、インスリン受容体（IR）を含む。この受容体は、内因性チロシンキナーゼ活性を有するが、自己リン酸化の後で、SH2ドメインを含有する酵素的に活性なタンパク質（例えば、PI-3KまたはPLC-）と直接相互作用しない。代わりに、主要なIRの基質はIRS-1と呼ばれるタンパク質である。20

#### 【0058】

TGF-スーパーファミリーの受容体は、プロトタイプの受容体であるセリン／スレオニンキナーゼ（RSTK）に代表される。TGF-スーパーファミリーの多機能性タンパク質には、アクチビン、インヒビンおよび骨形成タンパク質（BMPs）が含まれる。これらのタンパク質は、細胞の増殖または分化を誘導および／または阻害し、さまざまな細胞型の移動および接着を調節することができる。TGF-の1つの主要な効果は、細胞周期を通した進行の調節である。さらに、TGF-に対する細胞の応答に関与する1つの核タンパク質はc-Mycであり、これは、Myc結合要素を有する遺伝子の発現に直接影響を与える。PKA、PKC、およびMAPキナーゼは、非受容体セリン／スレオニンキナーゼの3つの主要なクラスを代表する。30

#### 【0059】

キナーゼ活性と疾患状態間には関係があり得る。このような関係は、疾患自体の原因でもあり得、または疾患に関する症候および病態の発現および進行に密接に関連していることもあります。例えば、キナーゼ活性は、アルツハイマー病を含む認知障害、うつ血性心不全、肺高血圧症、心筋症、運動機能障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、変形性関節症、関節リウマチを含む炎症のさまざまな形態、I型およびII型糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、炎症性腸疾患、クローン病、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、および線維筋痛症などと関係があると考えられている。

#### 【0060】

自己免疫疾患は、身体が、自身の器官、組織および細胞を攻撃する自己抗体を産生する免疫系の機能障害（タンパク質リン酸化により媒介されるプロセス）により生じる。80以上の臨床的に異なる自己免疫疾患が同定され、米国では合わせて約2400万人の人々が苦しんでいる。自己免疫疾患は身体のあらゆる組織または器官に影響を及ぼす可能性がある。この多様性のために、自己免疫疾患は、自己免疫攻撃の部位に応じて、幅広い症状および臓器損傷を引き起こす可能性がある。処置法は多くの自己免疫疾患に対して存在するが、そのいずれも決定的な治癒法ではない。重症度を軽減するための処置には、多くの場合有害な副作用がある。40

#### 【0061】

ヒトにおける自己免疫疾患の病因および発症機序は、依然として十分に理解されていない

50

いが、開始段階、エフェクタ一段階および活性化段階の3段階で進行するとみなされる。開始段階において、樹状細胞は自己抗原を自己反応性T細胞に提示する。T細胞は、サイトカインを介して自己反応性B細胞を活性化し、自己抗体の産生をもたらし、これは次に関節において免疫複合体を形成する。エフェクタ一段階において、免疫複合体は、マクロファージおよび肥満細胞のFc受容体に結合し、サイトカインおよびケモカインの放出、炎症および疼痛をもたらす。最終段階である活性化段階において、サイトカインおよびケモカインが、滑膜線維芽細胞、破骨細胞およびプロテアーゼ、酸およびO<sub>2</sub><sup>-</sup>などのROSを放出する多形核好中球を活性化および動員し、不可逆的な軟骨および骨の破壊をもたらす。B細胞活性化により、抗原受容体誘発後に脾臓チロシンキナーゼ(Syk)およびホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)を介してシグナルが発信される。B細胞上の抗原受容体の関与の後、Sykは3種のチロシンにおいてリン酸化される。Sykは72kDaのタンパク質チロシンキナーゼであり、免疫認識受容体を複数の下流シグナル伝達経路に結合させる中心的な役割を果たす。この機能は、その触媒活性およびSH2ドメインを含有するエフェクタータンパク質との相互作用に関するその能力両方の特性である。Tyro-317、-342、および-346のリン酸化は、複数のSH2ドメイン含有タンパク質のドッキング部位を作成する。72kDaのタンパク質-チロシンキナーゼAktとB細胞抗原受容体との関連。本発明の一観点において、自己免疫障害に罹患しているこれらの患者における疼痛緩和のための安全な長期処置アプローチが提供される。COX-2およびiNOS合成の誘導因子はSyk、PI3K、p38、ERK1/2、およびNF-B依存性経路を介してシグナル伝達するため、これらの経路の阻害剤は自己免疫状態、特に関節リウマチ(RA)または変形性関節症(OA)患者の、炎症を起こし、変性した関節の治療薬となり得る。10  
20

#### 【0062】

Sykは、B細胞抗原受容体(BCR)およびマクロファージまたは好中球Fc受容体の関与を含むさまざまなシグナルに応答したPI3Kの活性化に必要であることが示されている。B細胞において、PI3KのBCR刺激活性化は、PI3Kのp85調節サブユニットの結合部位を作り出すBCAP、CD19、またはGab1のようなアダプタータンパク質のリン酸化を介して達成することができる。多くのIgG受容体によって伝達されるシグナルは、SykおよびPI3Kの両方の活性およびクラスター化受容体の部位へのそれらの動員を必要とする。好中球および単球において、受容体へのPI3Kの動員の機序として、PI3KとFcγRIIAのリン酸化免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフ配列との直接的な関連が提唱された。SykとPI3K間の直接分子相互作用が報告されている。30

#### 【0063】

cdc様キナーゼCLK1は、セリン/スレオニンおよびチロシン含有基質の両方に作用する二重特異性キナーゼとして細胞増殖に関与し、これは、スプライセオソーム複合体のセリンリッチタンパク質およびアルギニンリッチタンパク質をリン酸化し、SRタンパク質がRNAスプライシングを制御可能にする調節機序のネットワークの構成要素であり得る。CLKsはまた、微小管関連タンパク質タウの選択的スプライシングを調節し、スプライシング因子のリン酸化を介して前頭側頭型認知症およびパーキンソン病に関与している。CLKアイソフォームの阻害剤は、これらの事象を変えることができ、異常なスプライシングを特徴とする疾患の表現型において有用な薬剤であることを証明することができる。40

#### 【0064】

インスリン受容体(IRR)について同定されたシグナル伝達経路には、Gタンパク質共役受容体シグナル伝達経路、MAPK活性の活性化、プロテインキナーゼB活性の活性化、炭水化物代謝プロセス、成長因子刺激に対する細胞応答、臍外分泌発達、グルコース恒常性、グルコース輸入の正の調節、グリコーゲン生合成プロセスの正の調節、および解糖の正の調節が含まれる。

#### 【0065】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (GSK3) は、グリコーゲン代謝に関する重要な酵素として最初に記載されたが、今や多種多様な細胞機能を調節することが知られている。この酵素の2つの形態、GSK-3a および GSK-3b は以前に同定されている。したがって、GSK-3 の小分子阻害剤は、神経変性疾患、II型糖尿病、双極性障害、脳卒中、癌、および慢性炎症性疾患の処置を含む、いくつかの治療使用を有する可能性がある。グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (GSK-3) 阻害剤は糖尿病、神経変性、癌、および炎症の新たな有望な薬物である。

#### 【0066】

AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は、細胞のエネルギー恒常性のマスター・レギュレーターとして重要な役割を果たす。このキナーゼは、低グルコース、低酸素、虚血およびヒートショックなどの細胞のATP供給を枯渇させるストレスに応答して活性化される。脂質およびグルコース代謝の両方の中心的な調節因子としてのその役割のために、AMPKはII型糖尿病、肥満および癌の処置のための治療標的候補であると考えられている。AMPKはまた、mTORおよびサーチュインとのその相互作用を介して老化の重要なモジュレーターとして多くの種に関与している。

#### 【0067】

本発明の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物および関連する方法を提示する。例示的組成物は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせを、等量のいすれか1種の抽出物または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を提供する量で有することができる。一例において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、葉、皮、外皮、果肉、果汁、種子、またはこれらの原材料の組み合わせから製剤化された抽出物を有することができる。

#### 【0068】

一例において、リンゴ抽出物は、マルス・ドメスティカ (*Malus domestica*)、マルス・シベルシシ (*Malus sieversii*)、マルス・シルウェルシイ (*Malus sylvestris*)、マルス・ブミラ (*Malus pumila*) およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーに由来する抽出物を有することができる。一例において、リンゴ抽出物は、種マルス・ブミラ (*Malus pumila*) から得ることができる。一例において、リンゴ抽出物は、マルス・ドメスティカ (*Malus domestica*) およびマルス・ブミラ (*Malus pumila*) の組み合わせから得ることができる。いくつかの実施形態において、リンゴ抽出物は、これに限定されるものではないが、皮、果肉 / 果実 (外果皮、中果皮および / または内果皮)、種子、柄、茎、葉、またはこれらの組み合わせを含む、リンゴの一部または全部を有することができる。一例において、リンゴ抽出物は、リンゴの皮および果実を有する。いくつかの実施形態において、抽出物は未成熟リンゴから得ることができる。一実施形態において、抽出溶媒はエタノールであつてよい。

#### 【0069】

一例において、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*)、ヴィティス・ラブルスカ (*Vitis labrusca*)、ヴィティス・リパリア (*Vitis riparia*)、ヴィティス・ロトゥンディフォリア (*Vitis rotundifolia*)、ヴィティス・ルペルストリス (*Vitis rupestris*)、ヴィティス・アエスティヴァリス (*Vitis aestivalis*)、ヴィティス・マスタンゲンシス (*Vitis mustangensis*)、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有することができる。一例において、ブドウ抽出物はヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) から得ることができる。いくつかの実施形態において、ブドウ抽出物は、これに限定されるものではないが、皮、果肉 / 果実、種子、維管束、つる、葉、またはこれらの組み合わせを含む、ブドウの一部または全部を有することができる。一実施形態において、ブドウ抽出物は、種子から得ることができる。別の実施形態において、ブドウ抽出物は、皮から得ることができる。さらに別の実施形態において、ブドウ抽出物は、ブドウの種子および皮から

10

20

30

40

50

得ることができる。いくつかの実施形態において、ブドウ抽出物は、乾燥重量基準で約75重量%～約95重量%のフェノール類を有する。他の実施形態において、ブドウ抽出物は乾燥重量基準で約80重量%～97重量%のフェノール類を有することができる。一例において、抽出溶媒は、エタノール、水、またはこれらの混合物であってよい。

#### 【0070】

一例において、緑茶抽出物は、カメリア・シネンシス (*Camellia sinensis*) から得ることができる。いくつかの実施形態において、緑茶抽出物は、これに限定されるものではないが、葉、種子、茎、花、またはこれらの組み合わせを含む、茶の一部または全部を有することができる。一実施形態において、緑茶抽出物は、葉から得ることができる。別の例では、抽出溶媒は、水、エタノール、酢酸エチル、またはこれらの組み合わせであってよい。

10

#### 【0071】

一例において、オリーブ抽出物は、亜種エウロパエア (*europea*)、クスピダータ (*cuspis diata*)、グアンチカ (*guanchica*)、セラシフォルミス (*cerasiformis*)、マロッカナ (*maroccana*)、ラペリネイ (*laperrinei*)、セラシフォルミス (*cerasiformis*)、またはそれらの組み合わせから成る群から選択されるオレア・エウロパエア (*Olea europea*) の亜種を有する。いくつかの実施形態において、オリーブ抽出物は、これに限定されるものではないが、葉、種子、果肉、果実、茎またはこれらの組み合わせを含む、オリーブの一部または全部を有することができる。一実施形態において、オリーブ抽出物は葉から得ることができる。別の例では、抽出溶媒はエタノールおよび水溶液であってよい。

20

#### 【0072】

いくつかの実施形態において、植物またはハーブ対抽出物の比は、約1～約10の範囲であり得る。他の例では、生の植物またはハーブ対抽出物の比は、約2～約5、約4～約7、または約8～約10であり得る。さらに、抽出物の比は、等量のいずれか1種の抽出物または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を提供する、他の抽出物に対する任意の比で製剤中に存在し得る。一例において、組成物中の抽出物の少なくとも1種は、他の抽出物とは異なる量で存在することができる。別の例では、抽出物は全て同じ量で組成物中に存在し得る。

#### 【0073】

30

一例として、いくつかの実施形態において、各抽出物は、別の抽出物の量の約1～約50倍の割合で存在することができる。これは、以下の実施例に列挙されたものを含め、製剤中のすべての抽出物に適用される。一態様において、リンゴ抽出物は、ブドウ、緑茶、またはオリーブ抽出物の量の1～50倍の割合で製剤中に存在することができる。別の態様において、リンゴ抽出物は、ブドウ、緑茶、またはオリーブ抽出物の量の約1～25倍の割合で製剤中に存在することができる。さらなる態様において、製剤中のリンゴ抽出物は、ブドウ、緑茶、またはオリーブ抽出物の量の1～10倍の割合で存在することができる。さらなる態様において、リンゴ抽出物は、ブドウ、緑茶、またはオリーブ抽出物の量の1～5倍の割合で存在することができる。さらに別の態様において、リンゴ抽出物は、ブドウ、緑茶、またはオリーブ抽出物の量の1倍の割合で製剤中に存在することができる。数値範囲内の任意の特定の数値が含まれる。実際、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物はそれぞれ、他の抽出物の量の1から50倍と1倍との間のいずれかの割合で存在することができる。例えば、リンゴ抽出物対ブドウ抽出物対緑茶抽出物対オリーブ抽出物の量は、いくつかの実施形態において、それぞれ1～25：1～25：1～25：1～25であり得る。したがって、本明細書に列挙されるような相乗効果をもたらす任意の数の特定の比、例えば25：1：1：1または1：25：1：1または1：1：25：1、1：1：1：25を使用することができる。重量%で考えると、これは1種の成分が89.28重量%の量で存在し、他の3種の成分が3.57重量%の量で存在することに等しい。これは、全体としての製剤（これらの4種の成分だけが存在する場合）に関してか、または製剤の相乗的抽出物またはエンハンサー部分だけに関してかのいずれかで考える

40

50

ことができる。例えば、これら4種の抽出物だけを含有する製剤において、1：1：1：1の比では、それぞれの相対量はそれぞれ25重量%（すなわち $100 / 4 = 25$ ）である。しかし、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の量が全製剤のわずか20重量%であり、それぞれの抽出物がそれぞれ1：1：1：1の比で存在する製剤では、各抽出物は、それぞれ5重量%（ $25 \times 20 \times 0.001 = 5$ 重量%）の量で全製剤中に存在すると考えることができる。

#### 【0074】

言及したように、相乗効果（すなわち、いずれか1種の抽出物によって提供される等量の活性より高い、または全抽出物によって提供される活性の単純な合計より高い効果）を生じる、1種の抽出物対別の抽出物の任意の数の比が使用可能である。例えば、一実施形態において、上記の抽出物の順番のままで、その比は、各抽出物について1～50の範囲内の任意の数、例えば1～10：1～10：1～10：1～10であってよく、これに限定されるものではないが、例えば、1：1：1：1、1：2：1：2、1：5：6：1、10：1：5：2、3：7：2：4および1：3：5：8が含まれる。さらに、これらの比および比の範囲は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の4種の成分だけでなく、以下の実施例に、P C 4.1、4.2、8、9または10として列挙された他の抽出物にも適用することができる。いくつかの実施形態において、抽出物はすべて約1：1：1：1の重量比で存在することができる。他の実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6：1：3：1の重量比で存在することができる。

#### 【0075】

いくつかの実施形態において、組成物は、一次治療剤または二次治療剤をさらに有する。一実施形態において、一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ（l o c l o）、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、纖維、イヌリン、アミノゲン（登録商標）、ビオチン、黒豆粉、クエン酸銅、フマル酸鉄、フルクトース、ひよこ豆、アラビアゴム、酸化マグネシウム、クエン酸マンガン、中鎖トリグリセリド、エンドウ豆纖維、エンドウ豆タンパク質単離物、クエン酸カリウム、ビタミンB6、リボフラビン、米糠、米タンパク質、クエン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、チアミンHCl、ビタミンD2、ビタミンE、クエン酸亜鉛、アズキ豆、D-パントテン酸カルシウム、リコ펜、ポリフェノール、アスコルビン酸、-グルカン、ルtein、ブルーベリー、ボラージオイル、プロッコリーの花、ニンジンの根、クランベリーの果実、ニコチン酸クロム、シアノコバラミン、亜麻の種子/リヌム・ウシタティスシムム（linum usitatissimum）、葉酸、羅漢抽出物、ナイアシンアミド、ザクロ果実、ビタミンA、カロテノイド（carotenoid）、ビタミンE、フィトステロール、リグニン、CoQ10、グルタチオンおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有することができる。

#### 【0076】

別の実施形態において、一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ（l o c l o）、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有することができる。一実施形態において、一次または二次治療剤は、ベルガモット抽出物であり得る。別の例では、一次または二次治療剤は、マンゴスチン抽出物であり得る。マンゴスチン抽出物は、マンゴスチン果実抽出物および/またはマンゴスチン果皮抽出物であり得る。さらなる実施形態において、一次または二次治療剤は、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物を有することができる。さらに別の例において、一次または二次治療剤はベルベリンを有することができる。別の例において、一次または二次治療剤は、アルギニンおよびビートまたはシトルリンおよびビートを有することができる。さらなる実施形態において、一次または二次治療剤はフィトステロールを有することができる。別の実施形態において、一次または二次治療剤はタンパク質を有することができる。タンパク質は、乳

10

20

30

40

50

清タンパク質、大豆タンパク質、エンドウ豆タンパク質、カゼインカルシウムタンパク質、またはこれらの組み合わせであり得る。さらに別の例において、一次または二次治療剤はクルクミンを有する。さらなる実施形態において、一次または二次治療剤は、纖維源および/またはイヌリンを有する。

#### 【0077】

一実施形態において、ベルガモット抽出物は、シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Risso*) から得ることができる。一実施形態において、マンゴスチン抽出物はガルシニア・マンゴサナ (*Garcinia mangosana*) から得ることができる。一例において、マンゴスチン抽出物は、果実、果皮、または果実および果皮の両方の抽出物であり得る。果実抽出物は、これに限定されるものではないが、果肉、外皮、種子、またはこれらの組み合わせを含む、果実の任意の部分から得ることができる。一実施形態において、マンゴスチン果皮抽出物は、果実の外皮単独から得られる。

#### 【0078】

いくつかの実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物組成物は、ブルーベリー抽出物/濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有する。一例において、ブルーベリー抽出物/濃縮物はバクシニウム・アングスティフィオリウム (*Vaccinium angustifolium*) から得ることができる。一例において、ブルーベリー濃縮物は、溶媒を使用せずに作製された乾燥粉末であってもよい。一実施形態において、1 kg の乾燥粉末を得るために約 5 kg、約 8 kg、約 10 kg、または約 12 kg のブルーベリーが必要である。一実施形態において、トウガラシ抽出物はカプシクム・アンヌウム (*Capsicum annuum*) から得ることができる。いくつかの実施形態において、トウガラシ抽出物は、粉末乾燥した完熟果実から得ることができる。一例において、ターメリック抽出物はクルクマ・ロンガ (*Curcuma longa*) から得ることができる。いくつかの実施形態において、ターメリック抽出物は、根、根茎、またはこれらの組み合わせの抽出物を有することができる。別の実施形態において、ターメリック抽出物はターメリック粉末から得ることができる。一実施形態において、ターメリック粉末は、約 1 ~ 約 10 % のクルクミノイド、約 3 ~ 約 5 % のクルクミノイド、約 2 % ~ 約 8 % のクルクミノイド、または約 4 % ~ 約 12 % のクルクミノイドを有することができる。いくつかの実施形態において、ブドウ抽出物は、ブドウ皮の抽出物、およびブドウ種子抽出物を有することができる。一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物に加えて、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を有する組成物は、マンゴスチン抽出物をさらに有することができる。マンゴスチン抽出物は、ガルシニア・マンゴスターナ (*Garcinia mangostana*) 抽出物を有することができ、果実抽出物、果皮抽出物、またはこれらの組み合わせであり得る。他の実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物に加えて、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を有する組成物は、ベルガモット抽出物をさらに有することができる。別の実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物に加えて、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を有する組成物は、マンゴスチン抽出物、およびベルガモット抽出物をさらに有することができる。

#### 【0079】

抗酸化組成物は、さまざまな作用機序を有することができる。一実施形態において、抗酸化組成物はフリーラジカルを抑制することができる。別の実施形態において、抗酸化組成物は、ペルオキシ硝酸塩形成を調節することができる。一例において、抗酸化組成物は、マトリックスマタロプロテイナーゼおよびミエロペルオキシダーゼなどのストレスシグナル伝達酵素を調節する。

#### 【0080】

抗酸化組成物は、それを必要とする哺乳動物において酸化ストレスを調節するために使用することができる。酸化ストレス関連の状態は、これに限定されるものではないが、メ

10

20

30

40

50

タボリックシンドローム、I型、II型およびIII型糖尿病、肥満、酸化LDLコレステロールの増加を伴う高コレステロールレベル、変形性関節症、関節リウマチを含むさまざまな形態の炎症、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害(LUTS)、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、シワ、シミおよびたるみなどの皮膚障害、およびDNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌、ならびに酸素および窒素の活性種の増殖を介して刺激されたプロテインキナーゼ活性の組織特異的調節に関連する他の障害を含むことができる。一例において、それを必要とする哺乳動物は、酸化LDL(oxLDL)コレステロールが増加している。別の例において、それを必要とする哺乳動物は、メタボリックシンドローム、I型、II型またはIII型糖尿病の少なくとも1つを有する。別の例において、それを必要とする哺乳動物は、リーキーガット、内毒素血症、または炎症性腸疾患の少なくとも1つを有する。

#### 【0081】

抗酸化組成物は、酸化ストレスが病因、発現、または進行に関与するさまざまな生理的障害を処置するために有用であり得る。酸化ストレスを調節して、多数の疾患関連の兆候および症状および付属物を処置するため使用できるフィトコンプレックスおよびこれらのさまざまな組み合わせは、生活の質を向上させる。得られた組成物は、酸化ストレス、良性前立腺肥大、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、運動持久力の増加または他の炎症性病態に関連するリスク因子に対処するための栄養補助食品として摂取することができる。

#### 【0082】

いくつかの実施形態において、抗酸化活性は、等量のいずれか1種の抽出物または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を有することができる。相乗的抗酸化活性は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性よりも、約1.1倍、約1.2倍、約1.3倍、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.5倍または約3倍以上高くなり得る。一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ、ターメリック、リンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブおよびマンゴスチン果実抽出物を有する組成物は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性の1.2倍以上を有することができる。いくつかの実施形態において、この組成物は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性の1.5倍以上を有することができる。別の実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ、ターメリック、リンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブおよびマンゴスチン果皮抽出物を有する組成物は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性の1.3倍以上を有することができる。さらに別の実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ、ターメリック、リンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、マンゴスチン果実、およびベルガモット抽出物を有する組成物は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性の2.5倍以上を有することができる。さらなる実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ、ターメリック、リンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、マンゴスチン果皮およびベルガモット抽出物を有する組成物は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性の1.5倍以上を有することができる。

#### 【0083】

リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせを、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるよりも高いプロテインキナーゼ調節活性を提供する量で有する、プロテインキナーゼ調節組成物もまた本明細書において提示される。この組成物は、上記の追加の抽出物、一次治療剤、および/または二次治療剤をさらに有することができる。抽出物、成分の量、一次治療剤、および/または二次治療剤は、上記のとおりであり得る。

10

20

30

40

50

## 【0084】

プロテインキナーゼ調節組成物は、表14に示されるプロテインキナーゼのいずれかのキナーゼシグナル伝達を劇的かつ相乗的に調節することができる。一例において、プロテインキナーゼ調節組成物は、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/34、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせの発現を調節する。一実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、PI3キナーゼを有し得る。別の実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、METキナーゼを有し得る。さらに別の実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、Auroraキナーゼ、Aurora-A、Aurora-B、およびAurora-Cの少なくとも1つを有し得る。

10

## 【0085】

いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼ活性は、前立腺癌、LUTS、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、うっ血性心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、変形性関節症、関節リウマチを含むさまざまな形態の炎症、I型およびII型糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、およびプロテインキナーゼ活性の組織特異的調節に関連する他の障害、から成る群から選択される疾患または状態に関連する兆候および症状を処置するために、選択された標的組織において調節され得る。

20

## 【0086】

プロテインキナーゼの調節は、対象における酸化LDL( $\text{oxLDL}$ )コレステロールの産生または存在を低減、最小化、または阻害し、メタボリックシンドローム、I型糖尿病、II型糖尿病、またはIII型糖尿病の少なくとも1つを改善することができ、リーキーガット、内毒素血症、または炎症性腸疾患の少なくとも1つを改善することができ、肥満、変形性関節症、関節リウマチを含む炎症状態、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、および皮膚のシワ、皮膚のシミおよび皮膚のたるみを含む皮膚障害の少なくとも1つを改善することができ、または骨格筋脂肪酸酸化および筋肉のグルコース取り込み、肝脂肪酸酸化およびケトン体生成の刺激、コレステロール合成、脂質生成、トリグリセリド合成の阻害、脂肪細胞脂肪分解および脂肪生成の阻害、ならびに臍細胞によるインスリン分泌の調節の少なくとも1つをもたらすことができる。

30

## 【0087】

一実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、肥満、変形性関節症および関節リウマチを含む炎症状態、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、および皮膚のシワ、皮膚のシミおよび皮膚のたるみを含む皮膚障害の少なくとも1つを改善することができる。別の実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、リーキーガット、内毒素血症、および炎症性腸疾患の少なくとも1つを改善することができる。さらなる実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、メタボリックシンドローム、I型糖尿病、II型糖尿病、およびIII型糖尿病の少なくとも1つを改善することができる。別の実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、対象における酸化LDL( $\text{oxLDL}$ )コレステロールの産生または存在を低減、最小化、または阻

40

50

害する。

**【0088】**

いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるよりも高いプロテインキナーゼ調節活性を有することができる。相乗的プロテインキナーゼ調節活性は、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるプロテインキナーゼ調節活性よりも、約1.1倍、約1.2倍、約1.3倍、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.5倍または約3倍以上高くなり得る。

**【0089】**

本明細書においてさらに、一次治療剤と、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせとを、一次治療剤の治療効果を、等量のいずれか1種の抽出物によって提供される治療効果の増加よりも増加させる量で有する治療用組成物が提示される。この組成物は、上記の追加の抽出物および/または二次治療剤をさらに有することができる。抽出物、量、および二次治療剤は、上記のとおりであり得る。

10

**【0090】**

一次治療剤は、任意の抗酸化物質、代謝作用剤、またはキナーゼ経路シグナル伝達物質であり得る。一実施形態において、一次治療剤は抗酸化物質であり得る。別の実施形態において、一次治療剤は代謝作用剤であり得る。さらに別の実施形態において、一次治療剤は、キナーゼ経路シグナル伝達物質であり得る。他の実施形態において、一次治療剤は、NO産生を増強する薬剤であり得る。一実施形態において、一次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、クロロ(10cl0)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、纖維、イヌリン、アミノゲン(登録商標)、ビオチン、黒豆粉、クエン酸銅、フマル酸鉄、フルクトース、ひよこ豆、アラビアゴム、酸化マグネシウム、クエン酸マンガン、中鎖トリグリセリド、エンドウ豆纖維、エンドウ豆タンパク質単離物、クエン酸カリウム、ビタミンB6、リボフラビン、米糠、米タンパク質、クエン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、チアミンHC1、ビタミンD2、ビタミンE、クエン酸亜鉛、アズキ豆、D-パントテン酸カルシウム、リコ펜、ポリフェノール、アスコルビン酸、-グルカン、ルtein、ブルーベリー、ボラージオイル、プロッコリーの花、ニンジンの根、クランベリーの果実、ニコチン酸クロム、シアノコバラミン、亜麻の種子/リヌム・ウシタティスシムム(linum usitatissimum)、葉酸、羅漢抽出物、ナイアシンアミド、ザクロ果実、ビタミンA、カロテノイド(carotenoid)、ビタミンE、フィトステロール、リグニン、CoQ10、グルタチオンおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有することができる。

20

**【0091】**

一例において、一次治療剤は代謝機能不全を調節する。いくつかの実施形態において、代謝機能不全を調節する一次治療剤は、アミノゲン(登録商標)、ビオチン、黒豆粉末、クエン酸銅、フマル酸鉄、フルクトース、ひよこ豆、アラビアゴム、イヌリン、酸化マグネシウム、クエン酸マンガン、中鎖トリグリセリド、エンドウ豆纖維、エンドウ豆タンパク質単離物、クエン酸カリウム、ビタミンB6、リボフラビン、米糠、米タンパク質、クエン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、チアミンHC1、ビタミンD2、ビタミンE、クエン酸亜鉛、アズキ豆、D-パントテン酸カルシウム、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。別の実施形態において、この治療剤は、アミノゲン(登録商標)であり得る。別の例では、一次治療剤はイヌリンであり得る。

30

**【0092】**

別の例では、一次治療剤は抗酸化物質であり得る。いくつかの実施形態において、抗酸化物質は、リコペン、ポリフェノール、アスコルビン酸、-グルカン、ルtein、ブルーベリー、ボラージオイル、プロッコリーの花、ニンジンの根、クランベリーの果実、ニコチン酸クロム、シアノコバラミン、亜麻の種子/リヌム・ウシタティスシムム(linum usitatissimum)、葉酸、羅漢抽出物、ナイアシンアミド、ザクロ果

40

50

実、ビタミンA、カロテノイド(carotenoid)、ビタミンE、亜鉛、セレン酸ナトリウム、フィトステロール、リグニン、CoQ10、グルタチオン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。一実施形態において、抗酸化物質は、アスコルビン酸、-グルカン、ブルーベリー、ボラージオイル、ブロッコリーの花、ニンジンの根、クランベリーの果実、ニコチン酸クロム、シアノコバラミン、亜麻の種子/リヌム・ウシタティスシムム(*linum usitatissimum*)、葉酸、羅漢抽出物、ナイアシンアミド、ザクロ果実、ビタミンA、フィトステロール、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

#### 【0093】

一例において、一次治療剤は魚油を有することができる。一例において、魚油は、TG、LDLc、oxLDLcを下げることができ、HDLcを上げることができ、またはこれらの組み合わせができる。抽出物を魚油と組み合わせると、魚油のTG低下特性が強化され、NO形成が改善され、血圧を低下させることができる。一例において、魚油は、1~5グラムの間で組成物中に含むことができる。

10

#### 【0094】

別の例において、一次治療剤はベルベリンであり得る。一例において、ベルベリンは、体内の内毒素血症および炎症に影響を及ぼすことができる。一例において、この製剤は、eNOSおよびNO産生を次に阻害または除去することが知られている酵素であるMPOを阻害または下方制御することができる。内毒素血症(endotoxemia)および炎症は、代謝機能不全/CVDおよび肥満の初発因子である。一次治療剤としてベルベリンを含む治療用組成物を使用して、代謝機能不全と戦うことができる。

20

#### 【0095】

酸化ストレス調節組成物、プロテインキナーゼ調節組成物、および/または上記の治療用組成物は、任意の好都合な形態として提供することができる。これらの組成物は、カプセルまたは錠剤形態の栄養補助食品として提供することができる。それらは、食物または飲料に製剤化され、例えばスナックバー、シリアル、飲料、ガム、または任意の他の容易に摂取される形態で提供され得る。これらは、局所適用のためのクリームまたはローションとして提供することもできる。一例において、組成物は、各々が所定量の活性成分を含有する、カプセル、サシェ剤、錠剤、軟質ゲルまたはトローチ剤などの個別単位の形態；粉末または顆粒の形態；水性液体またはエタノールもしくはグリセロールなどの非水性液体中の溶液または懸濁液の形態；または水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態の経口組成物であり得る。このような油は、食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ヤシ油、ヒマワリ油またはピーナッツ油であってよい。水性懸濁液に適した分散剤または懸濁化剤には、トラガカント、アルギン酸塩、アラビアゴム、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンなどの合成または天然ゴムが含まれる。別の実施形態において、経口剤形は、カプセル、錠剤、粉末、飲料、シロップ、懸濁液、または食品を有することができる。

30

#### 【0096】

さらに、組成物はデポー製剤として製剤化することができる。このような長時間作用性組成物は、移植(例えば、皮下、腹腔内、または筋肉内)または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、活性成分は、適切なポリマー性または疎水性材料(例えば、医薬として許容され得る油中のエマルジョンとして)、またはイオン交換樹脂とともに製剤化することができる。

40

#### 【0097】

いくつかの実施形態において、酸化ストレス調節組成物、プロテインキナーゼ調節組成物、および/または上記の治療用組成物は、医薬として許容され得る担体をさらに有することができる。いくつかの実施形態において、製剤は医薬として許容され得る賦形剤を有することができる。例示的な医薬として許容され得る賦形剤は、コーティング剤、等張剤および吸収遅延剤、結合剤、接着剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、甘味剤、吸収剤、界面活性剤および乳化剤から成る群から選択することができる。

50

**【 0 0 9 8 】**

製剤が乳化剤を含む場合、この乳化剤を添加することにより、最終製品の安定性を改善することができる。例示的な乳化剤には、これに限定されるものではないが、レシチン（例えば、卵または大豆由来）、またはモノ- およびジ- グリセリドが含まれる。他の乳化剤は当業者には容易に明らかであり、適切な乳化剤の選択は、ある程度、製剤および最終製品に依存する。

**【 0 0 9 9 】**

この製剤はさらに、香味料、着色剤、香辛料、ナツツ、保存料、抗酸化物質、ビタミン、ミネラル、タンパク質、脂肪および / または炭水化物を含むことができる。他の成分の量は、特定の設計、意図された投与量、および投与方法に基づいて変更可能である。他の成分の総量は、ある程度、対象の状態および体重にも依存し得る。10

**【 0 1 0 0 】**

香味料、着色剤、香辛料、ナツツなどを製品に組み込むことができる。香味料は、香味抽出物、揮発油、チョコレート香味料（例えば、非カフェイン化ココアまたはチョコレート、キャロブ等のチョコレート代用品）、ピーナツバター香味料、クッキークラム、クリスピーライス、バニラまたは任意の市販の香味料の形態であってよい。香味料は混合トコフェロールで保護することができる。有用な香味料の例には、これに限定されるものではないが、純粋なアニス抽出物、模造バナナ抽出物、模造チェリー抽出物、チョコレート抽出物、純粋なレモン抽出物、純粋なオレンジ抽出物、純粋なペパーミント抽出物、模造パイナップル抽出物、模造ラム抽出物、模造イチゴ抽出物または純粋なバニラ抽出物；または揮発油、例えば、バーム油、ベイ油、ベルガモット油、シダーウッド油、チェリー油、クルミ油、シナモン油、クローブ油またはペパーミント油；ピーナツバター、チョコレートフレーバー、バニラクッキークラム、バタースコッチまたはタフィーが含まれる。20 一実施形態において、製剤はベリーまたは他のフルーツフレーバーを含有することができる。食品組成物は、さらに、例えば、ヨーグルトコーティングでコーティングされてもよい。

**【 0 1 0 1 】**

保存料または安定剤を製剤に添加して、製品の貯蔵寿命を延ばすことができる。例示的な保存料には、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、または E D T A カルシウム二ナトリウムが含まれる。30

**【 0 1 0 2 】**

製剤はまた、天然または人工の甘味料を含むことができる。一実施形態において、甘味料候補としては、グルコース、スクロース、フルクトース、サッカライド、シクラメート、アスパルタミン、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファム K、ソルビトール、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。

**【 0 1 0 3 】**

製剤はさらに、ビタミン、ミネラルおよび他の栄養素の医薬として許容され得る形態を含むことができる。製剤に含めるために選択される栄養素は、特定の設計、意図される投与量、投与方法、および対象の状態に依存して変更可能である。当業者は、製剤に組み込むことができるビタミン、ミネラル、および他の栄養素、およびこれらを組み込む方法を認識している。40

**【 0 1 0 4 】**

製剤中の成分は塩として含まれていてもよい。特に、成分の医薬として許容され得る塩が企図される。「医薬として許容され得る塩」は、化合物の組み合わせであり、塩（例えば、本明細書では「M g 」または「M ag 」と表記されるマグネシウム塩など）を形成する酸または塩基のいずれかと該化合物との組み合わせである。医薬として許容され得る塩は、治療条件下の対象によって忍容可能である。一般に、化合物の医薬として許容され得る塩は、1 若しくはそれ以上の治療指數（最も低い毒性用量対最も低い治療有効用量の比）を有するものである。当業者は、最も低い治療有効用量は、対象ごとに、および兆候ごとに変化し、それに従って、製剤を調整することを認識している。50

**【 0 1 0 5 】**

さらに、ポリマーは、所定の化合物の持続放出のための当技術分野の標準的方法に従つて添加することができる。

**【 0 1 0 6 】**

疾患または状態を処置するために使用される任意の組成物は、医薬品グレードの化合物を使用し、さらに医薬として許容され得る担体を含む。本発明のこれらの組成物は、投与経路ならびに処置される疾患および患者の両方に適切な単位剤形で調製できることがさらに企図される。組成物は、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製される単位剤形で都合よく提示することができる。全ての方法は、活性成分を1若しくはそれ以上の補助構成要素を構成するビヒクルと合わせる工程を含む。一般に、組成物は、活性成分を液体ビヒクルまたは細かく分割された固体ビヒクルまたはその両方と均一かつ密接に合わせ、次いで必要であれば生成物を所望の組成物に成形することによって調製される。10

**【 0 1 0 7 】**

対象における酸化ストレスを調節する方法も本明細書に提示される。この方法は、治療的に有効な組み合わせのリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性よりも高い複合抗酸化活性を提供する量で、対象に投与する工程を有することができる一例において、この方法は、対象に少なくとも1種の二次治療剤を投与する工程をさらに有することができる。二次治療剤は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の投与との、単一の製剤での共投与、別々の投与、または逐次的投与が可能である。この方法は、追加の抽出物、および/または上記の二次治療剤のいずれかを投与する工程を有することができる。抽出物、量、および二次治療剤は、上記のとおりであり得る。20

**【 0 1 0 8 】**

本方法は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、高コレステロールレベル、酸化LDLコレステロール、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘍、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚障害、シワ、皮膚のシミ、皮膚のたるみ、DNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌およびこれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも1つのメンバーを有するストレス関連の病態および代謝障害を調節することができる。30

**【 0 1 0 9 】**

本明細書において、対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法であつて、治療的に有効な組み合わせのリンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるキナーゼ調節活性よりも高い複合キナーゼ調節活性を提供する量で、対象に投与する工程を含む方法がさらに提示される。一例において、前記方法は、対象に少なくとも1種の二次治療剤を投与する工程をさらに有することができる。二次治療剤は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の投与との、単一の製剤での共投与、別々の投与、または逐次的投与が可能である。この方法は、追加の抽出物、および/または上記の二次治療剤のいずれかを投与する工程を有することができる。抽出物、量、および二次治療剤は、上記のとおりであり得る。40

**【 0 1 1 0 】**

前記方法は、表14に示されるプロテインキナーゼの任意のプロテインキナーゼの活性を調節することができる。一例において、この方法は、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RS

50

K1 / 2 / 3 4、S R C、S y k およびこれらの組み合わせの発現を調節する。一実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、P I 3 キナーゼを有し得る。別の実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、M E T キナーゼを有し得る。さらに別の実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、A u r o r a キナーゼ、A u r o r a - A、A u r o r a - B、およびA u r o r a - C の少なくとも 1 つを有し得る。

#### 【0111】

酸化ストレスを調節する方法の投与工程および疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法は、このような活性を必要とする対象に投与することができる。本方法における製剤は、経口、経皮、経粘膜、直腸、眼科（硝子体内または腔内を含む）、経鼻、吸入による経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、腔内、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、および気管内を含む）の形態で、移植により、または筋肉内に投与することができる。一例示的な実施形態において、この方法は、製剤を経口投与する。10

#### 【0112】

投与される量は、各成分の推奨 1 日量と同じであってよい。単位投薬量当たりの各成分の実際の量は、それを必要とする個体に毎日投与される単位の数に依存する。これは製品設計上の問題であり、栄養補助剤の策定者の技術の十分範囲内である。

#### 【0113】

さらに、一次治療剤の治療効果を増強する方法が提示される。一例において、本方法は、1 次治療剤とリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物とを、一次治療剤の治療効果を、等量のいずれか 1 種の抽出物によって提供される増加よりも増加させる量で組み合わせる工程を有することができる。一例において、この方法は、それを必要とする対象に本製剤を投与する工程をさらに有することができる。一実施形態において、本方法はさらに、二次治療剤を投与する工程を有し、前記二次治療剤は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の投与との、单一の製剤での共投与、別々の投与、または逐次的投与が可能である。この方法は、追加の抽出物、および / または上記の二次治療剤のいずれかを投与する工程を有することができる。抽出物、量、一次治療剤、および二次治療剤は、上記のとおりであってよい。20

#### 【0114】

さらに、酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法、プロテインキナーゼ調節組成物を製造する方法、および治療特異的組成物を含む治療用組成物を製造する方法が本明細書に提示される。酸化ストレス調節組成物およびプロテインキナーゼ調節組成物を製造する方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか 1 種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を提供する量で組み合わせる工程を有することができる。治療用組成物を製造する方法はさらに、一次治療剤を提供する工程と、前記一次治療剤を、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物と組み合わせる工程と有する。30

#### 【0115】

上記の方法のいずれかまたはすべてにおいて、抽出物は原材料から作り出すことができる。原材料からの調合の際には、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を水、エタノール、酢酸エチル、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される抽出溶媒を用いて抽出することができる。一例において、抽出プロセスは、原料の果肉濃縮物を形成する工程と、原料を抽出する工程と、原料を精製する工程と、原料を溶出する工程と、溶出された材料を回収する工程と、材料を濃縮する工程と、および材料を噴霧乾燥する工程とを含むことができる。別の例において、抽出プロセスは、材料を濾過する工程をさらに有することができる。40

#### 【0116】

一例において、この方法は、少なくとも 1 種の二次治療剤を、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物と組み合わせる工程をさらに有することができる。抽出物、量、一次治療剤、および二次治療剤は、上記のとおりであってよい。

#### 【0117】

50

いくつかの実施形態において、酸化ストレス調節組成物、プロテインキナーゼ調節組成物、および／または上記の治療用組成物、その使用方法、および製造方法は、前記組成物を医薬品パックまたはキットの形態で製剤化する工程を含むことができる。医薬品パックまたはキットは、本発明の組成物の1若しくはそれ以上の成分で満たされた1若しくはそれ以上の容器を有することができる（例えば、粉末およびカプセルの形態の栄養補助食品）。任意選択で、このような容器には、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形態の通知であって、製造者の前記機関による承認、ヒト投与のための販売の使用を反映する通知を添付することができる。パックまたはキットは、投与様式、投与順序（例えば、別々に、逐次的にまたは同時に）などに関する情報をラベリングすることができる。パックまたはキットは、患者に療法を行うことを気づかせる手段をさらに含むことができる。パックまたはキットは、併用療法の単回の単位投薬量であってもよく、または複数回の単位投薬量であってもよい。特に、薬剤は、製剤または錠剤中に分離されて存在しも、任意の組み合わせで一緒に混合されて存在してよい。

## 【0118】

## 実施形態

一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせを、等量のいずれか1種の抽出物または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を提供する量で有する、酸化ストレス調節組成物が提供される。

## 【0119】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、リンゴ抽出物は、種マルス・プミラ (*Malus pumila*) の抽出物を有する。

## 【0120】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物中のリンゴ抽出物は、マルス・プミラ (*Malus pumila*) の皮および果実の両方を有する。

## 【0121】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、ブドウ抽出物は、種ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) の抽出物を有する。

## 【0122】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物中のブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) の種子を有する。

## 【0123】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物中のブドウ抽出物は、乾燥重量基準で約75重量%～約95重量%のフェノール類を有する。

## 【0124】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、緑茶抽出物は、種カメリア・シネンシス (*Camellia sinensis*) の葉の抽出物を有する。

## 【0125】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、オリーブ抽出物は、種オレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の抽出物を有する。

## 【0126】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物中のオリーブ抽出物は、オレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の葉を有する。

## 【0127】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物中の抽出物の少なくとも1種は、他の抽出物の少なくとも1種の量とは異なる量で存在する。

## 【0128】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で組成物中に存在する。

10

20

30

40

50

## 【0129】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約 6 : 1 : 3 : 1 の重量比で組成物中に存在する。

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、葉、皮、外皮、果肉、果汁、種子、またはこれらの組み合わせの抽出物を有する。

## 【0130】

一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤をさらに有する。

## 【0131】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ (10c10)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、C0Q10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

## 【0132】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、ベルガモットを有する。

## 【0133】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、マンゴスチンを有する。

## 【0134】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、ベルベリンを有する。

## 【0135】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせを有する組成物は、少なくとも 1 種の二次治療剤をさらに有する。

## 【0136】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、アルギニンおよびビートを有する。

## 【0137】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、シトルリンおよびビートを有する。

## 【0138】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤はフィトステロールを有する。

## 【0139】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤はタンパク質を有する。

## 【0140】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、タンパク質は、乳清タンパク質、大豆タンパク質、エンドウ豆タンパク質、カゼインカルシウムタンパク質、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも 1 つのメンバーを有する。

## 【0141】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤はクルクミンを有する。

## 【0142】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、少なくとも 1 種の一次または二次治療剤は、纖維源およびイヌリンを有する。

## 【0143】

10

20

30

40

50

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、組成物は、医薬として許容され得る担体をさらに有する。

【0144】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、該組成物は経口投与製剤である。

【0145】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、経口剤形は、カプセル、錠剤、粉末、飲料、シロップ、懸濁液、または食品を有する。

【0146】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、抗酸化活性は、ストレス関連の病態および代謝障害を調節する。

10

【0147】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物の抗酸化活性は、ストレス関連の病態および代謝障害を調節する。

【0148】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、ストレス関連の病態および代謝障害は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、高コレステロールレベル、酸化LDLコレステロール、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚障害、シワ、皮膚のシミ、皮膚のたるみ、DNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌およびこれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも1つのメンバーを有する。

20

【0149】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、抗酸化活性は、酸化LDLを調節する。

【0150】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、抗酸化活性は、メタボリックシンドローム、I型糖尿病、II型糖尿病、またはIII型糖尿病の少なくとも1つを調節する。

30

【0151】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、抗酸化活性は、リーキーガット、内毒素血症、または炎症性腸疾患の少なくとも1つを調節する。

【0152】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有する。

【0153】

ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有する酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、ブルーベリー濃縮物はバクシニウム・アングスティフォリウム(*Vaccinium angustifolium*)を有し、トウガラシ抽出物はカプシクム・アンヌウム(*Capsicum annuum*)を有し、ターメリック抽出物はクルクマ・ロンガ(*Curcuma longa*)を有する。

40

【0154】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)由来のブドウの皮およびブドウ種子を有し、前記酸化ストレス調節組成物中に、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有する。

【0155】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびマンゴスチン果実抽出物を

50

さらに有する。

【0156】

上記の酸化ストレス調節組成物の実施形態において、組成物は、等量のいずれか1種の抽出物もしくは濃縮物の、または抽出物と濃縮物の合計の1.5倍を超える抗酸化活性を有する。

【0157】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびベルガモット抽出物をさらに有する。

【0158】

上記の酸化ストレス調節組成物の実施形態において、組成物は、等量のいずれか1種の抽出物もしくは濃縮物の、または抽出物と濃縮物の合計の1.5倍を超える抗酸化活性を有する。

【0159】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、ベルガモント抽出物はシトラス・ベルガミア・リッソ(*Citrus bergamia Rissso*)を有する。

【0160】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびマンゴスチン果皮抽出物をさらに有する。

10

【0161】

上記の酸化ストレス調節組成物の実施形態において、組成物は、等量のいずれか1種の抽出物もしくは濃縮物の、または抽出物と濃縮物との合計の1.25倍を超える抗酸化活性を有する。

【0162】

酸化ストレス調節組成物の一実施形態において、酸化ストレス調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物をさらに有する。

20

【0163】

一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物をさらに有する酸化ストレス調節組成物は、酸化LDLを調節する。

30

【0164】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせを、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるよりも高いプロテインキナーゼ調節活性を提供する量で有する。

【0165】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、リンゴ抽出物は、種マルス・ブミラ(*Malus pumila*)の抽出物を有する。

40

【0166】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、リンゴ抽出物は、マルス・ブミラ(*Malus pumila*)の皮および果実の両方を有する。

【0167】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、ブドウ抽出物は、種ヴィティス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)の抽出物を有する。

【0168】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)の種子を有する。

【0169】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、ブドウ抽出物は、乾燥重量基準

50

で約 75重量%～約95重量%のフェノール類を有する。

【0170】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、緑茶抽出物は、種カメリア・シネンシス (*Camellia sinensis*) の葉の抽出物を有する。

【0171】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、オリーブ抽出物は亜種オレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の抽出物を有する。

【0172】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、オリーブ抽出物は、オレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の葉を有する。  
10

【0173】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、組成物中の抽出物の少なくとも1種は、他の抽出物の少なくとも1種の量とは異なる量で存在する。

【0174】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で存在する。

【0175】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6：1：3：1の重量比で存在する  
20

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、葉、皮、外皮、果肉、果汁、種子、またはこれらの組み合わせを有する。

【0176】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、少なくとも1種の一次または二次治療剤をさらに有する。

【0177】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、ビート、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、C o Q 10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから選択されるメンバーを有する。  
30

【0178】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルガモットを有する。

【0179】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、マンゴスチンを有する。

【0180】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルベリンを有する。  
40

【0181】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、アルギニンおよびビートを有する。

【0182】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、シトルリンおよびビートを有する。

【0183】

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、フィトステロールを有する。  
50

**【0184】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、タンパク質を有する。

**【0185】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、タンパク質は、乳清タンパク質、大豆タンパク質、エンドウ豆タンパク質、カゼインカルシウムタンパク質、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも1つのメンバーを有する。

**【0186】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、クルクミンを有する。

10

**【0187】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、纖維源およびイヌリンを有する。

**【0188】**

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、医薬として許容され得る担体をさらに有する。

**【0189】**

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は経口投与製剤である。

**【0190】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、経口剤形は、カプセル、錠剤、粉末、飲料、シロップ、懸濁液、または食品を有する。

20

**【0191】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EpHA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/34、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

**【0192】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、肥満、変形性関節症および関節リウマチを含む炎症状態、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うつ血性障害、心不全、肺高血圧症、心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、および皮膚のシワ、皮膚のシミおよび皮膚のたるみを含む皮膚障害の少なくとも1つを改善する。

30

**【0193】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、リーキーガット、内毒素血症、および炎症性腸疾患の少なくとも1つを改善する。

**【0194】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、プロテインキナーゼ結果の調節は、メタボリックシンドローム、I型糖尿病、II型糖尿病、およびIII型糖尿病の少なくとも1つを改善する。

40

**【0195】**

プロテインキナーゼ調節組成物の一実施形態において、プロテインキナーゼの調節は、対象における酸化LDL(oxLDL)コレステロールの產生または存在を低減、最小化、または阻害する。

**【0196】**

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有する。

50

## 【0197】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有し、ブルーベリー濃縮物はバクシニウム・アングスティフォリウム (*Vaccinium angustifolium*) を有し、トウガラシ抽出物はカプシクム・アンヌウム (*Capsicum annuum*) を有し、ターメリック抽出物はクルクマ・ロンガ (*Curcuma longa*) を有する。

## 【0198】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物をさらに有し、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) 由来のブドウ皮およびブドウ種子を有する。

10

## 【0199】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびマンゴスチン果実抽出物をさらに有する。

## 【0200】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有する。

## 【0201】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、およびマンゴスチン果皮抽出物をさらに有する。

20

## 【0202】

一実施形態において、プロテインキナーゼ調節組成物は、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有する。

## 【0203】

一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有するプロテインキナーゼ調節組成物は、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CamKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/34、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有するプロテインキナーゼ調節活性を有する。

30

## 【0204】

一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有するプロテインキナーゼ調節組成物は、PI3キナーゼの調節を有するプロテインキナーゼ調節活性を有する。

40

## 【0205】

一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有するプロテインキナーゼ調節組成物は、METキナーゼの調節を有するプロテインキナーゼ調節活性を有する。

## 【0206】

一実施形態において、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、ターメリック抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物シトラス・ベルガミア・リッソ (*Citrus bergamia Rissso*) をさらに有するプロテインキナーゼ調節活性を有する。

50

*itrus bergamia Risso*)をさらに有するプロテインキナーゼ調節組成物は、Auroraキナーゼ、Aurora-A、Aurora-B、およびAurora-Cの少なくとも1種を有するプロテインキナーゼ調節活性を有する。

【0207】

一実施形態において、一次治療剤と、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物の組み合わせとを、一次治療剤の治療効果を、等量のいずれか1種の抽出物によって提供される治療効果の増加よりも増加させる量で有する治療用組成物が本明細書に提示される。

【0208】

治療用組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で組成物中に存在する。

10

【0209】

治療用組成物の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6：1：3：1の重量比で組成物中に存在する

一実施形態において、治療用組成物は、少なくとも1種の二次治療剤をさらに有する。

【0210】

治療用組成物の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ(loculo)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、繊維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

20

【0211】

治療用組成物の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤はマンゴスチンを有し、このマンゴスチンは、マンゴスチン果実抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、またはこれらの組み合わせを有する。

【0212】

治療用組成物の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤は、ベルガモットを有する。

【0213】

治療用組成物の一実施形態において、該組成物はアルギニンおよびシトルリンをさらに有する。

30

【0214】

治療用組成物の一実施形態において、治療剤は代謝機能不全を調節する。

【0215】

治療用組成物の一実施形態において、治療剤は、アミノゲン(登録商標)、ビオチン、黒豆粉末、クエン酸銅、フマル酸鉄、フルクトース、ひよこ豆、アラビアゴム、イヌリン、酸化マグネシウム、クエン酸マンガン、中鎖トリグリセリド、エンドウ豆繊維、エンドウ豆タンパク質単離物、クエン酸カリウム、ビタミンB6、リボフラビン、米糠、米タンパク質、クエン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、チアミンHC1、ビタミンD2、ビタミンE、クエン酸亜鉛、アズキ豆、D-パントテン酸カルシウム、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

40

【0216】

治療用組成物の一実施形態において、治療剤は抗酸化物質を有する。

【0217】

治療用組成物の一実施形態において、治療剤は、アスコルビン酸、-グルカン、ブルーベリー、ボラージオイル、プロッコリーの花、ニンジンの根、クランベリーの果実、ニコチン酸クロム、シアノコバラミン、亜麻の種子/リヌム・ウシタティスシムム(*linum usitatissimum*)、葉酸、羅漢抽出物、ナイアシンアミド、ザクロ果実、ビタミンA、フィトステロール、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される抗酸化物質を有する。

【0218】

50

一実施形態において、対象において酸化ストレスを調節する方法であって、治療的に有効な組み合わせのリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供される抗酸化活性よりも高い複合抗酸化活性を提供する量で、対象に投与する工程を有する方法が本明細書において提示される。

#### 【0219】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、リンゴ抽出物は、マルス・プミラ (*Malus pumila*) の皮および果実の抽出物を有し、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) の種子の抽出物を有し、緑茶抽出物は、カメリア・シネンシス (*Camellia sinensis*) の葉の抽出物を有し、オリーブ抽出物はオレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea*) の葉を有する。 10

#### 【0220】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1:1:1:1の重量比で存在する。

#### 【0221】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6:1:3:1の重量比で存在する

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象に少なくとも1種の一次または二次治療剤を投与する工程をさらに有する。 20

#### 【0222】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、治療的に有効な組み合わせのリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物と共に対象に共投与される。

#### 【0223】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ (l o c l o) 、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、繊維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。 30

#### 【0224】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、抗酸化活性は、ストレス関連の病態および代謝障害を調節する。

#### 【0225】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、抗酸化活性は、ストレス関連の病態および代謝障害を調節し、このストレス関連病態および代謝障害は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、高コレステロールレベル、酸化LDLコレステロール、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、内毒素血症、炎症性腸疾患、リーキーガット、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚障害、シワ、皮膚のシミ、皮膚のたるみ、DNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌およびこれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも1つのメンバーを有する。 40

#### 【0226】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を投与する工程をさらに有する。

#### 【0227】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマ 50

ンゴスチン果実抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0228】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にベルガモット抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0229】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマンゴスチン果皮抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0230】

対象において酸化ストレスを調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマンゴスチン果皮抽出物、およびベルガモット抽出物を投与する工程をさらに有する。 10

【0231】

一実施形態において、対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法であって、治療的に有効な組み合わせのリンゴ抽出物、ブドウ抽出物、緑茶抽出物、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるキナーゼ調節活性よりも高い複合キナーゼ調節活性を提供する量で対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提示される。

【0232】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、リンゴ抽出物は、マルス・プミラ (*Malus pumila*) の皮および果実の抽出物を有し、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) の種子の抽出物を有し、緑茶抽出物は、カメリア・シネンシス (*Camellia sinensis*) の葉の抽出物を有し、オリーブ抽出物はオレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の葉を有する。 20

【0233】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で存在する。

【0234】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6：1：3：1の重量比で存在する。 30

【0235】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象に少なくとも1種の一次または二次治療剤を投与する工程をさらに有する。

【0236】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、治療的に有効な組み合わせのリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物と共に対象に共投与される。

【0237】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ (*l o c l o*)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。 40

【0238】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、プロテインキナーゼ調節活性は、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1 (活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/ 50

5 / 6、P D G F R、P I 3 K、P K C、R O C K I / I I、R S K 1 / 2 / 3 4、S R C、S y k およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【0239】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0240】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマンゴスチン果実抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0241】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にベルガモット抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0242】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマンゴスチン果皮抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0243】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法の一実施形態において、該方法は、対象にマンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物を投与する工程をさらに有する。

【0244】

一実施形態において、一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法であって、一次治療剤と、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物とを、一次治療剤の治療効果を、等量のいずれか1種の抽出物によって提供される治療効果の増加よりも増加させる量で組み合わせる工程を有する方法が本明細書において提示される。

【0245】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、リンゴ抽出物は、マルス・プミラ (*Malus pumila*) の皮および果実の抽出物を有し、ブドウ抽出物は、ヴィティス・ヴィニフェラ (*Vitis vinifera*) の種子の抽出物を有し、緑茶抽出物は、カメリア・シンensis (*Camellia sinensis*) の葉の抽出物を有し、オリーブ抽出物はオレア・エウロパエア・エウロパエア (*Olea europaea europaea*) の葉を有する。

【0246】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1:1:1:1の重量比で組み合わされる。

【0247】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6:1:3:1の重量比で組み合わされる。

【0248】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤とリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物とを、少なくとも1種の二次治療剤と組み合わせる工程をさらに有する。

【0249】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ (l o c l o )、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、C o Q 1 0、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

【0250】

10

20

30

40

50

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤とリンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物とを、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0251】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果実抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0252】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、ベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。  
10

【0253】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0254】

一次治療剤によって提供される治療効果を増強する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。  
20

【0255】

一実施形態において、対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物の製造方法であって、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物または抽出物の合計によって提供されるよりも高い抗酸化活性を提供する量で組み合わせる工程を有する方法が本明細書において提示される。

【0256】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、水、エタノール、酢酸エチル、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される抽出溶媒を用いて抽出される。  
30

【0257】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で組み合わされて存在する。

【0258】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は約6：1：3：1の重量比で組み合わされる。  
40

【0259】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、少なくとも1種の一次または二次治療剤と組み合わせる工程をさらに有する。

【0260】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、少なくとも1種の一次または二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ(10c10)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、繊維、  
50

イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

【0261】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物、およびターメリック抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0262】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果実抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 10

【0263】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、ベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0264】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 20

【0265】

対象において酸化ストレスを調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

【0266】

一実施形態において、対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物の製造方法であって、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、等量のいずれか1種の抽出物、または抽出物の合計によって提供されるよりも高いプロテインキナーゼ調節活性を提供する量で組み合わせる工程を有する方法が本明細書において提示される。 30

【0267】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、水、エタノール、酢酸エチル、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される抽出溶媒を用いて抽出される。

【0268】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1：1：1：1の重量比で組み合わされて存在する。 40

【0269】

対象における疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は約6：1：3：1の重量比で組み合わされる。

【0270】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、少なくとも1種の二次治療剤と組み合わせる工程をさらに有する。

【0271】

10

20

30

40

50

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ(100c10)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CоQ10、ビタミン、纖維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

#### 【0272】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物およびターメリック抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 10

#### 【0273】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果実抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

#### 【0274】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、ベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 20

#### 【0275】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

#### 【0276】

対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節するための活性増強組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 30

#### 【0277】

一実施形態において、治療用組成物を製造する方法であって、一次治療剤を提供する工程と、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、一次治療剤の治療効果を、等量のいづれか1種の抽出物単独によって提供される治療効果の増加よりも増加させる量で一次治療剤と組み合わせる工程を含む方法が本明細書に提示される。

#### 【0278】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を水、エタノール、酢酸エチル、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される抽出溶媒を用いてまず抽出する工程をさらに有する。 40

#### 【0279】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約1:1:1:1の重量比で組み合わされて存在する。

#### 【0280】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物は、約6:1:3:1の重量比で組み合わされる。

#### 【0281】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物を、少なくとも1種の二次治療剤と組み合わせる工程をさらに有する。 50

## 【0282】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、少なくとも1種の二次治療剤は、ベルガモット、マンゴスチン、ベルベリン、アルギニン、シトルリン、グルタミン、亜鉛、ビート、ロクロ(10cl0)、タンパク質、クルクミン、フィトステロール、魚油、CoQ10、ビタミン、繊維、イヌリン、およびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーを有する。

## 【0283】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、リンゴ、ブドウ、緑茶、およびオリーブ抽出物と、ブルーベリー濃縮物、トウガラシ抽出物およびターメリック抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 10

## 【0284】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果実抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

## 【0285】

治療用組成物の製造方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、ベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 20

## 【0286】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。 20

## 【0287】

治療用組成物を製造する方法の一実施形態において、該方法は、一次治療剤、ブルーベリー濃縮物とリンゴ、ブドウ、緑茶、オリーブ、トウガラシ、およびターメリック抽出物とを、マンゴスチン果皮抽出物およびベルガモット抽出物と組み合わせる工程をさらに有する。

## 【0288】

本開示の実施形態を、以下の実施例を参照して説明するが、これらの実施例は、単なる例示目的で提供され、本発明の範囲または解釈を限定するために使用されるべきではない。 30

## 【実施例1】

## 【0289】

10成分のフィトコンプレックス(「PC10」)は、酸素ラジカル吸収能において相乗効果を示す。

## 【0290】

酸素ラジカル吸収能(ORAC)アッセイを用いた酸素ラジカルを吸収するその能力において相乗作用を示す10成分フィトコンプレックス(PC10)を下記のように調製する。 40

## 【0291】

化学物質 - すべての化学物質は、標準的な化学物質供給業者(例えば、Sigma、St. Louis、MO)から購入し、市販されている最高純度であった。使用した試薬には、75mMリン酸カリウム(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(pH=7.4); 0.64M AAPH(2'2'-アゾビス(2-アミジノ-プロパン)二塩酸塩); 10mM Trolox(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸); 4.4×10-6Mストックフルオレセイン、ナトリウム塩; および1:1のアセトン/水が含まれていた。

## 【0292】

PC10の材料 - 10種の市販試料、リンゴ果実抽出物(R11309)、ベルガモット果実抽出物(R13216)、ブルーベリー果実濃縮物(R10990)、トウガラシ 50

果実（R 1 1 5 0 5）、ブドウ種子抽出物（R 1 3 5 4 5）、ブドウの皮抽出物（R 1 3 5 5 5）、緑茶の葉抽出物（R 1 3 5 6 8）、マンゴスチン果皮抽出物（R 2 6 6 9 9）、オリーブの葉抽出物（R 1 5 0 2 0）、およびターメリックの根および根茎抽出物（R 1 7 0 6 5）を、それらの酸素ラジカル捕捉活性について個別、およびさまざまな組み合わせで試験した。

#### 【0293】

試料調製 - 試料を微粉に粉碎し、完全に混合した。50 mg の試料（0.1 mg まで正確に）を35 ml の遠心チューブに移し、25 ml のアセトン／水（50：50、v/v）抽出溶液と混合した。次いで、試料を60分間超音波処理し（20～40分間振とう）、3.5 K rpm で10分間遠心分離した。

10

#### 【0294】

P C 1 0 材料は、リンゴ果実抽出物、ベルガモット果実抽出物、ブルーベリー果実濃縮物、トウガラシ抽出物、ブドウ種子抽出物、ブドウの皮抽出物、緑茶の葉抽出物、マンゴスチン果皮抽出物、オリーブの葉抽出物、ターメリックの根および根茎抽出物を、1：1：1：1：1：1：1：1 の数値比から開始して、O R A C 活性と成分のコストに基づいて成分の相対量を増減させて組み合わせることによって製剤化した。

#### 【0295】

アッセイ方法論 - ブランク、標準および試料のキュベットを28 ± 1 の乾燥浴に入れ、100 μL の8.8 × 10 - 8 M フルオレセインおよび2.50 mL の緩衝液を各キュベットに添加し、50 μL の緩衝液をブランクに添加した。50 μL の試料溶液を試料キュベットに添加した。キュベットに蓋をして短時間混合した。キュベットをR F - 1 5 0 蛍光分光光度計のホルダーに入れ、初期蛍光（f l o r e s c e n c e）をf 0として記録した。時間t = 0 に100 μL のA A P H を各キュベットに添加した。キュベットに蓋をして短時間ボルテックス混合した。蛍光（R F U）を、蛍光減衰が終わるまで、または蛍光値が初期蛍光読み取り値の5%未満になるまで、5分間隔で測定した。R F U はf 1、f 2等として記録した。蛍光減衰は60分で完了した。

20

#### 【0296】

計算 - この実施例における酸素ラジカル捕捉活性の半抑制濃度（I C<sub>50</sub>）は、20分以内に蛍光減衰を50%抑制するために必要な濃度を補間することによって計算した。次いで、試験成分の相乗効果を、併用指数（C I）パラメータを用いて定量化した。このパラメータは、相乗効果または拮抗作用ではなく、相加効果のみを定義する。しかし、以下に記載するように、相乗効果を、予想される相加効果より高い（C I > 1）として定義し、拮抗作用を、予想される相加効果未満（C I < 1）として定義した。

30

#### 【0297】

任意の複数成分組み合わせの予想半抑制濃度を、下記の関係を用いて推定した：

$$[1 / \text{予想 } I C_{50}] = [F_a / I C_{50 A}] + [F_b / I C_{50 B}] + \dots + [F_n / I C_{50 N}]$$

および  $F_a + F_b + \dots + F_n = 1$

（式中、F a = 組み合わせにおける成分Aのモル分率、およびF n = 組み合わせにおけるn番目の成分のモル分率ならびにI C<sub>50 A</sub> = 成分Aの観測I C<sub>50</sub>。次いで、C Iは以下のように計算した、C I = 予想[I C<sub>50</sub>] / 観測[I C<sub>50</sub>]。C I = 1の表示を相加効果として用いて、同じ作用様式を有する相互に排他的な化合物、または完全に独立した作用様式を有する相互に非排他的な薬物について、以下の関係が定義される：C I < 1、= 1、および>1 は、それぞれ拮抗作用、相加性および相乗性を示す。）

40

#### 【0298】

結果 - 表1に見られるように、10成分のフィトコンプレックスの観測I C<sub>50</sub>は18.6 mg/Lであったが、計算された予想I C<sub>50</sub>値は26.5 mg/Lであり、C I = 1.43となった。このレベルの相違は予想外であり、P C 1 0 製剤の酸素ラジカル捕捉活性に関する新規で予想外の発見であった。

#### 【0299】

50

## 【表1】

表1：10成分のフィトコンプレックス（P C 1 0）の酸素ラジカル吸収能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [mg/L]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg/mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	6.8	0.085	0.0124
ベルガモット果実†	46.3	0.704	0.0152
ブルーベリー果実*	1,283	0.014	0.000011
トウガラシ果実†	887	0.014	0.000016
ブドウ種子*	10.2	0.014	0.0014
ブドウの皮†	373	0.014	0.000038
緑茶の葉†	67.4	0.042	0.00063
マンゴスチン果皮†	49.6	0.014	0.00028
オリーブの葉	101	0.014	0.000140
ターメリックの根†	11.2	0.085	0.0076
フィトコンプレックス（10）**	18.6	1.000	0.0377

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックス（10）は、10種類の試験成分それぞれの相対量を含有する。P C 1 0 の予想 I C 5 0 = 1 / [0.0377] = 26.5 μg/mL。

10

## 【0300】

結論：約 6 : 50 : 1 : 1 : 1 : 3 : 1 : 1 : 6 の比の 10 成分フィトコンプレックス（P C 1 0）は、この個別の成分の合計と比較して、1.42 倍の予想外の酸素ラジカル捕捉活性の増加を示した。

## 【実施例2】

## 【0301】

8成分のフィトコンプレックスは、酸素ラジカル吸収能において相乗効果を示す。

## 【0302】

標準O R A C アッセイにおけるその成分の予想寄与の合計に対する 9 成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

30

## 【0303】

化学薬品 - この実施例で使用した全ての化学薬品は、実施例1において先に記載したものであった。

## 【0304】

P C 8 の材料 - ベルガモットおよびマンゴスチン果皮を除外して、この実施例で使用した試験材料は、実施例1について先に記載したものを含んだ。

## 【0305】

アッセイ方法論 - この方法論は、アッセイを 96 ウエルマイクロプレート蛍光光度計において波長 493 nm (励起) / 520 nm (発光) で 2 分ごとに 20 分間実施したことなどを除いて、実施例1に概説したとおりであった。

40

## 【0306】

計算 - 酸素ラジカル捕捉活性についての半抑制濃度 (I C<sub>50</sub>) を、C a l c u S y n (B I O S O F T、F e r g u s o n、M O) を用いて計算した。この統計的パッケージは、T - C Chou および P . T a l a l y [(1984) Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 22, 27 - 55.] により記載された半有効法を用いて多剤用量 - 効果計算を実施し、当該文献はこの参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0307】

50

簡潔には、この分析は、「用量」および「効果」を最も単純な可能な形態で相関させる： $f_a / f_u = (C / C_m)m$ （式中、 $C$ は化合物の濃度または用量であり、 $C_m$ は効力を表す半有効用量である）。 $C_m$ は半有効プロットの×切片から決定される。試験材料の濃度によって影響される割合は $f_a$ であり、濃度の影響を受けない割合は $f_u$ （ $f_u = 1 - f_a$ ）である。指數 $m$ は、用量-効果曲線のシグモイド曲線性または形状を示すパラメータであり、半有効プロットの傾きによって推定される。

#### 【0308】

半有効プロットは、 $x = \log(C)$ 対 $y = \log(f_a / f_u)$ のグラフであり、対数形式のChouの半有効方程式に基づく。半有効方程式に対するデータの適合度は、半有効プロットの線形相関係数 $r$ によって表される。通常、酵素または受容体系からの実験データは、 $r > 0.96$ 、組織培養由来で $r > 0.90$ 、動物系で $r > 0.85$ を有する。  
10

#### 【0309】

試験成分の相乗効果を、実施例1で定義した併用指標（CI）パラメータを用いて定量化した。

#### 【0310】

任意の複数成分の組み合わせの予想半抑制濃度を、下記の関係を用いて推定した：

$$[1 / \text{予想 } IC_{50}] = [F_a / IC_{50A}] + [F_b / IC_{50B}] + \dots + [Fn / IC_{50N}] \text{ および}$$

$$\text{および } F_a + F_b + \dots + Fn = 1$$

（式中、 $F_a$ =組み合わせにおける成分Aのモル分率、および $F_n$ =組み合わせにおけるn番目の成分のモル分率ならびに $IC_{50A}$ =成分Aの観測 $IC_{50}$ 。次いで、CIは以下のように計算した、 $CI = \text{予想 } [IC_{50}] / \text{観測 } [IC_{50}]$ 。  
20

#### 【0311】

$CI = 1$ の表示を相加効果として用いて、本発明者らは、同じ作用様式を有する相互に排他的な化合物、または完全に独立した作用様式を有する相互に非排他的な薬物について、以下の関係を得た： $CI < 1$ 、 $= 1$ 、および $> 1$ は、それぞれ拮抗作用、相加効果および相乗効果を示す。

#### 【0312】

結果-PC8の半抑制濃度（ $IC_{50}$ ）は $0.0350 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、計算された予想 $IC_{50}$ は $0.0436 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 $CI = 1.31$ となった。したがって、PC8は、その成分の活性の合計から予想されるよりも1.3倍の酸素ラジカル捕捉活性を相乗的に生成した。  
30

#### 【0313】

【表2】

表2：8成分のフィトコンプレックス（P C 8）の酸素ラジカル吸収能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg / mL]	相対量 [F]	F n / [ I C <sub>50</sub> ] [ μg / mL ] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 02	0. 300	1.5
ブルーベリー果実*	25. 55	0. 050	0. 002
トウガラシ果実†	111	0. 050	0. 000450
ブドウ種子*	0. 0413	0. 050	1. 212
ブドウの皮†	0. 233	0. 050	0. 215
緑茶の葉†	0. 04	0. 150	3. 75
オリーブの葉	0. 08	0. 050	0. 625
ターメリックの根†	0. 43	0. 300	0. 698
フィトコンプレックス (P C 8) **	0. 0350	1. 000	21. 58

†抽出物／＊濃縮物／\*\*フィトコンプレックスP C 8は、8種の試験材料のそれぞれの相対量[F]を含有する。P C 8の予想 I C<sub>50</sub> = 1 / [21. 58] = 0. 046 μg / mL。

## 【0314】

結論 - C I = 1. 31で、P C 8はその成分の合計から予想されるよりも1. 31倍の酸素ラジカル捕捉活性を予想外に生成した。 20

## 【実施例3】

## 【0315】

マンゴスチン果実を含有する9成分のフィトコンプレックス（「P C 9 f」）は、酸素ラジカル吸収能において相乗効果を示す。

## 【0316】

標準O R A C アッセイにおいて関連する成分の予想寄与の合計に対する9成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

## 【0317】

すべての化学物質、方法および計算は、実施例2に記載のように行った。

30

## 【0318】

P C 9 f の材料 - この実施例で使用した試験材料は、表3に記載した成分および相対量を含有していた。

## 【0319】

結果 - P C 9 f の I C<sub>50</sub> は 0. 0410 μg / mL であったが、計算された予想 I C<sub>50</sub> は 0. 0. 049 μg / mL であり、C I = 1. 20 となった。したがって、P C 9 f は、その成分の合計の活性から予想されるよりも 1. 20 倍の酸素ラジカル捕捉活性を相乗的に生成した。

## 【0320】

10

## 【表3】

表3：マンゴスチン果実を含有する9成分フィトコンプレックス（P C 9 f）の酸素ラジカル吸収能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg / mL]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg / mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 02	0. 286	14. 3
ブルーベリー果実*	25. 55	0. 0476	0. 002
トウガラシ果実†	111	0. 0476	0. 000432
ブドウ種子*	0. 0413	0. 0476	1. 19
ブドウの皮†	0. 233	0. 0476	0. 238
緑茶の葉†	0. 04	0. 1429	3. 573
マンゴスチン果実†	3. 99	0. 0476	0. 012
オリーブの葉	0. 08	0. 0476	0. 595
ターメリックの根および根茎†	0. 43	0. 286	0. 664
フィトコンプレックス（P C 9 f）	0. 0410	1. 000	20. 56

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックス P C 9 f は、9種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。P C 9 f の予想 I C<sub>50</sub> = 1 / [20. 56] = 0. 049 μg / mL。

## 【0321】

結論 - C I = 1. 20 で、P C 9 f はその成分の合計から予想されるよりも 1. 2 倍の酸素ラジカル捕捉活性を予想外に生成した。

## 【実施例4】

## 【0322】

8成分のフィトコンプレックス（P C 8）はフリーラジカルのクエンチングにおいて相乗効果を示す。

## 【0323】

フリーラジカルを捕捉するためのその成分の予想寄与の合計に対する8成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

## 【0324】

方法論 - 2, 2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル（D P P H）アッセイを用いて、試験材料によるフリーラジカルの捕捉を評価した。このアッセイは、水素供与体が抗酸化物質であるという理論に基づいている。アッセイは、ラジカルスカベンジャーである化合物を測定する。安定なフリーラジカル D P P H \* は抗酸化物質から水素を受容する。抗酸化効果は、試験試料中の D P P H <sup>-</sup> の消失に比例する。Dudonneによって記載された手順を、アッセイを 96 ウエルマイクロタイタープレートで行うように変更して用いた [Dudonne, S., Vitrac, X., Coutiere, P., Woillez, M., and Merillon, J. M. (2009) Comparative Study of Antioxidant Properties and Total Phenolic Content of 30 Plant Extracts of Industrial Interest Using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC Assays, J Agric Food Chem 57, 1768-1774]。

## 【0325】

P C 8 の材料 - この研究で使用した試験材料は、実施例 2 と表 2 および 4 とに記載したとおりであった。

## 【0326】

計算 - 実施例 2 に記載のように計算を行った。

## 【0327】

結果 - P C 8 の半抑制濃度 (I C<sub>50</sub>) は 15. 6 μg / mL であったが、計算された

10

20

30

40

50

予想  $I C_{50}$  は  $17.9 \mu g / mL$  であり、 $C I = 1.15$  となった。したがって、PC 8 は、その成分の合計の 1.2 倍のフリーラジカルクエンチング活性を相乗的に生成した。

### 【0328】

【表4】

表4：8成分のフィトコンプレックス（PC 8）のフリーラジカルクエンチング能に関する併用指標の決定

試験材料	観測 $I C_{50}$ [ $\mu g / mL$ ]	相対量 [F]	$F_n / [I C_{50}]^{-1}$ [ $\mu g / mL$ ] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	14.1	0.300	0.0213
ブルーベリー果実*	2713	0.050	0.0000184
トウガラシ果実†	7225	0.050	0.00000692
ブドウ種子*	5.52	0.050	0.00906
ブドウの皮†	107	0.050	0.000469
緑茶の葉†	6.89	0.150	0.0218
オリーブの葉	50.3	0.050	0.000993
ターメリックの根†	137	0.300	0.00218
フィトコンプレックス (PC 8) **	15.6	1.000	0.0558

†抽出物／＊濃縮物／\*\*フィトコンプレックス PC 8 は、8種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。PC 8 の予想  $I C_{50} = 1 / [0.0558] = 17.92 \mu g / mL$ 。

### 【0329】

結論 -  $C I = 1.15$  で、PC 8 はその成分の合計よりも 1.2 倍のフリーラジカルクエンチング活性を予想外に生成した。

### 【実施例 5】

### 【0330】

マンゴスチン果実を含有する 9 成分のフィトコンプレックス（「PC 9f」）は、フリーラジカルクエンチングにおいて相乗効果を示す。

### 【0331】

フリーラジカルを捕捉するためのその成分の予想寄与の合計に対する 9 成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

### 【0332】

すべての化学物質および計算は実施例 2 に記載のとおりであり、方法は実施例 4 に先に提示したとおりであった。

### 【0333】

PC 9f の材料 - この実施例で使用した試験材料は、表 3 および 5 に記載された成分および相対量を含有していた。

### 【0334】

結果 - PC 9f の  $I C_{50}$  は  $16.2 \mu g / mL$  であったが、計算された予想  $I C_{50}$  は  $18.8 \mu g / mL$  であり、 $C I = 1.16$  となった。したがって、PC 9f は、その成分の合計の活性から予想されるよりも 1.8 倍の酸素ラジカル捕捉活性を相乗的に生成した。

### 【0335】

10

20

30

40

## 【表 5】

表 5 : マンゴスチン果実を含有する 9 成分フィトコンプレックス (PC 9 f) のフリーラジカルクエンチング能に関する併用指標の決定

試験材料	観測 IC <sub>50</sub> [μg / mL]	相対量 [F]	F n / [IC <sub>50</sub> ] [μg / mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	14.1	0.286	0.0202664
ブルーベリー果実*	2713	0.048	0.00000175
トウガラシ果実†	7225	0.048	0.00000065 9
ブドウの種子†	5.52	0.048	0.0086269
ブドウの皮†	106.6	0.048	0.0004465
緑茶の葉†	6.89	0.143	0.0207460
マンゴスチン果実†	3527	0.048	0.00000135
オリーブの葉	50.3	0.048	0.0009455
ターメリックの根および根茎†	137	0.286	0.0020804
フィトコンプレックス (PC 9 f)	16.2	1.000	0.0531

† 抽出物 / \* 濃縮物 / \*\* フィトコンプレックス PC 9 f は、9 種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。PC 9 f の予想 IC<sub>50</sub> = 1 / [0.0531] = 18.8 μg / mL。

## 【0336】

10

結論 - C I = 1.16 で、PC 9 f はその成分の合計から予想されるよりも 1.2 倍の酸素ラジカル捕捉活性を予想外に生成した。

## 【実施例 6】

## 【0337】

20

マンゴスチン果皮を含有する 9 成分フィトコンプレックス (「PC 9 p」) は、フリーラジカルクエンチングにおいて相乗効果を示す。

## 【0338】

フリーラジカルを捕捉するためのその成分の予想寄与の合計に対する 9 成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

## 【0339】

30

化学物質および方法は実施例 4 に先に提示したとおりであり、計算は実施例 2 に記載したとおりであった。

## 【0340】

PC 9 p の材料 - この実施例で使用した試験材料は、表 6 に記載した成分および相対量を含有した。

## 【0341】

## 【表6】

表6：マンゴスチン果皮を含有する9成分フィトコンプレックス（P C 9 p）のフリーラジカルクエンチング能に関する併用指標の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg/mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	14.1	0.286	0.0203
ブルーベリー果実*	2713	0.0476	0.0000175
トウガラシ果実†	7225	0.0476	0.0000066
ブドウの種子†	5.52	0.0476	0.0086
ブドウの皮†	106.6	0.0476	0.000447
緑茶の葉†	6.89	0.143	0.0207
マンゴスチン果皮†	26.7	0.0476	0.00178
オリーブの葉	50.3	0.0476	0.000945
ターメリックの根および根茎†	137	0.286	0.0021
フィトコンプレックス（P C 9 p）	13.4	1.000	0.0549

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックスP C 9 pは、9種の試験材料のそれぞれの相対量[F]を含有する。P C 9 pの予想 I C<sub>50</sub>=1/[0.0549]=18.2 μg/mL。

## 【0342】

結果 - P C 9 p の I C<sub>50</sub> は 0.13.4 μg/mL であったが、計算された予想 I C<sub>50</sub> は 18.2 μg/mL であり、C I = 1.36 となった。したがって、P C 9 p は、その成分の合計の活性から予想されるよりも 1.4 倍のフリーラジカルクエンチング活性を相乗的に生成した。

## 【0343】

結論 - C I = 1.36 で、P C 9 p はその成分の合計よりも 1.4 倍のフリーラジカルクエンチング活性を予想外に生成した。

## 【実施例7】

## 【0344】

9成分フィトコンプレックス（「P C 9 b」）は、ペルオキシナイトライト（ONO O<sup>-</sup>）捕捉能において相乗効果を示す。

## 【0345】

ペルオキシナイトライトの捕捉において、その成分の予想寄与の合計に対して相乗作用の可能性がある9成分フィトコンプレックスを、以下に示すように調製する。

## 【0346】

方法論 - ペルオキシナイトライト（ONO O<sup>-</sup>）捕捉能を、Kimらにより記載された手順 [Kim, J.Y., Kim, H.S., Kang, H.S., Choi, J.S., Yokozawa, T., and Chung, H.Y. (2008) Antioxidant potential of dimethyl lithospermate isolated from Salvia miltiorrhiza (red sage) against peroxynitrite, J Med Food 11, 21-28] に従って、アッセイをキュベットの代わりに 96 ウェルマイクロタイプレートに変更して測定した。

## 【0347】

計算は実施例2に記載のとおりであった。

## 【0348】

P C 9 b の材料 - 実施例1に記載のベルガモット抽出物に加えて、この研究で使用した残りの試験材料は、実施例2と表2および4とに P C 8 として記載したとおりであった。

## 【0349】

P C 9 b の I C<sub>50</sub> は 0.974 μg/mL であったが、計算された予想 I C<sub>50</sub> は 1.67 μg/mL であり、C I = 1.71 となった。したがって、P C 9 b は、その成分

10

20

30

40

50

の合計から予想されるよりも、1.7倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

### 【0350】

#### 【表7】

表7：ベルガモットを含有する9成分フィトコンプレックス（P C 9 b）のペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [ I C <sub>50</sub> ] [μg/mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 875	0. 0857	0. 0979
ベルガモット	3. 34	0. 714	0. 214
ブルーベリー果実*	35. 7	0. 0143	0. 000401
トウガラシ果実†	31. 0	0. 0143	0. 000461
ブドウ種子*	0. 472	0. 0143	0. 0303
ブドウの皮†	3. 11	0. 0143	0. 00460
緑茶の葉†	0. 185	0. 0429	0. 232
オリーブの葉	1. 17	0. 0143	0. 0122
ターメリックの根†	10. 3	0. 0857	0. 00834
フィトコンプレックス (P C 9 b) **	0. 974	1. 000	0. 600

†抽出物／＊濃縮物／\*\*フィトコンプレックス P C 9 bは、9種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。P C 9 bの予想 I C<sub>50</sub>=1 / [0. 600]=1. 67 μg/mL。

### 【0351】

結論 - C I = 1.71で、P C 9 bは、その成分の合計から予想されるより1.7倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

### 【実施例8】

#### 【0352】

9成分フィトコンプレックス（「P C 9 f」）は、ペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能において相乗効果を示す。

#### 【0353】

ペルオキシナイトライトの捕捉においてその成分の予想寄与の合計に対する、マンゴスチン果実を含有する新規な相乗作用の可能性がある9成分フィトコンプレックスを評価した。

#### 【0354】

方法論 - 方法および計算は実施例7に先に記載したとおりであり、計算は実施例2に記載したとおりであった。

#### 【0355】

P C 9 f の材料 - 実施例3および表3および8に記載されたP C 9 f および成分がこの実施例の試験材料であった。P C 9 f のI C<sub>50</sub>は0.486 μg/mLであったが、計算された予想 I C<sub>50</sub>は0.777 μg/mLであり、C I = 1.60となった。したがって、P C 9 f は、その成分の合計から予想されるよりも、1.6倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

#### 【0356】

10

20

30

40

## 【表 8】

表8：9成分のフィトコンプレックス（P C 9 f）のペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg/mL] -1
リンゴ果実†	0. 875	0. 286	0. 326
ブルーベリー果実*	35. 7	0. 0476	0. 001
トウガラシ果実†	31. 0	0. 0476	0. 002
ブドウの種子†	0. 472	0. 0476	0. 101
ブドウの皮†	3. 11	0. 0476	0. 015
緑茶の葉†	0. 185	0. 143	0. 773
マンゴスチン果実†	68. 3	0. 0476	0. 001
オリーブの葉	1. 17	0. 0476	0. 041
ターメリックの根および根茎†	10. 3	0. 286	0. 028
フィトコンプレックス（P C 9 f）	0. 486	1. 000	1. 29

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックスP C 9 fは、9種の試験材料のそれぞれの相対量[F]を含有する。P C 9 fの予想I C<sub>50</sub>=1/[1. 29]=0. 777 μg/mL。

10

20

## 【0357】

結論 - C I = 1. 60で、P C 9 fは、その成分の合計から予想されるより1. 6倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【実施例9】

## 【0358】

9成分フィトコンプレックス（「P C 9 f」）+ベルガモットは、ペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能において相乗効果を示す。

## 【0359】

ペルオキシナイトライトの捕捉において、マンゴスチン果実とベルガモットを含有する新規な9成分フィトコンプレックスの相乗作用の可能性を、その成分の予測寄与の合計に30 対して評価した。

## 【0360】

方法論 - 方法および計算は、それぞれ実施例7および2に先に記載したとおりであった。

## 【0361】

P C 9 f + ベルガモットの材料 - 実施例3と表3および9とに記載されたP C 9 fおよび成分が、実施例1に記載のベルガモット抽出物と併せてこの実施例の試験材料であった。P C 9 f + ベルガモット果実抽出物のI C<sub>50</sub>は0. 556 μg/mLであったが、計算された予想I C<sub>50</sub>は1. 69 μg/mLであり、C I = 3. 04となった。したがって、P C 9 f + ベルガモット果実抽出物は、その成分の合計から予想されるよりも、3. 0倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

## 【0362】

30

40

## 【表9】

表9：9成分フィトコンプレックス（P C 9 f）+ベルガモット果実抽出物のペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg/mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 875	0. 0845	0. 097
ベルガモット果実†	3. 34	0. 7042	0. 211
ブルーベリー果実*	35. 7	0. 0141	0. 000395
トウガラシ果実†	31. 0	0. 0141	0. 000455
ブドウの種子†	0. 472	0. 0141	0. 0299
ブドウの皮†	3. 11	0. 0141	0. 00454
緑茶の葉†	0. 185	0. 0423	0. 229
マンゴスチン果実†	68. 3	0. 0141	0. 000206
オリーブの葉	1. 17	0. 0141	0. 0121
ターメリックの根および根茎†	10. 3	0. 0845	0. 00822
フィトコンプレックス（P C 9 f） +ベルガモット	0. 556	1. 000	0. 592

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックス P C 9 f +ベルガモットは、9種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。P C 9 f +ベルガモットの予想 I C<sub>50</sub> = 1 / [0. 592] = 1. 69 μg / mL。

10

20

## 【0363】

結論 - C I = 3. 04で、P C 9 f +ベルガモット果実抽出物は、その成分の合計から予想されるよりも3. 0倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【実施例10】

## 【0364】

9成分フィトコンプレックス（「P C 9 p」）は、ペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能において相乗効果を示す。

## 【0365】

ペルオキシナイトライトの捕捉において、マンゴスチン果皮を含有する新規な9成分フィトコンプレックス（P C 9 p）の相乗作用の可能性を、その成分の予想寄与の合計に対して評価した。

30

## 【0366】

方法論 - 方法および計算は、それぞれ実施例7および2に先に記載したとおりであった。

## 【0367】

P C 9 p の材料 - P C 9 p および表10に記載されている成分がこの実施例の試験材料であった。P C 0 p の I C<sub>50</sub> は 0. 523 μg / mL であったが、計算された予想 I C<sub>50</sub> は 0. 768 μg / mL であり、C I = 1. 47 となった。したがって、P C 9 p は、その成分の合計から予想されるよりも、1. 5倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

40

## 【0368】

## 【表 1 0】

表 1 0 : 9 成分のフィトコンプレックス (P C 9 p) のペルオキシナイトライト (O N O O<sup>-</sup>) 捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 I C <sub>50</sub> [μg / mL]	相対量 [F]	F n / [I C <sub>50</sub> ] [μg / mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 875	0. 286	0. 326
ブルーベリー果実*	35. 7	0. 048	0. 00133
トウガラシ果実†	31. 0	0. 048	0. 00154
ブドウの種子†	0. 472	0. 048	0. 101
ブドウの皮†	3. 11	0. 048	0. 0153
緑茶の葉†	0. 185	0. 143	0. 773
マンゴスチン果皮†	3. 26	0. 048	0. 0146
オリーブの葉	1. 17	0. 048	0. 0408
ターメリックの根および根茎†	10. 3	0. 286	0. 0278
フィトコンプレックス (P C 9 p)	0. 523	1. 00	1. 30

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックス P C 9 p + ベルガモットは、9種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。P C 9 p + ベルガモットの予想 I C<sub>50</sub> = 1 / [1. 30] = 0. 768 μg / mL。

## 【0 3 6 9】

結論 - C I = 1. 47 で、P C 9 p は、その成分の合計から予想されるより 1. 5 倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【実施例 1 1】

## 【0 3 7 0】

10 成分フィトコンプレックス (「P C 1 0」) は、ペルオキシナイトライト (O N O O<sup>-</sup>) 捕捉能において相乗効果を示す。

## 【0 3 7 1】

ペルオキシナイトライトの捕捉において、新規な 10 成分フィトコンプレックス (P C 1 0) の相乗作用の可能性を、その成分の予想寄与の合計に対して評価した。

## 【0 3 7 2】

方法論 - 方法および計算は、それぞれ実施例 7 および 2 に先に記載したとおりであった。

## 【0 3 7 3】

P C 1 0 の材料 - P C 1 0 および実施例 1 および表 1 に記載の成分がこの実施例の試験材料であった。

## 【0 3 7 4】

結論 - P C 1 0 の I C<sub>50</sub> は 1. 02 μg / mL であったが、計算された予想 I C<sub>50</sub> は 1. 68 μg / mL であり、C I = 1. 64 となった。したがって、P C 1 0 は、その成分の合計から予想されるよりも、1. 6 倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

## 【0 3 7 5】

10

20

30

40

## 【表 1 1】

表 1 1 : 10 成分のフィトコンプレックス (PC 10) のペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) 捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測 IC <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [IC <sub>50</sub> ] [μg/mL] <sup>-1</sup>
リンゴ果実†	0. 875	0. 085	0. 0965
ベルガモット果実†	3. 34	0. 704	0. 211
ブルーベリー果実*	35. 7	0. 0141	0. 000395
トウガラシ果実†	31. 0	0. 0141	0. 000455
ブドウの種子†	0. 472	0. 0141	0. 0299
ブドウの皮†	3. 11	0. 0141	0. 00454
緑茶の葉†	0. 185	0. 0423	0. 229
マンゴスチン果皮†	3. 26	0. 0141	0. 00432
オリーブの葉	1. 17	0. 0141	0. 0121
ターメリックの根および根茎†	10. 3	0. 0845	0. 00822
フィトコンプレックス (PC 10)	1. 02	1. 00	0. 596

† 抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックス PC 10 は、10 種の試験材料のそれぞれの相対量 [F] を含有する。PC 10 の予想 IC<sub>50</sub> = 1 / [0. 596] = 1. 68 μg/mL。

10

20

## 【0376】

結論 - C I = 1. 64 で、PC 10 は、その成分の合計から予想されるより 1. 6 倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【実施例 1 2】

## 【0377】

4 成分フィトコンプレックス (PC 4) の 2 種の製剤は、ペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) 捕捉能において相乗効果を示す。

## 【0378】

2 種の製剤で試験した場合のペルオキシナイトライトの捕捉において、新規な 4 成分フィトコンプレックス (PC 4) の相乗作用の可能性を、その成分の予想寄与の合計に対して評価した。

30

## 【0379】

方法論 - 方法および計算は、それぞれ実施例 7 および 2 に先に記載したとおりであった。

## 【0380】

PC 4 の材料 - PC 4 は、表 1 2 および 1 3 に記載された成分と実施例 1 に記載された成分とから成った。個々の 4 種の成分の相対量は、1 : 1 : 1 : 1 = PC 4 . 1 (表 1 3) および 6 : 3 : 1 : 1 = PC 4 . 2 であった。

## 【0381】

結論 - PC 4 . 1 の IC<sub>50</sub> は 0. 216 μg/mL であったが、計算された予想 IC<sub>50</sub> は 0. 420 μg/mL であり、C I = 1. 95 となった。したがって、PC 4 . 1 は、その成分の合計から予想されるよりも、2. 0 倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

40

## 【0382】

## 【表12】

表12：4成分フィトコンプレックス（PC4.1）のペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測IC <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [IC <sub>50</sub> ] [μg/mL] -1
リンゴ果実†	0. 875	0. 250	0. 286
ブドウの種子†	0. 472	0. 250	0. 530
緑茶の葉†	0. 185	0. 250	1. 352
オリーブの葉	1. 17	0. 250	0. 214
フィトコンプレックス（PC4.1）	0. 216	1. 00	2. 382

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックスPC4.1は、4種の試験材料のそれぞれの相対量[F]を含有する；PC4.1の予想IC<sub>50</sub>=1/[2.382]=0.420 μg/mL。

## 【0383】

結論 - CI = 1.95で、PC4.1は、その成分の合計から予期されるよりも2.0倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【0384】

## 【表13】

10

表13：4成分フィトコンプレックス（PC4.2）のペルオキシナイトライト（ONOO<sup>-</sup>）捕捉能に関する併用指数の決定

試験材料	観測IC <sub>50</sub> [μg/mL]	相対量 [F]	F n / [IC <sub>50</sub> ] [μg/mL] -1
リンゴ果実†	0. 875	0. 545	0. 623
ブドウの種子†	0. 472	0. 0909	0. 193
緑茶の葉†	0. 185	0. 273	1. 475
オリーブの葉	1. 17	0. 0909	0. 078
フィトコンプレックス（PC4.2）	0. 201	1. 000	2. 369

20

†抽出物／＊濃縮物／＊＊フィトコンプレックスPC4.2は、4種の試験材料のそれぞれの相対量[F]を含有する。PC4.2の予想IC<sub>50</sub>=1/[2.369]=0.422 μg/mL。

30

## 【0385】

結果 - PC4.2のIC<sub>50</sub>は0.201 μg/mLであったが、計算された予想IC<sub>50</sub>は0.422 μg/mLであり、CI=2.10となった。したがって、PC4.2は、その成分の合計から予想されるよりも、2.0倍のペルオキシナイトライト捕捉能を相乗的に生成した。

40

## 【0386】

結論 - CI = 2.10で、PC4.2は、その成分の合計から予期されるより2.0倍のペルオキシナイトライト捕捉能を予想外に生成した。

## 【実施例13】

## 【0387】

295プロテインキナーゼに対するPC9pとベルガモット(PC10)の相乗的相互作用

## 【0388】

50

プロテインキナーゼは、リン酸基をドナー分子（通常はATP）からタンパク質のアミノ酸残基（通常スレオニン、セリンまたはチロシン）に転移することができるトランスフェラーゼクラスの酵素を表す。キナーゼは、酵素の調節のためのシグナル伝達に使用され、すなわち、コレステロール生合成、アミノ酸変換、またはグリコーゲン代謝回転などの酵素の活性を阻害または活性化することができる。大部分のキナーゼは1種類のアミノ酸残基に特化しているが、いくつかのキナーゼは2種類の異なるアミノ酸をリン酸化することができる二重の活性を示す。

#### 【0389】

方法 - PC9p、ベルガモットおよびPC9pとベルガモット(PC10製剤)との組み合わせの阻害効果を、Kinase Profiler(商標)アッセイ(Millipore UK Ltd. Dundee、英国)の295キナーゼのパネルにおいて、ヒトキナーゼ活性について個別に試験した。表14に列挙する特異的キナーゼのアッセイプロトコルは、<http://www.millipore.com/techpublications/tech1/pf3036>に要約されている。

10

#### 【0390】

用量応答を、半有効濃度を得る3種の濃度にわたって観測して、半抑制濃度(IC<sub>50</sub>)を、単純な補間にによって、PC9p、ベルガモット、およびPC10に関して決定した。PC10製剤の推定IC<sub>50</sub>を、PC9pおよびPC10に関して観測されたIC<sub>50</sub>を3:7の比で用いて、実施例2に記載のように計算した。

20

#### 【0391】

次いで、試験成分の相乗効果を、併用指数(CI)パラメータを用いて定量化した。このパラメータは、相乗効果または拮抗作用ではなく、相加効果のみを定義する。しかし、以下に記載するように、相乗効果を、予想される相加効果より高い(CI>1)として定義し、拮抗作用を、予想される相加効果未満(CI<1)として定義した。

#### 【0392】

任意の複数成分の組合せの予想される半抑制濃度を、以下の関係を用いて推定した：

$$[1 / \text{予想 } IC_{50}] = [0.3 / IC_{50} \text{ PC9p}] + [0.7 / IC_{50} \text{ ベルガモット}]$$

次いでCIを、 $CI = \text{予想 } [IC_{50}] / \text{観測 } [IC_{50}]$ のように計算した。CI=1の表示を相加効果として用いて、同じ作用様式を有する相互に排他的な化合物、または完全に独立した作用様式を有する相互に非排他的な薬物について、以下の関係が定義される：CI<1、=1、および>1は、それぞれ拮抗作用、相加効果および相乗効果を示す。これらの研究において、CI>1.10は、製剤間の相乗作用の証拠と考えられた。

30

#### 【0393】

【表 1 4】

表 1 4 : 295 キナーゼに対する PC9f、ベルガモット、および PC10 の相互作用に関する併用指数

キナーゼ	PC9f IC <sub>50</sub> [μg/mL]	ベルガモット IC <sub>50</sub> [μg/mL]	PC10 IC <sub>50</sub> [μg/mL]	Est P C10 IC <sub>50</sub> † [μg/mL]	C I
P13キナーゼ (p110a/p85a)	1068.73	5000	7.9	2377	002
P13キナーゼ (p110a(H1047R)/p85a)	5000.00	5000	25	5000	200
Met (Y1248D) HGF R	1.979	5000	0.05	6.59	132
Trk C	0.01	625	0.0002	0.02	86.1
BTK (R28H)	93.20	2.6	0.05	3.63	72.6
PKCβII	5000	5000	70	5000	71.9
Fms	4.18	9.0	0.12	6.70	54.0
Met (Y1248H)	0.73	5000	0.05	2.43	48.6
Met (M1268T) HGF R	0.500	187	0.05	1.66	33.2
GRK6 (凝固)	882.39	5000	63	2083	33.0
ACK1 (TNK2としても知られる)	0.05	65	0.01	0.166	24.9
Met (D1246N) (HG FR)	0.04	5000	0.005	0.133	24.4
PRAK (ストレス誘発)	0.17	192	0.05	0.579	11.6
CK2	46	0.07	0.01	0.100	11.4
cKit (V654A)	4.5	9.74	0.735	7.20	9.80
P13キナーゼ (p110b/p85a)	20.91	5000	7.2	69.0	9.65
Rse (To11様受容体/NFKβ)	24	5000	8.5	80.2	9.41
P13キナーゼ (p120g)	377.22	5000	120.29	1069	8.89
PIP5K1g (h)	0.02	5000	0.01	0.0780	8.33
EGFR	1.8	484	0.8	5.79	7.43
PKCμ (h)	163.46	5000	69.92	506	7.24
PEK (h)	3.3	5000	1.71	10.9	6.37
GCK (h)	0.01	20	0.01	0.0429	5.99
IR活性化	6.35	197	3.54	19.7	5.56
MSSK1 (h)	0.25	5000	0.16	0.848	5.42
cKit (D816H)	0.034	80	0.022	0.113	5.26
PrKX (h)	28.68	5000	18.65	94.3	5.06

10

20

30

40

P i m - 1 (h)	5. 4	4 9	2. 9 2	1 4. 4	4. 9 3
D R A K 1 (h)	2 1	1 3 1	1 1	5 0. 7	4. 6 3
G S K 3 $\beta$ (h)	8. 4	4 4 3	6. 7	2 6. 8	4. 0 1
M n k 2 (h)	0. 5 1	1 9	0. 4 1	1. 6 0	3. 9 3
T A K 1 (h)	3 1 6	1 7 5 4	1 9 4	7 4 1	3. 8 2
M E L K (h)	0. 7 8	5 5	0. 6 6	2. 5 1	3. 8 0
P R K 2 (h)	1 1	5 0 0 0	1 0	3 6. 5	3. 7 8
C K 1 $\gamma$ 3 (h)	4. 8 6	3 3 2	4. 1 9	1 5. 7	3. 7 4
J N K 3 (h)	2 6	5 0 0 0	2 3	8 4. 1	3. 7 3
N E K 1 1 (h)	1. 6	5 0 0 0	1. 5	5. 4 2	3. 6 2
c K i t	1 1. 6	1 0	2. 9 2	1 0. 5	3. 5 9
L y n (h)	5. 2	5 6 1	4. 8	1 7. 1	3. 5 8
P K C $\delta$ (h)	5 0	5 0 0 0	4 5	1 6 2	3. 5 8
C S K (h)	2. 3	4 1 1	2. 1 7	7. 6 2	3. 5 1
P h K $\gamma$ 2 (h)	0. 9	5 0 0 0	0. 8 5	2. 9 4	3. 4 4
L O K (h)	6. 3	5 0 0 0	6. 2 7	2 1. 0	3. 3 5
T B K 1 (h)	5. 0	6 2 5	4. 8 9	1 6. 4	3. 3 5
P K C $\zeta$ (h)	5. 0	5 0 0 0	4. 9 8	1 6. 6	3. 3 4
M e t (D 1 2 4 6 H) (h)	0. 0 5	5 9 7 4 4	0. 0 5 0	0. 1 6 7	3. 3 3
M e t (Y 1 2 4 8 C) (h)	0. 0 5	4 3 5 6	0. 0 5 0	0. 1 6 7	3. 3 3
S y k (h)	0. 0 5	2 3 1	0. 0 5 0	0. 1 6 7	3. 3 3
C L K 1 (h)	0. 0 5	3 7. 7	0. 0 5 0	0. 1 6 6	3. 3 2
F l t 4 (h)	0. 0 5	2 6. 3	0. 0 5 0	0. 1 6 6	3. 3 2
P D G F R $\alpha$ (D 8 4 2 V) (h)	0. 0 5	1 8. 4	0. 0 5 0	0. 1 6 6	3. 3 1
D Y R K 2 (h)	0. 0 5	1 4. 1	0. 0 5 0	0. 1 6 5	3. 3 1
R I P K 2 (h)	0. 0 5	1 3. 5	0. 0 5 0	0. 1 6 5	3. 3 0
M L K 1 (h)	0. 0 5	7. 6 4	0. 0 5 0	0. 1 6 4	3. 2 8
P K C $\alpha$ (h)	1 7 5	5 0 0 0	1 6 5	5 3 9	3. 2 7
B r S K 1 (h)	1 1. 7	1 3 0	9. 9	3 2. 2	3. 2 5
E p h A 4	4. 3 6	5 0 0 0	4. 5 0	1 4. 5 1	3. 2 2
A M P K $\alpha$ 2	1 5. 8	5 0 0 0	1 6. 6	5 2. 3	3. 1 6
C H K 2 (R 1 4 5 W) (h)	2. 9 9	6 8 9	3. 1 6	9. 8 6	3. 1 3
e E F - 2 K (h)	2 4. 4	5 0 0 0	2 5. 8	8 0. 3	3. 1 2
F l t 3 (D 8 3 5 Y) (h)	0. 0 5	1. 3 3	0. 0 5 0	0. 1 5 3	3. 0 6
L K B 1 (h)	1 0 1	5 0 0 0	1 0 5	3 2 1	3. 0 6
S R P K 2 (h)	5. 4 6	5 0 0 0	5. 9 8	1 8. 1	3. 0 3
F l t 3 (h)	0. 0 5	0. 8 3	0. 0 5 0	0. 1 4 6	2. 9 2
H I P K 2 (h)	4. 8 5	2 5. 0	3. 8 5	1 1. 1	2. 8 9
M S K 2 (h)	1 2. 9	5 0 0 0	1 5. 0	4 2. 6	2. 8 5
B r S K 2 (h)	1 7. 3	4 3	1 0. 8	2 9. 6	2. 7 4
C a M K I (h)	3 0. 7	5 0 0 0	3 7. 4	1 0 1	2. 7 0
R o s (h)	1 9. 4	5 0 0 0	2 4. 9	6 4. 2	2. 5 7
F G F R 1 (h)	2 0. 3	4 3 4	2 3. 8	6 1. 0	2. 5 6
E p h B 1	1 2. 6	6 2 5	1 6. 0	4 0. 2	2. 5 0

10

20

30

40

Fyn (h)	0. 655	328	0. 872	2. 17	2. 49
mTOR (h)	27. 9	5000	37. 7	91. 9	2. 44
Pim-2 (h)	5. 72	63	6. 57	15. 7	2. 39
cSRC (h)	21. 5	866	28. 6	67. 7	2. 37
CDK1／サイクリンB (h)	6. 57	5000	9. 45	21. 8	2. 31
IGF-1R (h)、活性化	19. 8	391	25. 8	59. 1	2. 29
CHK2 (I157T) (h)	3. 89	4412	5. 7	12. 9	2. 26
CK1γ1 (h)	16. 9	5000	24. 7	55. 8	2. 26
PKBβ (h)	23. 6	5000	34. 6	77. 8	2. 24
CDK3／サイクリンE (h)	20. 1	5000	29. 7	66. 4	2. 24
AMPKα1	6. 88	1769	10. 2	22. 7	2. 23
EphB3	26. 9	5000	39. 9	88. 5	2. 22
PAR-1Ba (h)	15. 4	5000	23. 1	51. 0	2. 20
Tec (h) 活性化	5. 04	5000	7. 6	16. 8	2. 19
DAPK2 (h)	22. 9	123	24	53. 2	2. 19
IRAK4 (h)	7. 67	764	12	25. 0	2. 16
PAK5 (h)	19. 7	5000	30	65. 1	2. 16
TAO1 (h)	13. 2	5000	20	43. 6	2. 15
IRAK1 (h)	14. 5	3679	22	47. 9	2. 15
ULK2 (h)	151	5000	219	469	2. 15
CDK2／サイクリンE (h)	19. 0	5000	29. 2	62. 7	2. 14
MusK (h)	15. 5	5000	24. 0	51. 4	2. 14
MAPK1 (h)	19. 4	5000	29. 9	64. 0	2. 14
NEK2 (h)	21. 5	5000	33. 5	71. 0	2. 12
PDGFRα (h)	35. 2	2843	53. 9	114	2. 11
PAK1 (h)	37. 6	5000	58. 4	123	2. 11
Tie2 (Y897S) (h)	32. 2	5000	50. 6	106	2. 09
PDGFRβ (h)	24. 7	5000	39. 0	81. 5	2. 09
SRPK1 (h)	3. 65	5000	5. 85	12. 2	2. 08
EphA7	44. 3	5000	70. 3	145	2. 06
Pyk2 (h)	30. 8	5000	49. 3	101	2. 05
Tie2 (h)	26. 8	5000	43. 3	88. 3	2. 04
MINK (h)	8. 85	5000	14. 4	29. 4	2. 04
CHK1 (h)	29. 2	5000	47. 2	96. 0	2. 03
Arg (h)	9. 13	3417	15. 1	30. 3	2. 01
ULK3 (h)	19. 4	5000	32. 0	64. 0	2. 00
cKit (D816V)	7. 43	5000	12. 4	24. 7	1. 98
FGFR4 (h)	3. 52	5000	5. 98	11. 7	1. 96
Aurora-A	11. 1	91	14. 8	28. 9	1. 95
MST3 (h)	24. 4	2027	40. 7	79. 2	1. 95
Mer (h)	10. 9	140	15. 8	30. 8	1. 94
CDK2／サイクリンA (h)	38. 0	5000	64. 1	125	1. 94
PASK (h)	8. 70	5000	14. 9	28. 9	1. 94
CaMKIIβ (h)	16. 8	1519	28. 2	54. 7	1. 94

10

20

30

40

A b l (T 3 1 5 I)	5. 4 7	8 0 1	9. 2 6	1 7. 9	1. 9 4
WNK 2 (h)	1 3. 7	5 0 0 0	2 3. 6	4 5. 4	1. 9 3
C a M K I I $\gamma$ (h)	7. 1 3	1 0 2	1 0. 6	2 0. 4	1. 9 2
A x 1 (h)	1 7. 4	5 0 0 0	3 0. 0	5 7. 6	1. 9 2
K D R (h)	1. 9 4	5 0 0 0	3. 3 8	6. 4 7	1. 9 2
P D K 1 (h)	1 9. 9	5 0 0 0	3 4. 3	6 5. 8	1. 9 2
M S T 4 (h)	3 5. 0	5 0 0 0	6 0. 2	1 1 5	1. 9 1
R s k 1 (h)	3. 2 7	2 4 8 3	5. 7 2	1 0. 9	1. 9 0
S G K 3 (h)	2 9. 5	5 0 0 0	5 1. 1	9 6. 9	1. 8 9
M A P K A P - K 2 (h)	2 9. 8	5 0 0 0	5 2. 1	9 7. 9	1. 8 8
P A K 4 (h)	2 4. 6	5 0 0 0	4 3. 3	8 1. 2	1. 8 8
C D K 6 / サイクリン D 3 (h)	3 8. 1	5 0 0 0	6 6. 5	1 2 5	1. 8 8
S G K (h)	3 2. 9	5 0 0 0	5 7. 9	1 0 8	1. 8 7
M K K 7 $\beta$ (h)	3 5. 0	5 0 0 0	6 1. 7	1 1 5	1. 8 6
p 7 0 S 6 K (h)	1. 1 2	7 4 3	2. 0 0	3. 7 2	1. 8 6
T A O 3 (h)	1 6. 7	5 0 0 0	2 9. 8	5 5. 3	1. 8 6
M S T 2 (h)	1 8. 9	5 0 0 0	3 3. 7	6 2. 4	1. 8 5
F G F R 2 (h)	2 5. 6	5 0 0 0	4 5. 6	8 4. 5	1. 8 5
F e r (h)	4 0. 2	5 0 0 0	7 1. 5	1 3 2	1. 8 4
Z A P - 7 0 (h)	1 1. 7	5 0 0 0	2 1. 4	3 8. 9	1. 8 2
F g r (h)	1 2. 8	1 0 5	1 8. 3	3 3. 2	1. 8 2
E p h A 3	2 4. 7	5 0 0 0	4 4. 9	8 1. 4	1. 8 1
C D K 5 / p 2 5 (h)	1 3. 2	5 5 7 8	2 4. 5	4 3. 8	1. 7 9
P K B $\alpha$ (h)	3 3. 4	5 0 0 0	6 1. 3	1 1 0	1. 7 9
I K K $\beta$	3 5. 3	5 0 0 0	6 5. 5	1 1 6	1. 7 7
N L K (h)	2 5. 0	5 0 0 0	4 6. 7	8 2. 4	1. 7 7
J A K 3 (h)	1 8. 6	5 0 0 0	3 4. 8	6 1. 4	1. 7 6
W N K 3 (h)	1 7. 6	5 0 0 0	3 3. 0	5 8. 1	1. 7 6
B T K (h)	7. 0 9	5 0 0 0	1 3. 5	2 3. 6	1. 7 5
P K G 1 $\alpha$ (h)	2 5. 6	5 0 0 0	4 8. 2	8 4. 2	1. 7 5
R o n (h)	8. 9 7	5 0 0 0	1 7. 1	2 9. 8	1. 7 4
M A R K 1 (h)	6. 6 6	5 0 0 0	1 2. 7	2 2. 1	1. 7 4
L c k (h)	2 4. 0	4 4 4	4 1. 0	7 1. 1	1. 7 4
R O C K - I (h)	5 5. 9	5 0 0 0	1 0 5	1 8 2	1. 7 4
T A O 2 (h)	1 4. 7	5 0 0 0	2 8. 2	4 8. 7	1. 7 3
P K G 1 $\beta$ (h)	1 9. 3	5 0 0 0	3 7. 0	6 3. 8	1. 7 3
c - R A F (h)	2 1. 2	5 0 0 0	4 0. 5	6 9. 9	1. 7 2
F e s (h)	2 4. 2	5 0 0 0	4 6. 4	7 9. 7	1. 7 2
S G K 2 (h)	2 8. 3	5 0 0 0	5 4. 4	9 3. 2	1. 7 1
D A P K 1 (h)	8 3. 1	5 0 0 0	1 5 6	2 6 7	1. 7 1
L R R K 2 (h)	3 6. 6	3 2 7	5 6. 5	9 6. 7	1. 7 1
G S K 3 $\alpha$ (h)	5. 6 7	6 0. 0	9. 0 9	1 5. 5	1. 7 0
E r b B 4	2 7. 2	5 0 0 0	5 2. 6	8 9. 5	1. 7 0
E G F R (T 7 9 0 M)	3 3. 8	2 3 1	5 0. 0	8 4. 1	1. 6 8

10

20

30

40

Hck (h)	17.3	97.1	24.3	40.8	1.68
PKC $\gamma$ (h)	14.4	5000	28.6	47.8	1.67
CLK4 (h)	0.0181	34.7	0.0363	0.0604	1.66
ROCK-I I (h)	18.5	5000	36.7	61.0	1.66
HIPK1 (h)	27.3	117	35.6	59.0	1.66
Bmx (h)	5.46	721	10.8	17.9	1.65
TSSK2 (h)	30.2	5000	60.1	99.2	1.65
MLCK (h)	22.5	5000	45.3	74.2	1.64
FGFR3 (h)	10.7	5000	21.6	35.4	1.64
MSK1 (h)	52.3	5000	105	170	1.63
TSSK1 (h)	21.5	5000	44.4	å	1.60
GRK7	42.0	5000	86.4	137	1.59
FGFR2 (N549H) (h)	22.4	388	41.4	65.9	1.59
EphA5	32.4	5000	67.4	106	1.58
Met (h)	53.7	2538	108	171	1.57
PKB $\gamma$ (h)	31.2	5000	65.2	102	1.57
EGFR (T790M, L858R)	16.9	60.1	21.8	34.1	1.56
TYK2 (h)	31.7	82.7	35.8	55.8	1.56
PAK6 (h)	29.3	5000	62.3	96.3	1.55
IKK $\epsilon$	37.2	5611	79.2	122	1.54
ZIPK (h)	16.8	5000	36.1	55.6	1.54
EGFR (L858R)	43.1	5000	92.3	141	1.53
ALK4 (インスリン受容体ファミリー)	136	5000	282	427	1.52
PKC $\theta$ (h)	28.6	5000	62.1	94.0	1.51
EphA2	30.7	2613	65.9	100	1.51
SIK (h)	13.5	59.7	19.6	29.4	1.50
IKK $\alpha$	46.2	5000	100	151	1.50
ASK1 (h)	21.3	132	34.6	51.5	1.49
SAPK4 (h)	75.8	5000	164	244	1.49
CLK2 (h)	0.050	67.1	0.113	0.166	1.48
NEK6 (h)	22.9	5000	51.2	75.4	1.47
EphA1	20.6	76.2	28.9	42.1	1.46
JAK1 (h)	11.1	165	22.0	31.9	1.45
CHK2 (h)	1.98	468	4.50	6.53	1.45
CDK9 / サイクリンT1 (h)	11.4	27.2	13.3	19.2	1.45
TrkB (h)	6.33	357	14.0	20.3	1.45
CaMKI $\delta$ (h)	34.8	5000	79.0	114	1.44
Tie2 (R849W) (h)	17.2	5000	39.5	56.8	1.44
MAPKAP-K3 (h)	50.6	5000	115	165	1.44
HIPK3 (h)	7.53	51.4	13.1	18.7	1.43
ALK (インスリン受容体ファミリー)	7.74	5000	18.0	25.7	1.43

10

20

30

40

C D K 7 / サイクリンH / M A T 1 (h)	4 1 . 7	5 0 0 0	9 6 . 0	1 3 6	1 . 4 2
c K i t (V 5 6 0 G)	3 . 1 2	0 . 0 5	0 . 0 5 0 0	0 . 0 7 0 9	1 . 4 2
L I M K 1 (h)	2 8 . 0	7 2	3 4 . 4	4 8 . 8	1 . 4 2
I R	4 9 . 0	5 1 2 8	1 1 3	1 6 0	1 . 4 1
S T K 2 5 (h)	4 4 . 6	5 0 0 0	1 0 4	1 4 6	1 . 4 1
P T K 5 (h)	3 3 . 5	6 0	3 4 . 8	4 8 . 6	1 . 4 0
F m s (Y 9 6 9 C) (h)	2 3 . 4	1 8	1 4 . 0	1 9 . 4	1 . 3 9
m T O R / F K B P 1 2 (h)	3 9 . 5	5 0 0 0	9 2 . 9	1 2 9	1 . 3 9
M R C K $\beta$ (h)	3 1 . 2	5 0 0 0	7 3 . 9	1 0 2	1 . 3 9
E G F R (L 8 6 1 Q)	1 7 . 4	7 7	2 7 . 6	3 7 . 9	1 . 3 7
S A P K 3 (h)	1 2 3	5 0 0 0	2 8 4	3 8 9	1 . 3 7
F A K (h)	6 4 . 9	5 0 0 0	1 5 3	2 1 0	1 . 3 7
R e t (V 8 0 4 M) (h)	3 . 1 3	2 3 2 0	7 . 6 1	1 0 . 4	1 . 3 7
E p h B 2	0 . 9 1	8 9	2 . 1 9	2 . 9 6	1 . 3 5
A b l (H 3 9 6 P)	5 . 1 5	1 2 7	1 1 . 7	1 5 . 7	1 . 3 4
T x k (h)	8 . 0 0	1 6 8	1 8 . 0	2 4 . 0	1 . 3 3
C K 1 $\gamma$ 2 (h)	3 . 1 4	1 1 1	7 . 4	9 . 8	1 . 3 3
M R C K $\alpha$ (h)	5 2 . 2	5 0 0 0	1 2 9	1 7 0	1 . 3 2
F G F R 1 (V 5 6 1 M) (h)	1 7 . 7	6 6 8	4 2 . 5	5 5 . 4	1 . 3 1
E p h A 8	5 1 . 5	5 0 0 0	1 2 9	1 6 8	1 . 3 0
S r c (1 - 5 3 0) (h)	7 . 6 0	3 7	1 3 . 2	1 7 . 2	1 . 3 0
W e e 1 (h)	5 2 . 9	5 0 0 0	1 3 3	1 7 2	1 . 2 9
P K C $\iota$ (h)	1 4 . 6	5 0 0 0	3 8 . 2	4 8 . 4	1 . 2 7
C D K 5 / p 3 5 (h)	1 4 . 4	5 0 0 0	3 7 . 6	4 7 . 5	1 . 2 6
C K 1 $\delta$ (h)	1 9 . 0	5 0 0 0	5 0 . 9	6 2 . 8	1 . 2 3
A u r o r a - B	0 . 0 1 8 1	1 0	0 . 0 5 0 0	0 . 0 6 0 2	1 . 2 0
P K A (h)	4 4 . 3	5 0 0 0	1 2 1	1 4 5	1 . 2 0
C a M K I I $\delta$ (h)	2 . 5 3	5 9	6 . 4 0	7 . 6 6	1 . 2 0
B - R a f (h)	4 1 . 2	5 0 0 0	1 1 4	1 3 5	1 . 1 8
D D R 2 (h)	3 2 . 9	5 0 0 0	9 1 . 9	1 0 8	1 . 1 8
I t k (h)	0 . 9 6 7	5 0 0 0	2 . 7 8	3 . 2 2	1 . 1 6
P I 3 キナーゼ (p 1 1 0 a (E 5 4 2 K) / p 8 5 a) (h)	2 5 . 0	5 0 0 0	7 1 . 5	8 2 . 4	1 . 1 5
C a M K I V (h)	5 0 . 7	5 0 0 0	1 4 4	1 6 5	1 . 1 4
A b l (Y 2 5 3 F)	4 . 2 8	9 3 . 4	1 1 . 4	1 2 . 9	1 . 1 3
A b l	5 . 2 4	4 9 7 5	1 5 . 5	1 7 . 4	1 . 1 2
M S T 1 (h)	2 7 . 8	5 0 0 0	8 1 . 7	9 1 . 6	1 . 1 2
A u r o r a - C	4 8 . 3	1 3 . 4	1 5 . 4	1 7 . 1	1 . 1 1
R s k 4 (h)	7 . 6 8	5 0 0 0	2 3 . 5	2 5 . 5	1 . 0 8
M E K 1 (h)	4 2 . 3	5 0 0 0	1 3 0	1 3 8	1 . 0 6
F l t 1	0 . 0 0 6 8 3	1 1 9	0 . 0 2 1 6	0 . 0 2 2 8	1 . 0 6
P K C $\eta$ (h)	3 3 0	5 0 0 0	9 0 8	9 5 2	1 . 0 5
T L K 2 (h)	5 1 2 8	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 3 8	1 . 0 1

10

20

30

40

A b 1 (Q 2 5 2 H)	4. 5 9	1 4 3	1 4. 2	1 4. 2	1. 0 0
DMPK	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
J N K 1 $\alpha$ 1 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
J N K 2 $\alpha$ 2 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P I P 5 K 1 a (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P K C $\beta$ I (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P K C $\varepsilon$ (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P K D 2 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P l k 1 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
P l k 3 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
T G F B R 1 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
V R K 2 (h)	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	1. 0 0
J A K 2 (h)	1 4 5	5 0 0 0	4 5 1	4 5 1	1. 0 0
E p h B 4	0. 1 4 0	9 1. 3	0. 4 7 2	0. 4 6 5	0. 9 8 5
R e t (h)	0. 0 0 6	6 4. 7	0. 0 2 2	0. 0 2 0	0. 9 3 1
R e t (V 8 0 4 L) (h)	0. 4 3 6	1 1 8	1. 5 5	1. 4 4	0. 9 2 7
N E K 3 (h)	1 0. 7	5 0 0 0	3 8. 8	3 5. 6	0. 9 1 7
L c k (h) 活性化	9. 7	4 7. 4	2 4. 1	2 1. 9	0. 9 1 1
B-R a f (V 5 9 9 E) (h)	2 8. 4	1 3 6 4	1 0 0	9 0. 4	0. 9 0 3
H c k (h) 活性化	1 5. 0	4 5. 8	3 1. 8	2 8. 3	0. 8 9 1
P i m-3 (h)	5 5. 5	2 4. 5	3 3. 3	2 9. 4	0. 8 8 4
B l k (h)	0. 1 2 2	1 0 0	0. 4 6 6	0. 4 0 6	0. 8 7 0
R s k 2 (h)	0. 7 5 3	9 6 6	2. 9 1	2. 5 0	0. 8 6 0
A b 1 (M 3 5 1 T)	3. 5 9	2 7 2	1 3. 5	1 1. 6	0. 8 6 0
S A P K 2 b (h)	5 0. 3	5 0 0 0	2 0 1	1 6 4	0. 8 1 4
S T K 3 3 (h)	0. 0 1 2 1	5 0 0 0	0. 0 5 0	0. 0 4 0	0. 8 0 4
M A P K 2 (h)	5 3. 3	5 0 0 0	2 1 8	1 7 3	0. 7 9 4
G R K 5 (h)	2 2 9	5 0 0 0	8 7 4	6 8 9	0. 7 8 9
T r k A (h)	0. 4 1 4	1 0 3	1. 8 3	1. 3 7	0. 7 4 6
S n k (h)	4 5 6	5 0 0 0	1 6 8 8	1 2 5 3	0. 7 4 2
P A K 2 (h)	3 9. 5	5 0 0 0	1 7 8	1 2 9	0. 7 2 5
R s k 3 (h)	0. 6 6	1 7 5 9	3. 1 6	2. 1 8	0. 6 9 2
P I P 4 K 2 a (h)	1 4. 0	5 0 0 0	7 1. 5	4 6. 5	0. 6 5 0
P D G F R $\alpha$ (V 5 6 1 D) (h)	1. 4 4	0. 0 2 2 7	0. 0 5 0	0. 0 3 2	0. 6 4 5
S r c (T 3 4 1 M) (h)	2 9. 1	3 1. 7	5 8. 0	3 0. 9	0. 5 3 3
B R K (h)	0. 8 5 0	5 0 0 0	5. 4 5	2. 8 3	0. 5 1 9
N E K 7 (h)	6 4. 4	5 0 0 0	4 5 6	2 0 8	0. 4 5 7
C K 2 $\alpha$ 2 (h)	2 2. 2	0. 0 1 2 1	0. 0 5 0	0. 0 1 7	0. 3 4 4
H a s p i n (h)	0. 6 0 5	2 5 0	6. 5 1	2. 0 0	0. 3 0 8
A R K 5 (h)	0. 4 7 7	2 4 7	5. 8 5	1. 5 8	0. 2 7 1
P I 3 キナーゼ(p 1 1 0 a (E 5 4 5 K) / p 8 5 a) (h)	4 2. 7	5 0 0 0	5 5 9	1 4 0	0. 2 5 0
S A P K 2 a (h)	3 6 6	5 0 0 0	5 0 0 0	1 0 4 1	0. 2 0 8
M K K 6 (h)	3 6 1	5 0 0 0	5 0 8 5	1 0 2 9	0. 2 0 2

10

20

30

40

D CAMKL2 (h)	3 0 4	5 0 0 0	5 0 0 0	8 8 7	0. 1 7 7
S APK2 a (T 1 0 6 M) (h)	2 3 4	5 0 0 0	5 0 0 0	7 0 3	0. 1 4 1
P I 3 キナーゼ (p 1 1 0 a / p 6 5 a) (h)	9 8. 0	5 0 0 0	2 8 2 5	3 1 2	0. 1 1 1
P I 3 キナーゼ (p 1 1 0 d / p 8 5 a) (h)	1 4 1	5 0 0 0	5 0 0 0	4 4 2	0. 0 8 8
Y e s (h)	0. 0 3 5 9	6 0. 2	1. 6 6	0. 1 2 0	0. 0 7 2
P I 3 K C 2 g (h)	3 0 0	5 8. 3	1 6 0 9	7 6. 8	0. 0 4 8
C L K 3 (h)	0. 0 1 7 1	5 0 0 0	3. 6 1	0. 0 5 7 2	0. 0 1 6
I G F - 1 R (h)	7 9. 0	0. 1 9 1	7 8. 4	0. 2 7 3	0. 0 0 3
I R R (h)	9. 6 9	0. 0 5 0	2 5. 1	0. 0 7 1 3	0. 0 0 2 8
P I 3 K C 2 a (h)	0. 0 5 0	5 0 0 0	5 0 0 0	0. 1 6 7	0. 0 0 0 0 3

†  $[1/\text{予想 } IC_{50}] = [0.3/IC_{50\text{PC9p}}] + [0.7/IC_{50\text{ペルガモット}}]$  という式を使用して推定した。

#### 【 0 3 9 4 】

上記のキナーゼは全て、本明細書で提供されるプロテインキナーゼ調節組成物によって調節することができる。

#### 【 0 3 9 5 】

以下のパラグラフでは、C I > 1 . 0 5 で証拠立てられるように、物質の相乗的相互作用によって最も影響を受けるキナーゼの細胞機能を簡潔に要約する。このグループ分けは、キナーゼが機能する主要なシグナル伝達経路を強調するためにのみ提供され、包括的であることを意図するものではない。

#### 【 0 3 9 6 】

P C 1 0 は、骨格筋脂肪酸酸化および筋肉のグルコース取り込み、肝脂肪酸酸化およびケトン体生成の刺激、コレステロール合成、脂質生成、およびトリグリセリド合成の阻害、脂肪細胞脂肪分解および脂肪生成の阻害、ならびに胰 細胞によるインスリン分泌の調節をもたらす、A b 1、A C K 1、A L K、A u r o r a、A M P K、C a M K I I、E G F R、E p h A、F A K、F G F R、G S K 3、I G F - 1 (活性化)、I K K、I R、M A P K 1、M e t、M T O R、N E K 1 / 2 / 6、P A K 1 / 4 / 5 / 6、P D G F R、P I 3 K、P K C、R O C K I / I I、R S K 1 / 2 / 3 4、S R C、およびS y k のキナーゼシグナル伝達を劇的かつ相乗的に調節する。

#### 【 0 3 9 7 】

興味深いことに、グルコース代謝に関与する多数のキナーゼは、P I 3 およびM E T キナーゼならびにインスリン受容体 (I R ) それ自体を含むP C 1 0 製剤によって相乗的に影響を受けた。A M P K の両方のアイソフォームもまた、P C 1 0 製剤によって相乗的に阻害された。

#### 【 0 3 9 8 】

P C 1 0 は、7つ全てのM E T キナーゼを相乗的に阻害した。成人では、M E T は創傷治癒ならびに臓器再生、組織リモデリングおよび脳の発達の特定の局面に関与している。M E T 経路はまた、免疫応答および胃腸管の発達および修復を調節する。

#### 【 0 3 9 9 】

M E T は、肝細胞成長因子 / H G F リガンドに結合することによって、細胞外マトリックスからのシグナルを細胞質に伝達する受容体チロシンキナーゼである。M E T は、増殖、散乱、形態形成および生存を含む多くの生理学的過程を調節する。細胞表面でのリガンド結合は、下流のシグナル伝達分子のドッキング部位を提供するその細胞内ドメインにお

いてMETの自己リン酸化を誘導する。リガンドによる活性化後、PI3-キナーゼサブユニットPIK3R1、PLCG1、SRC、GRB2、STAT3またはアダプターGAB1と相互作用する。

#### 【0400】

3種のオーロラキナーゼはすべてPC10によって相乗的に阻害された。大部分のヒト癌細胞は、染色体の不安定性および異数性をもたらすDNAの量または組織化の変化を特徴とする。いくつかの有糸分裂キナーゼ、中でもAurora-A、Aurora-BおよびAurora-Cの3種のオーロラキナーゼがヒトにおいて同定されている。オーロラキナーゼは、最近、抗癌治療の標的候補として同定され、さまざまなAurora-AおよびAurora-Bキナーゼ阻害剤が開発中である[Kitzen, J. J., de Jonge, M. J., and Verweij, J. (2010) Aurora kinase inhibitors, Crit Rev Oncol Hematol 73, 99-110]。癌性細胞では、これらの酵素の過剰発現は遺伝情報の不均等な分布を引き起こし、癌の特徴である異数性細胞を生成する。10

#### 【0401】

Ab1の6つのアイソフォームのうち4つは、PC10によって相乗的に阻害された。Ab1は、細胞外の刺激、細胞の運動性および接着、受容体エンドサイトーシス、自己貪食、DNA損傷応答およびアポトーシスに応答する細胞骨格リモデリングなどの、細胞成長および生存に関連する多くの主要プロセスにおいて役割を果たす非受容体チロシン-プロテインキナーゼである。20

#### 【実施例14】

#### 【0402】

正常および前糖尿病患者におけるPC10の臨床的評価

#### 【0403】

上記のPC10の処方の臨床的安全性および有効性は、オープンラベルの観測的臨床試験において研究された。研究集団には、以下の脂質変動を示す18~72歳の男性と女性が含まれた：血清トリグリセリド 150 mg/dl および / または血清低密度リポタンパクコレステロール（計算値）150 mg/dl。12週間の研究の間、対象は3つのグループの1つに割り当てられ、それぞれ500、750、または1000 mgのPC10を、夜間食事とともに1日1回摂取の2、3または4カプセルとして与えられた。30

#### 【0404】

対象は、試験に参加している間は、食事、運動、心身と精神の実践を含め、現在のライフスタイルをそのまま維持するよう指示された。対象はまた、研究中に現在の処方薬、非処方薬、医療食品または栄養補助食品に変更を加えないように指示された。

#### 【0405】

1ヶ月、2ヶ月および3ヶ月で、全血球数(CBC)、完全代謝パネル(CMP)、総コレステロール、トリグリセリド、HDLc、LDLc、oxLDL、MPO、PAI-1、およびHbA1cを含む空腹時脂質パネルを含む分析のために採血を行った。40

#### 【0406】

この12週間の試験中、500、750、または1000 mg / 日の群(N = 35)においてPC10に関連する有害事象は報告されなかった。有効性は、500 mgのPC10(n = 11)の市販製剤候補についてのみ評価した。

#### 【0407】

表15は、3ヶ月間にわたり1日500 mgのPC10製剤を摂取している対象において脂質変動中央値の変化(初期 - 3ヶ月)をまとめたものである。総コレステロール、総コレステロール/HDL比、LDL-c(計算値)、apo Bおよび非HDLにおいて統計的に有意な変化が群の11人に認められた。総コレステロールの7%およびLDL-c(計算値)の10%の変化は、臨床的に意味があると考えられる。

#### 【0408】

50

さらに、HbA1Cが5.5%超過の対象（すべてがHOMAスコア2以上のインスリン抵抗性を有する対象）について、部分群分析を行った。総コレステロール、総コレステロール/HDL比、LDL-c（計算値）、apoB、LDL-c（計算値）/HDL比、oxLDL、oxLDL/HDL比、非HDL、トリグリセリド、TG/HDL比、およびプラスミノーゲンアクチベーター阻害因子-1（PAI-1）は、この群の8人ににおいて、統計学的に有意な変化が認められた。総コレステロールの10%、LDL-c（計算値）の10%、oxLDLの19%、TGの27%およびPAI-1の37%の変化は臨床的に意味があり、PC10製剤の広範囲の作用を明示している。

## 【0409】

【表15】

10

表15：3ヶ月間にわたってPC10製剤を1日に500mg摂取した、全対象およびHbA1cが高い対象の小集団における脂質バイオマーカーの中央値変化

	合計 (n=11)	HbA1c > 5.4 (n=8) †		
変動	中央値変化 (変化%)	P *	中央値変化 (変化%)	P *
体重	0.0 (0.0)	NS	1.0 (0.0)	NS
総コレステロール	-2.0 (-7.0)	0.003	-2.3 (-1.0)	0.008
HDL	-1.0 (-3.0)	NS	4.0 (8.0)	NS
コレステロール/HDL	-2.0 (-2.6)	0.024	-2.5 (-4.5)	0.016
LDL	-1.9 (-1.0)	0.012	-2.1 (-1.0)	0.031
oxLDL	-6.0 (-1.0)	NS	-1.4 (-1.9)	0.047
apoB	-4.0 (-3.0)	0.037	-7.0 (-4.0)	0.016
oxLDL/HDL	-0.2 (-1.7)	NS	-0.3 (-2.5)	0.039
非HDL	-1.6 (-7.0)	0.007	-2.1 (-1.1)	0.008
トリグリセリド	-2.4 (-9.0)	NS	-3.5 (-2.7)	0.039
LDL/HDL	-0.3 (-7.0)	NS	-0.4 (-1.0)	0.031
PAI-1	-4.0 (-2.0)	NS	-7.0 (-3.7)	0.047

\* P値は、中央値のウイルコクソンの符号順位検定 (Wilcoxon Signed Rank test) を用いて、ベースラインから12週までの変化の比の対数正規分布を用いて計算した。帰無仮説は、ベースラインからの平均変化をゼロと仮定した。NS = 有意ではない (P > 0.05)。

30

† 対象の部分群はHbA1cが5.4より高いことで選択された。太字は部分群の違いを強調している。

## 【0410】

oxLDLレベルに対するPC10の効果は両方の群で特に興味深く、oxLDLレベルはアテローム性動脈硬化症の発症の最も重要なリスク因子であると考えられている [Johnston, N., Jernberg, T., Lagerqvist, B., Siegbahn, A., and Wallentin, L. (2006) Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers, Am J Cardiol 97, 640-645]。群全体では、10%の低下があり、完了時には対象はほぼ低リスク群に位置した。部分群は中程度のリスクで試験を開始し、完了までに低リスク群に収まり、改善した。冠状動脈疾患の発症の重要なリスク因子のこの低下は、健康な老化を促進するさらなる機会を提供する。この処方の抗酸化成分は、oxLDLレベルを低下させる助けとなり、健康なコレステロール代謝を促進して臓器系の保護を提供するように機能する。

40

## 【0411】

これは、oxLDLを低下させるベルガモット含有製剤の最初の臨床的実証である。さ

50

らに、P C 1 0 の残りの果実およびハーブ成分は、本研究で使用された用量における o x L D L の低下 - P C 1 0 および関連する製剤の開発に組み入れられた調和された相乗効果のさらなる指標が示されていない。

**【実施例 1 5】**

**【0 4 1 2】**

L D L 酸化のエクスピボ阻害に対する P C 8 およびベルガモット ( P C 1 0 ) の相乗的相互作用

**【0 4 1 3】**

目的 - 本実施例の目的は、L D L 酸化のエクスピボ阻害に対するフィトコンプレックスおよびベルガモットのさまざまな形態間の相乗的相互作用を実証することである。 10

**【0 4 1 4】**

方法 - この方法は、P r y o r および共同研究者によって報告されたように [ P r y o r , W . A . ; C o r n i c e l l i , J . A . ; D e v a l l , L . J . ; T a i t , B . ; T r i v e d i , B . K . ; W i t i a k , D . T . ; W u , M . A r a p i d screening test to determine the antioxidents potencies of natural and synthetic antioxidents . J . O r g . C h e m . 1 9 9 3 , 5 8 , 3 5 2 1 - 3 5 3 2 ] 、 Cu ( I I ) またはアゾ開始剤のいずれかによってリノール酸または L D L の自己酸化を人工的に誘導する。自己酸化の進行は、2 3 4 n m における U V 吸光度によってモニターする。 20

**【0 4 1 5】**

材料 - この実施例では、P C 8 、 P C 9 f 、 P C 9 p およびベルガモットを使用し、その組成物は先の実施例で前に記載したとおりである。

**【0 4 1 6】**

計算 - 半抑制濃度 ( I C <sub>50</sub> ) は、半有効を均等に囲む最低 4 つの濃度から計算する。併用指数 ( C I ) は、先に記載したように計算する。

**【0 4 1 7】**

結論 - P C 8 + ベルガモット、P C 9 f + ベルガモットおよびP C 9 f + ベルガモットの C I はいずれも 3 . 0 より大きく、L D L のエクスピボの酸化防止において高度の相乗効果を示している。これらの結果は、実施例 1 4 の臨床所見を支持し、組み合わせについての酸化 L D L の阻害の新規性を強調している。 30

**【0 4 1 8】**

したがって、教示されたさまざまな製剤の中には、いくつかの構成にわたって異なる酸化体に対して相乗的抗酸化活性を示した果実およびハーブの抽出物の新規な方法および組成物が開示されている。

**【実施例 1 6】**

**【0 4 1 9】**

フィトコンプレックス ( P C 4 ) によるペルオキシナイトライト形成の阻害

**【0 4 2 0】**

この実施例は、マクロファージ O N O O<sup>-</sup> 生成の相乗的阻害剤として機能する P C 4 . 1 または P C 4 . 2 の添加により、以前に記載されたような酸化ストレスに関する代謝障害を標的とする製剤の機能強化のための処方を記載する ( 図 2 参照 ) 。酸化ストレスおよび炎症 ( 心筋梗塞、虚血性心疾患、心筋炎、心筋症、高血圧、肥満、慢性中毒など ) の増加に伴う病態では、N O とスーパーオキシド ( O<sub>2</sub><sup>-</sup> ) が反応して O N O O<sup>-</sup> を形成し、これは、脂質過酸化による細胞損傷、酸化およびニトロ化による酵素および他のタンパク質の不活性化、ならびにストレスシグナル伝達酵素、例えば特にマトリックスマタロプロテイナーゼおよびミエロペルオキシダーゼの活性化を誘導する。このようなストレスシグナル伝達は、もともとこれらの状態に対処するように設計された多くの製品の減弱をもたらす。 40

**【0 4 2 1】**

10

20

30

40

50

特定の製品製剤と組み合わせた治療量の P C 4 . 1 または P C 4 . 2 の投与は、酸化ストレスを緩和し、製品性能を改善するように機能すると思われる。 P C 4 . 1 または P C 4 . 2 が性能の増強のために有用である製剤の例は、以下の表に見出すことができる。しかし、 P C 8 、 P C 9 、および P C 1 0 として上に記載した他の製剤は、いくつかの実施形態においても使用することに留意されたい。

【 0 4 2 2 】

【表 1 6 】

表 1 6 : アルギニンおよびスイカ抽出物を含む P C 4 . 1 製剤

品目説明	量 [m g]
L-アルギニン [顆粒状]	2 5 0 0
クエン酸	2 5 0 0
レッドビートの根	3 0 0 0
天然柑橘系甘味料 [C i t r i S w e e t (商標) ]	4 3 0
リンゴ酸	4 0 0
ザクロ果実果汁濃縮物	3 7 5
キシリトール [バルク]	5 0 0
二酸化ケイ素 [S y l o i d (登録商標) 2 4 4 ]	1 7 0
チアミン (B 1 ) (チアミン硝酸塩) [9 1 % B 1 ]	1 1 0
アスコルビン酸カルシウム [8 3 % ビタミンC、9 % C a ]	9 5
柑橘系ブレンドナチュラルフレーバー [W O N F ]	8 5
ハックルベリーナチュラルフレーバー	8 5
酸化マグネシウム [6 0 % M g 、粉末]	8 4
ステビアの葉抽出物	6 6
リンゴ果実抽出物 [7 5 % ポリフェノール]	3 0
スイカ全果実抽出物 [2 0 % シトルリン]	2 3
ビタミンD 3 (コレカルシフェロール) [1 0 0 , 0 0 0 I U / g 、 1 0 0 S D / S ]	1 6
緑茶の葉抽出物 [8 0 % 、カフェイン非含有]	1 5
D-リボース	1 0
ブドウの皮の抽出物	5
赤ブドウポリフェノール抽出物 [E x G r a p e (商標) 赤ワイン抽出物]	5
ブドウ種子抽出物 [M e g a N a t u r a l (登録商標) ]	5
オリーブの葉抽出物 [1 2 % 、 7 : 1 ]	5
葉酸 [1 0 % 、粉碎]	3
ビタミンB 6 (ピリドキシン塩酸塩) [8 2 % B 6 ]	3
ビタミンB 1 2 (シアノコバラミン) [1 % 、粉碎]	0 , 9
イヌリン (チコリの根抽出物) [H D フードグレード]	2 5 0 0
L-グルタミン	1 0 0 0

10

20

30

【 0 4 2 3 】

40

## 【表 17】

表 17 : 一酸化窒素生成増強のためのアルギニンおよびシトルリンを含む P C 4. 1 製剤

品目説明	量 [m g]
L-アルギニン [顆粒状]	20
クエン酸	1000
レッドビートの根	3000
天然柑橘系甘味料 [C i t r i S w e e t (商標)]	300
リンゴ酸	400
二酸化ケイ素 [S y l o i d (登録商標) 244]	170
チアミン (B1) (チアミン硝酸塩) [91% B1]	110
アスコルビン酸カルシウム [83% ビタミンC、9% Ca]	95
柑橘系ブレンドナチュラルフレーバー [WONF]	85
ハックルベリーナチュラルフレーバー	85
酸化マグネシウム [60% Mg、粉末]	84
ステビアの葉抽出物	50
リンゴ果実抽出物 [75% ポリフェノール]	30
ビタミンD3 (コレカルシフェロール) [100,000 IU/g、100SD/S]	7.5
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	15
ブドウの皮の抽出物	5
赤ブドウポリフェノール抽出物 [Ex G r a p e (商標) 赤ワイン抽出物]	5
ブドウ種子抽出物 [Mega Natural (登録商標)]	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5
葉酸 [10%、粉碎]	1
ビタミンB6 (ピリドキシン塩酸塩) [82% B6]	3
ビタミンB12 (シアノコバラミン) [1%、粉碎]	0.9
L-シトルリン	2500

10

20

30

【0424】

## 【表18】

表18：一酸化窒素生成増強のためのアルギニンを含むP C 4. 1 製剤

品目説明	量 [m g]
L-アルギニン [顆粒状]	5 1 0 0
クエン酸	2 0 0 0
レッドビートの根	2 0 0 0
天然柑橘系甘味料 [C i t r i S w e e t (商標) ]	4 3 0
リンゴ酸	4 0 0
ザクロ果実果汁濃縮物	3 7 5
キシリトール [バルク]	2 5 0
二酸化ケイ素 [S y l o i d (登録商標) 2 4 4 ]	1 7 0
チアミン (B 1 ) (チアミン硝酸塩) [9 1 % B 1 ]	1 1 0
アスコルビン酸カルシウム [8 3 % ビタミンC、9 % Ca ]	9 5
柑橘系ブレンドナチュラルフレーバー [WON F ]	8 5
ハックルベリーナチュラルフレーバー	8 5
酸化マグネシウム [6 0 % Mg、粉末]	8 4
ステビアの葉抽出物	6 6
リンゴ果実抽出物 [7 5 % ポリフェノール]	3 0
スイカ全果実抽出物 [2 0 % シトルリン]	2 3
ビタミンD 3 (コレカルシフェロール) [1 0 0, 0 0 0 I U / g, 1 0 0 S D / S ]	1 6
緑茶の葉抽出物 [8 0 %、カフェイン非含有]	1 5
D-リボース	1 0
ブドウの皮の抽出物	5
赤ブドウポリフェノール抽出物 [E x G r a p e (商標) 赤ワイン抽出物]	5
ブドウ種子抽出物 [M e g a N a t u r a l (登録商標) ]	5
オリーブの葉抽出物 [1 2 %、7 : 1 ]	5
葉酸 [1 0 %、粉碎]	3
ビタミンB 6 (ピリドキシン塩酸塩) [8 2 % B 6 ]	3
ビタミンB 1 2 (シアノコバラミン) [1 %、粉碎]	0 . 9

10

20

30

## 【0425】

## 【表19】

表19：フィトステロールを含むP C 4. 2 製剤

品目説明	量 [m g]
マルトデキストリン [M 1 0 0 I P]	1 4 5 3
スクロース	3 0
チョコレートナチュラルフレーバー	4 6 7
ココア [アルカリ処理、脂肪10~12%]	2 3 3 3
ひまわりオイルクリーマー (牛乳、大豆) [R i c h m i x S u n 5 0 H T、 A L L E R G]	10 2 1 4 7
C L A (共役リノール酸) (牛乳) [C l a r i n o l (商標)、A L L E R G]	1 5 6
カゼインカルシウム (牛乳を含有する) [アレルゲン]	2 2 1 3
ホエータンパク質濃縮物 (牛乳、大豆) [80%インスタント化アレル]	1 5 6 2 5
ホエータンパク質単離物 (牛乳) [インスタント化、A L L E R G E N]	8 2 0 3
キサンタンガム [K e l t r o l (商標) T f]	3 7 3
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]	3 0
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	1 5
ブドウ種子抽出物 [M e g a N a t u r a l (登録商標)] / ヴィティス・ヴィ ニフェラ (V i t i s v i n i f e r a)	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5
フィトステロール	2 0 0 0

## 【0426】

## 【表20】

表20：酸化LDLの低下を増強するためのP C 4. 2 ベルガモット果実抽出物製剤

品目説明	量 [m g]
ベルガモットオレンジ果実抽出物	2 5 0
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]	3 0
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	1 5
ブドウ種子抽出物 [M e g a N a t u r a l (登録商標)] / ヴィティス・ヴィ ニフェラ (V i t i s v i n i f e r a)	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5
セルロース [ヒドロキシプロピルセルロース、K l u c e l N u t r a (登録 商標) D]	1 0
ステアリン酸マグネシウム (植物性)	1 6 . 2 5
セルロース [クロスカルメロースナトリウム、変性セルロースガム]	4 0
二酸化ケイ素 [S y l o i d (登録商標) 2 4 4]	3 . 1 2

10

20

30

40

## 【0427】

## 【表 2 1】

表 2 1 : 解毒強化のための PC 4. 2 製剤

品目説明	量 [mg]
ブロッコリーの花／ブラッика・オレラケア変種イタリカ ( <i>Brassica oleracea</i> var. <i>italica</i> )	18
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]／マルス・プミラ ( <i>Malus pumila</i> )	1.8
キャベツの葉／ブラッика・オレラケア変種カピタータ ( <i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i> )	0.480
ニンジンの根／ダウクス・カロタ ( <i>Daucus carota</i> )	0.480
亜麻の種子／リヌム・ウシタディシムム ( <i>Linum usitatissimum</i> )	36
ブドウ種子抽出物 [Megatural (登録商標)]／ヴィティス・ヴィニフェラ ( <i>Vitis vinifera</i> )	0.300
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]／カメリア・シネンシス ( <i>Camellia sinensis</i> )	0.900
グアーガム [Tico-LV]／シアモプシス・テトラゴノロバ ( <i>Cyamopsis tetragonoloba</i> )	36
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]／オレア・エウロパエア ( <i>Olea europaea</i> )	0.300
レッドビートの根／ベータ・ブルガリス ( <i>Beta vulgaris</i> )	0.480
ローズマリーの葉／ロスマリヌス・オフィキナリス ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )	0.480
ステビアの葉抽出物／ステビア・レバウディアナ ( <i>Stevia rebaudiana</i> )	1.8
トマト果実／ソラヌム・リコペルシクム ( <i>Solanum lycopersicum</i> )	0.480
ターメリックの根茎／クルクマ・ロンガ ( <i>Curcuma longa</i> )	0.480
<i>Psyllium Hulls</i> [50]／プランタゴ・オバタ ( <i>Plantago ovata</i> )	187.920
アラビアガム (タルハ)／アカシア・セヤル ( <i>Acacia seyal</i> )	36
リンゴ果実繊維 [40メッシュ]	108
クエン酸	30
柑橘系ブレンドナチュラルフレーバー [WONF]	10.5
フルクトース	60
L-グルタミン	150
イヌリン (チコリの根抽出物) [HDフードグレード]	150
銅クロロフィリンナトリウム	6.0
クエン酸亜鉛 [32%Zn、二水和物]	0.240

10

20

30

## 【0428】

## 【表 2 2】

表 2 2 : 解毒強化のための P C 4 . 2 製剤

品目説明	量 [m g]
プロッコリーの花	1 0 0 0
キャベツの葉	8
ニンジンの根	8
レッドビートの根	8
ローズマリーの葉	8
トマト果物	8
ターメリック根茎	1 0 0 0
亜麻仁	6 0 0
グアーガム [T i c o - L V]	6 0 0
ステビアの葉抽出物	3 0
P s y l l i u m H u l l s [5 0]	3 1 3 2
アラビアガム (タルハ)	6 0 0
リンゴ果実繊維 [4 0 メッシュ]	1 8 0 0
L-グルタミン	2 5 0 0
フルクトース	1 0 0 0
イヌリン (チコリの根抽出物) [HDフードグレード]	2 5 0 0
リンゴ果実抽出物 [7 5 %ポリフェノール]	3 0
緑茶の葉抽出物 [8 0 %、カフェイン非含有]	1 5
ブドウ種子抽出物 [M e g a N a t u r a l (登録商標) ]	5
オリーブの葉抽出物 [1 2 %、7 : 1]	5
クエン酸亜鉛 [3 2 %Z n、二水和物]	4
クエン酸	7 5 0
レモンナチュラルフレーバー	5 0 0

10

20

## 【0 4 2 9】

## 【表23】

表23：抗酸化活性増強のためのPC4.2マルチビタミン製剤

品目説明	量 [mg]
ビオチン [1%粉碎]	4.5
塩化クロム (2%)	2.0
グルコン酸銅 [14%Cu]	3.9
ビタミンB12 (シアノコバラミン) [1%、粉碎]	0.4428
セルロース [MCC、Endurance (商標) VE-090]	105
葉酸 [10%、粉碎]	0.64
ビタミンB6 (ピリドキシン塩酸塩) [82%B6]	5.4
リボフラビン (B2) [100%、S型]	6.0
チアミン (B1) (チアミン硝酸塩) [91%B1]	7.9
ビタミンAパルミテート [500,000IU/gm]	2.7
ビタミンD3 (コレカルシフェロール) [100,000IU/g、100SD/S]	2.0
セルロース [ヒドロキシプロピルセルロース、Klucel Nutra (登録商標) D]	10
ルtein [5%、VG顆粒]	20
セルロース [クロスカルメロースナトリウム、変性セルロースガム]	40
リン酸二カルシウム [無水]	382.5
ビタミンC (アスコルビン酸) [97%、C97 SF]	155
セルロース [Avicel (登録商標) PH 200、微結晶性]	130
ベータカロチン [20%、CWD]	8.1
パントテン酸 (d-パントテン酸カルシウム) [90%]	20.9
ビタミンE 700 IU、IPNON GMO (d-アルファトコフェロール酢酸エステル)	43
ステアリン酸 (植物性) [Hystrene (登録商標) NF]	50
酸化マグネシウム [60%Mg、粒状]	91
ステアリン酸マグネシウム (植物性)	16.25
ナイアシンアミド [97%、細粒状]	18
銅クロロフィリンナトリウム	2.5
二酸化ケイ素 [Sylloid (登録商標) 244]	3.12
グルコン酸亜鉛 [13.8%Zn、細粒状]	65
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]	30
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	15
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera)	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5

## 【0430】

【表24】

表24：減量活性増強のためのPC4.2の食事代替処方

品目説明	処方1	処方2	処方3
1人前の分量 (g)	4 6	4 5	4 5
カロリー	1 8 4	1 8 0	1 7 3
脂肪 (g)	5	3	5
飽和脂肪 (g)	2	1	1
トランス脂肪 (g)	0	0	0
コレステロール (m g)	3 2	0	0
ナトリウム (m g)	1 0 4	1 5 0	3 0 7
カリウム (m g)	3 6 8	9 5	1 8 7
炭水化物 (g)	1 4	1 6	1 6
食物繊維 (g)	5	3	3
糖類 (g)	5	9	8
タンパク質 (g)	2 0	2 0	2 0
フィトステロール (m g)	2 0 0 0	2 0 0 0	2 0 0 0
ビタミンA (I U)	4 8	7 5	4 7
ビタミンC (m g)	4 8	7 5	4 7
カルシウム (m g)	9 6	2	3 3
鉄 (m g)	0	0	0
ビタミンA (I U)	4 8	7 5	4 7
ビタミンD (I U)	0	7 5	4 7
ビタミンE (I U)	4 8	0	4 7
ビタミンK (m c g)	0	0	0
チアミン (m g)	4 8	7 5	4 7
リボフラビン (m g)	4 8	7 5	4 7
ナイアシン (m g)	4 8	7 5	4 7
ビタミンB6	4 8	7 5	4 7
葉酸塩 (葉酸およびL-5-メチルテトラヒドロ葉酸塩として) (m c g)	1 0 4	7 5	4 7
ビタミンB12 (シアノコバラミンとして) (m c g)	4 8	7 5	4 7
ビオチン (m c g)	4 8	7 5	4 7
パントテン酸 (m g)	4 8	7 5	4 7
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール] (m g)	3 0	3 0	3 0
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有] (m g)	1 5	1 5	1 5
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフエラ (Vitis vinifera) (m g)	5	5	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1] (m g)	5	5	5
リン (m g)	4 8	0	2 0
ヨウ素 (m c g)	0	7 5	4 7
マグネシウム (m g)	7 2	0	3 3
亜鉛 (m g)	0	7 5	4 7
セレン (m c g)	0	7 5	4 7

10

20

30

40

銅 (m g)	0	7 5	4 7
マンガン (m g)	0	7 5	4 7
クロム (m c g)	1 7 6	7 5	4 7
モリブデン	0	7 5	0
塩化物 (m g)	0	0	0

【0431】

【表25】

10

表25：抗炎症／抗酸化活性増強のためのPC4.2クルクミン製剤

品目説明	量 [m g]
9 5 %クルクミノイドに標準化したターメリックの根茎抽出物 (クルクマ・ロンガ (Curcuma longa))	5 5 0
リンゴ果実抽出物 [7 5 %ポリフェノール]	3 0
緑茶の葉抽出物 [8 0 %、カフェイン非含有]	1 5
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera)	5
オリーブの葉抽出物 [1 2 %、7 : 1]	5
セルロース [Avicel (登録商標) PH 200、微結晶性]	1 3 0
ステアリン酸マグネシウム (植物性)	1 6 . 2 5
二酸化ケイ素 [Sylloid (登録商標) 244]	3 . 1 2
黒胡椒果実抽出物 (パイパニグラン (Piper nigrum))	0 . 4 0

20

【0432】

【表26】

30

表26：低血糖／抗炎症活性増強のためのPC4.2ベルベリン製剤

品目説明	量 [m g]
ベルベリン (Berberine) (ベルベリス・アリストタ (Berberis aristata))	3 3 3
リンゴ果実抽出物 [7 5 %ポリフェノール]	3 0
緑茶の葉抽出物 [8 0 %、カフェイン非含有]	1 5
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera)	5
オリーブの葉抽出物 [1 2 %、7 : 1]	5
セルロース [Avicel (登録商標) PH 200、微結晶性]	1 3 0
ステアリン酸マグネシウム (植物性)	1 6 . 2 5
二酸化ケイ素 [Sylloid (登録商標) 244]	3 . 1 2

40

【0433】

## 【表27】

表27：脂質低下活性の増強のためのPC4.2魚油軟質ゲル製剤

品目説明	量 [mg]
魚油 ((380mg EPA、190mg DHA) †)	1028
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]	30
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	15
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera)	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5
ゼラチン	300.6
水	50.1
ナチュラルレモンオイル	29.01

†EPA=エイコサペンタエン酸；DHA=ドコサヘキサエン酸

10

## 【0434】

## 【表28】

20

表28：心臓保護活性増強のためのPCx-CoQ10製剤

品目説明	量 [mg]
コエンザイムQ10	100
リンゴ果実抽出物 [75%ポリフェノール]	30
緑茶の葉抽出物 [80%、カフェイン非含有]	15
ブドウ種子抽出物 [MegaNatural (登録商標)] / ヴィティス・ヴィニフェラ (Vitis vinifera)	5
オリーブの葉抽出物 [12%、7:1]	5
エクストラバージンオリーブオイル	100
みつろう	50
ゼラチン	300.6
水	50.1

30

## 【0435】

## 例示的実施形態

以下の発明の例示的実施形態は、本開示のさらなる態様に関する。

## 【0436】

40

一例において、対象に投与した場合、酸素および窒素の複数の生物学的活性型に対して治療効果を有する組成物であって、リンゴ果実抽出物、ブドウ種子抽出物、緑茶の葉抽出物、およびオリーブの葉抽出物を有し、等量の組成物中の任意の単一抽出物よりも、酸素および窒素の生物学的活性型に対してより有効である組成物が提供される。

## 【0437】

一例において、組成物は、ブルーベリー果実抽出物、トウガラシ果実抽出物、およびブドウの皮抽出物をさらに有し、組成物中の等量の任意の単一抽出物よりも酸素および窒素の生物学的活性型に対してより有効である。

## 【0438】

一例において、組成物は、ベルガモット果実抽出物、マンゴスチン果実もしくは果皮抽

50

出物またはこれらの組み合わせをさらに有し、組成物中の等量の任意の单一抽出物よりも酸素および窒素の生物学的活性型に対してより有効である。

**【0439】**

一例において、組成物は、ベルガモット果実抽出物をさらに有する。

**【0440】**

一例において、組成物はマンゴスチン果実抽出物をさらに有する。

**【0441】**

一例において、組成物はマンゴスチン果皮抽出物をさらに有する。

**【0442】**

一例において、組成物は、ベルガモット果実抽出物と、マンゴスチン果実またはマンゴスチン果皮の抽出物のいずれかの組み合わせをさらに有する。 10

**【0443】**

一例において、組成物中の抽出物はそれぞれ、等量で存在する。

**【0444】**

一例において、組成物中のすべての抽出物についての比は1：1である。

**【0445】**

一例において、少なくとも1種の抽出物は他の抽出物とは異なる量で存在する。

**【0446】**

一例において、対象において酸化ストレス関連の病態を処置するための方法は、前記対象に上記実施例のいずれかに列挙される治療有効量の組成物を投与する工程を有する。 20

**【0447】**

一例において、酸化ストレス関連の病態は、酸化LDLコレステロール(oxLDL)の増加である。

**【0448】**

一例において、酸化ストレス関連の病態は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、または3型糖尿病のいずれか1つである。

**【0449】**

一例において、酸化ストレスに関する病態は、リーキーガット、内毒素血症、または炎症性腸疾患のいずれか1つである。

**【0450】**

一例において、酸化ストレス関連の病態は、肥満、変形性関節症および関節リウマチを含む炎症状態、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、さまざまな心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、皮膚のシワ、皮膚のシミおよび皮膚のたるみを含む皮膚障害、およびDNAに対する酸化損傷から引き起こされる癌のいずれか1つである。 30

**【0451】**

一例において、対象の健康に有益な様式で対象において疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法は、前記対象に上記実施例のいずれか1つに列挙される治療有効量の組成物を投与する工程を有する。 40

**【0452】**

一例において、疾患関連プロテインキナーゼは、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/3/4、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーであり、該プロテインキナーゼの調節は、対象において酸化LDL(oxLDL)コレステロールの產生または存在を低減、最小化、または阻害する。

**【0453】**

一例において、疾患関連プロテインキナーゼは、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/3/4、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーであり、該プロテインキナーゼの調節は、メタボリックシンドローム、1型糖尿病、2型糖尿病、または3型糖尿病の少なくとも1つを改善する。

#### 【0454】

一例において、疾患関連プロテインキナーゼは、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/3/4、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーであり、該プロテインキナーゼの調節は、リーキーガット、内毒素血症、または炎症性腸疾患の少なくとも1つを改善する。

#### 【0455】

一例において、疾患関連プロテインキナーゼは、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/3/4、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーであり、該プロテインキナーゼの調節は、肥満、変形性関節症および関節リウマチを含む炎症状態、クローン病、前立腺肥大、下部尿路通過障害、肺動脈性高血圧症、運動能力の低下、早漏、女性の性行為の低下、うっ血性障害、心不全、肺高血圧症、心血管疾患、運動機能障害、アルツハイマー病を含む認知障害、レイノー現象、本態性高血圧症、脳卒中、喘息、多発性硬化症、血管炎、アジソン病、狼瘡、甲状腺炎、慢性疲労症候群、線維筋痛症、ならびに皮膚のシワ、皮膚のシミおよび皮膚のたるみを含む皮膚障害の少なくとも1つを改善する。

#### 【0456】

一例において、疾患関連プロテインキナーゼは、Ab1、ACK1、ALK、Aurora、AMPK、CaMKII、EGFR、EphA、FAK、FGFR、GSK3、IGF-1(活性化)、IKK、IR、MAPK1、Met、MTOR、NEK1/2/6、PAK1/4/5/6、PDGFR、PI3K、PKC、ROCKI/II、RSK1/2/3/4、SRC、Sykおよびこれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーであり、該プロテインキナーゼの調節は、骨格筋脂肪酸酸化および筋肉のグルコース取り込み、肝脂肪酸酸化およびケトン体生成の刺激、コレステロール合成、脂質生成、およびトリグリセリド合成の阻害、脂肪細胞脂肪分解および脂肪生成の阻害、ならびに臍細胞によるインスリン分泌の調節の少なくとも1つをもたらす。

#### 【0457】

一例において、対象において血清脂質の障害または状態を処置する方法は、上記実施例組成物のいずれか1つに記載の、治療有効量の組成物を対象に投与する工程を有する。

#### 【0458】

一例において、脂質の障害または状態は、異常に上昇したLDLを含む。

#### 【0459】

一例において、LDLは酸化LDL(oxLDL)を含む。

#### 【0460】

一例において、脂質の障害または状態は、異常に低いHDLを含む。

#### 【0461】

一例において、対象において血清酸化LDL(oxLDL)を最小限に抑える方法は、上記実施例組成物のいずれか1つに記載の、治療有効量の組成物を対象に投与する工程を

10

20

30

40

50

有する。

【0462】

したがって、酸化ストレスおよびプロテインキナーゼ活性を相乗的に調節する新規な組成物ならびに酸化ストレス、疾患関連プロテインキナーゼ活性を調節する方法、ならびにこのような活性を増強する組成物の製造方法を開示している。しかし、明白な性質のさまざまな変更および修正が、開示された発明の実施形態の精神から逸脱することなく行い得ることは当業者には容易に明らかであり、このような変更および修正は全て、添付の特許請求の範囲を含む、本明細書に列挙された発明の範囲内にあるとみなされる。このような変更および修飾の例には、これに限定されるものではないが、カプセル、錠剤、粉末、ローション、食品またはバーの製造プロセス、ならびにビタミン、香料および担体に影響を及ぼすために加えられる初期成分を含むことができる。このような変更または修正の他の例には、上に開示された好みの実施形態の組み合わせを含む、ハーブまたは他の植物性製品の使用を含むことができる。

10

【図1】

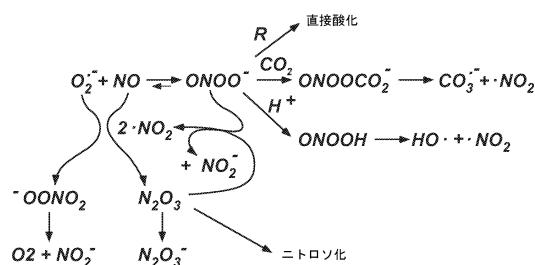


FIG. 1

【図2】

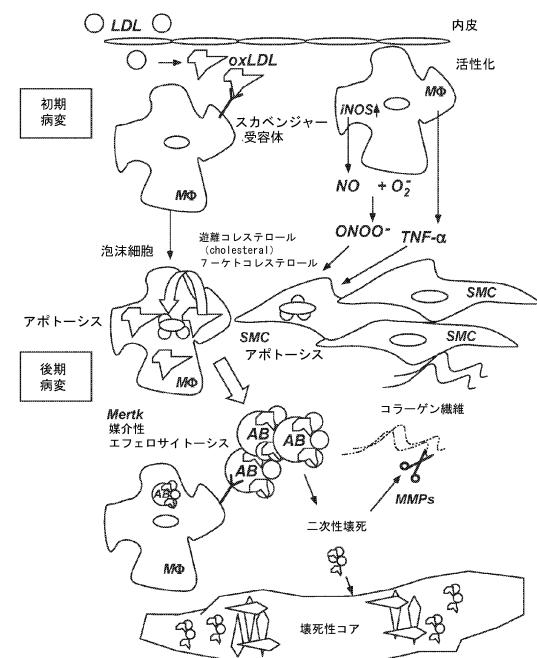


FIG. 2

【図3】

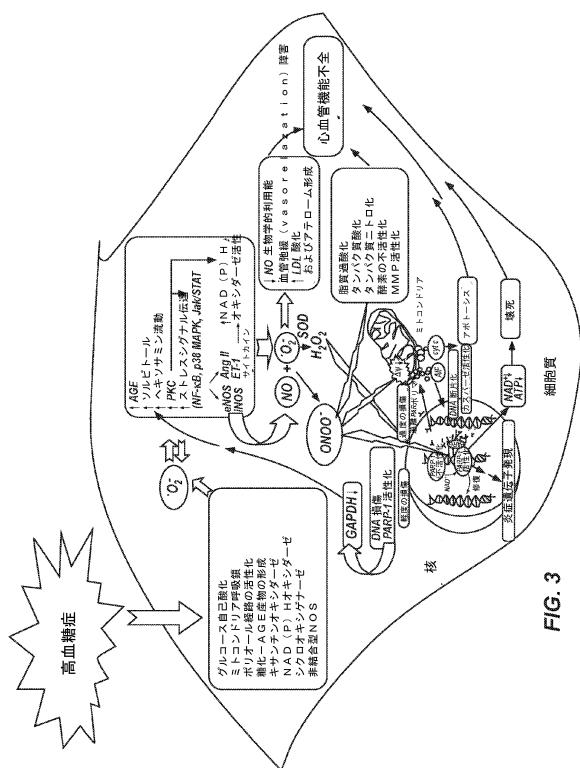


FIG. 3

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	36/38 (2006.01)	A 6 1 K 36/38
A 6 1 K	31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K	33/30 (2006.01)	A 6 1 K 33/30
A 6 1 K	36/18 (2006.01)	A 6 1 K 36/18
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/00
A 6 1 K	31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12
A 6 1 K	31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575
A 6 1 K	35/60 (2006.01)	A 6 1 K 35/60
A 6 1 K	31/733 (2006.01)	A 6 1 K 31/733
A 6 1 K	36/45 (2006.01)	A 6 1 K 36/45
A 6 1 K	36/81 (2006.01)	A 6 1 K 36/81
A 6 1 K	36/9066 (2006.01)	A 6 1 K 36/9066
A 2 3 L	33/105 (2016.01)	A 2 3 L 33/105
A 2 3 L	33/11 (2016.01)	A 2 3 L 33/11
A 2 3 L	33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10
A 6 1 P	39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 ダールバーグ、クリントン ジェイ .

アメリカ合衆国、8 4 0 4 5 ユタ州、サラトガ スプリングス、3 1 8 アイルランド ロード

(72)発明者 バビッシュ、ジョン ジー .

アメリカ合衆国、1 4 8 1 7 ニューヨーク州、ブルックトンデール、5 0 8 ホワイト チャーチ ロード

(72)発明者 ガオ、ウェイ

アメリカ合衆国、8 4 0 4 3 ユタ州、レビ、4 1 5 1 ノース トランバース マウンテン ブルバード

(72)発明者 カーディジ、モハン

アメリカ合衆国、84109 ユタ州、ソルト レイク シティ、2633 イースト ヒルサイド パインズ サークル  
 (72)発明者 クリッギ、シェリル  
 アメリカ合衆国、84310 ユタ州、エデン、5561 イースト エルクホーン ドライブ  
 (72)発明者 コウ、シャオラン  
 アメリカ合衆国、84043 ユタ州、レヒ、103 ウェスト 3050 ノース  
 (72)発明者 カン、ヂゥー  
 アメリカ合衆国、84606 ユタ州、プロヴォ、1840 サウス オレゴン アベニュー  
 (72)発明者 オウ、ジョセフ  
 アメリカ合衆国、84045 ユタ州、サラトガ スプリングス、88 イースト カタマラン  
 ウェイ

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0215783(US, A1)  
 米国特許出願公開第2013/0123207(US, A1)  
 国際公開第2014/088520(WO, A1)  
 米国特許出願公開第2015/0056255(US, A1)  
 米国特許出願公開第2009/0136469(US, A1)  
 国際公開第2012/129683(WO, A1)  
 米国特許出願公開第2006/0088643(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K	36 / 00 - 36 / 9068
A 23 L	33 / 00 - 33 / 29
A 61 K	31 / 00 - 31 / 80
A 61 K	33 / 00 - 33 / 44
A 61 K	38 / 00 - 38 / 58
A 61 P	1 / 00
A 61 P	3 / 04
A 61 P	3 / 06
A 61 P	3 / 10
A 61 P	5 / 14
A 61 P	9 / 00
A 61 P	9 / 10
A 61 P	9 / 12
A 61 P	11 / 06
A 61 P	13 / 02
A 61 P	13 / 08
A 61 P	17 / 00
A 61 P	19 / 00
A 61 P	19 / 02
A 61 P	21 / 00
A 61 P	25 / 28
A 61 P	29 / 00
A 61 P	35 / 00
A 61 P	39 / 06
A 61 P	43 / 00
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)	
Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)	