

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6742904号
(P6742904)

(45) 発行日 令和2年8月19日(2020.8.19)

(24) 登録日 令和2年7月31日(2020.7.31)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 36/8962 (2006.01)	A 6 1 K 36/8962
A 6 1 K 36/752 (2006.01)	A 6 1 K 36/752
A 6 1 K 36/77 (2006.01)	A 6 1 K 36/77
A 6 1 K 36/185 (2006.01)	A 6 1 K 36/185
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-528184 (P2016-528184)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月7日(2014.11.7)
 (65) 公表番号 特表2016-535753 (P2016-535753A)
 (43) 公表日 平成28年11月17日(2016.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/074048
 (87) 国際公開番号 W02015/067759
 (87) 国際公開日 平成27年5月14日(2015.5.14)
 審査請求日 平成29年10月10日(2017.10.10)
 (31) 優先権主張番号 61/901,631
 (32) 優先日 平成25年11月8日(2013.11.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 509229038
 レガシー ヘルスケア リミテッド
 マルタ国 1165 ヴアレッタ ヴィ・
 エル・ティー セント ジョン ストリー
 ト 85
 (74) 代理人 100060759
 弁理士 竹沢 荘一
 (74) 代理人 100083389
 弁理士 竹ノ内 勝
 (74) 代理人 100198317
 弁理士 横堀 芳徳
 (72) 発明者 サード アルティ
 スイス国 ツューハー - 1095 リュト
 リー パレス ドゥ ラ ガール 22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腫瘍の増殖を抑制し、かつ腫瘍のサイズを小さくすることによるガンの治療、並びにガン関連疲労及び悪液質から選択されるガン共存症の治療に使用するための組成物であって、クエルセチンを含むアリウム・セパ (*Allium cepa*) の抽出物、シトラス・レモン (*Citrus lemon*) の抽出物、パウリニア種 (*Paullinia species*) の抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の抽出物を活性成分として含んでなり、経口、注射又は局所の投与経路による投与によって、並びに / あるいは細胞治療の補助増強剤として、局所適用、又は非経口投与、又は腫瘍内注射、又はそれらの組合せによる投与によって使用される、ガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

【請求項 2】

前記組成物は、クエルセチンを含むアリウム・セパ (*Allium cepa*) の抽出物、シトラス・レモン (*Citrus lemon*) の抽出物、パウリニア種 (*Paullinia species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

【請求項 3】

前記組成物は、4つの活性成分の全質量基準で、クエルセチンを含むアリウム・セパ (*Allium cepa*) の抽出物を 30 ~ 93 質量%; シトラス・レモン (*Citrus lemon*) の抽出物を 3 ~ 33 質量%; パウリニア種 (*Paullinia species*) の (微粒化した、又はしていな

10

20

い) 抽出物を 0.10 ~ 2.5 質量%; 及びテオブロマ種(Theobroma species)の(微粒化した、又はしていない)抽出物を 0.10 ~ 2.5 質量%含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載のガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

【請求項 4】

ガン関連疲労及び悪液質から選択されるガン共存症の治療に使用されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

【請求項 5】

ガン関連疲労の治療に使用されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

10

【請求項 6】

前記パウリニア種としてパウリニア・クパナ(Paullinia cupana)を含み、前記テオブロマ種としてテオブロマ・カカオ(Theobroma cacao)を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のガンおよびガン共存症の治療に使用するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガン及びガン共存症を治療する方法に関する。本発明が対象とするガン共存症は、ガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、認知能力低下、筋肉力低下、吐気、嘔吐、関節炎、臓器損傷、放射線誘発熱傷、化学及び放射線治療による心臓障害、高血圧症、血栓塞栓症、間歇性胸痛、呼吸困難症、呼吸短縮症、めまい、失神、皮膚又は唇の蒼白化、頭痛、集中力減退、不眠症、体温維持困難症、出血、爪損傷、過敏性皮膚及び乾燥皮膚、潰瘍及び乾燥口に例示される皮膚及び皮膚付随組織損傷等であるが、これらに限定されない。

20

【背景技術】

【0002】

従来、ガンの主要な治療法は、制御のできない細胞の増殖を抑制することであった。然しながら、腫瘍の増殖メカニズムは、多岐にわたる複雑な側面をもっているため、多種多様なガンの治療法を考えて、ガン治療において解決されずに残っている課題、特に重要なことは、ガン治療に伴う副作用を緩和しなければならない。従来の研究によって、炎症細胞及び炎症促進性分子が、主として、腫瘍の成長及び促進に関与することが分かっている。実験段階では、炎症分子(例えば、サイトカイン)の減少が、ガンの増殖を抑制することが分かっている。最近の研究に基づけば、炎症の抑制が、ガンの管理に寄与すると考えられる。従って、「悪性炎症」を制御すること、又は減少させることが、非常に重要なガンの管理法になると考えられる。

30

【0003】

抗ガン治療は、患者の寿命を延長してきた。然しながら、ガン関連及びガン治療関連共存症が、ガン患者の余命にとって、喫緊の課題になってきている。上述した疾病は、抗癌剤の最も危険な副作用であり、その結果、クオリティー・オブ・ライフ(QOL)が低下し、余命年数を短くしていることが懸念される。

40

【0004】

無力疲労症候群(AFS)又はガン関連疲労は、ガンの治療中及び治療後、ガン患者が通常罹る症状で、病的疲労、忍耐力低下並びに運動及び認知機能低下である。この症状は、患者により固体差が大きく、症状を認識し難いので、確定することが難しい。ガン学会では、上述した共存症が、どのようにして、ガン関連疲労症を重篤にするのかに関して、幾つかの報告が提出されている。

【0005】

或る研究団体が、ガン関連疲労は、炎症誘発性サイトカインネットワークの活性により加速される、という仮説を試験したことがある。事実、炎症は、ガン治療の前、治療中、及び治療後に、ガン関連疲労症において重要な役割を担っていると考えられる。従って、

50

持続性の炎症経路を制御又は低減すれば、ガン関連疲労の治療に有効と思われる。

【 0 0 0 6 】

ガン患者の持続性病理症状が、炎症誘発性媒体/サイトカインの発現上昇を促進させ、且つ、全身の慢性炎症を高レベルに維持し、ガンの共存症を引き起こす重要な原因になる。

【 0 0 0 7 】

現在のガン治療では、抗ガン性化学剤が、増殖中のガン細胞を急速に破壊し、同時に、正常細胞をも破壊し、それらが、化学治療剤及び放射線治療による攻撃でアポトーシスになる。その結果、非常に多くのガン性細胞の大量のアポトーシスが、二次壊死する。これらの壊死性細胞が、炎症促進性分子の生産を刺激して、炎症を誘発し、持続させる。

10

【 0 0 0 8 】

多くの内部要因及び外部要因が、長期の炎症の原因になる。然しながら、ヒト血管系の活性化された血管内皮細胞 (ECs) は、直接血液と接触しているので、急性及び慢性炎症の進行に重要な役割を担っている。従って、血管内皮細胞が、ガン及びガン共存症を治療するための代表的な対象である。ここに、ガン共存症は、ガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、筋力低下、吐気、嘔吐、皮膚及び皮膚付随組織損傷等であるが、これらに限定されない。

【 0 0 0 9 】

腫瘍の発生原因に関与する可能性があるメカニズムの一つは、サイトカイン (例、インターロイキン 8) 及び付着分子、例えば、ICAM-1 (細胞間分子-1、いわゆるCD54)、E-セレクトリン/ELAM-1 (いわゆる、CD62E) のような炎症誘発性媒体の増大した発現である。付着分子は、全脈管系の内表面に沿っている内皮細胞膜に低濃度で存在している。それらの発現レベルは、炎症誘発経路に必須である。このような炎症誘発性分子の発現が低レベルの場合は、炎症が低度であり、逆に発現が高レベルの場合は、炎症状態が増大していることを示している。毒性又は病理学的損傷があると、生産されたTNF- α (腫瘍壊死因子) が、付着分子、並びにE-セレクトリン、ICAM-1及びインターロイキン8 (IL-8) に例示されるサイトカインの発現を大幅に刺激する。付着分子及びサイトカインの発現が増大すると、白血球が漸増し、炎症部位へ免疫反応と炎症反応を起こし、炎症部位の脈管内皮を貫通する炎症細胞を湿潤させる。

20

【 0 0 1 0 】

或る研究によれば、対照テストの結果、末期の肺ガン患者の可溶性E-セレクトリン及びICAM-1が顕著に増大することを示していた。さらに、増大した付着分子レベルが、生存率の減少を示していた。さらに、種々の炎症誘発性媒体が、腫瘍発生炎症脈管新生において、本質的に脈管内皮成長因子で制御される経路を変換するだけではなく、腫瘍転移を促進させる。従って、有害な炎症を減少させるには、これらの炎症誘発性分子の生成を制限し、異常な炎症反応を減衰させることが必須である。

30

【 0 0 1 1 】

本発明者の研究によれば、分子レベルで、後述する成分を含む組成物は抗炎症剤で、HUVECs (ヒト臍静脈内皮細胞) におけるE-セレクトリン及び付着分子ICAM-1のTNF α 誘発発現及びサイトカインIL-8発現を低減することができることを示している。このような抗炎症作用は、腫瘍の増殖を抑制し、且つ、腫瘍のサイズを小さくする (参照: 上述した記載及びイン・ビトロ及びイン・ビボ両方の実験から得た実施例のデータ)。従って、後述する成分を含む組成物は抗炎症効果を有していて、ガン及びガン共存症の治療に寄与する。

40

【 0 0 1 2 】

後述する成分を含む組成物は、無作為実験で、マウスのモデル・ガンに皮下注射で投与された。非処理マウスと比較して結果、前記組成物は、処理したマウスの腫瘍の成長とサイズを抑制することが観察された (参照: イン・ビトロ及びイン・ビボ両方の実験から得た実施例2のデータ)。

【 0 0 1 3 】

後述する成分を含む組成物は、化学剤治療によって誘発される脱毛を防ぐために局所用

50

製剤としてガン患者に投与された。患者の中には、脱毛現象が起きなかった効果の他に、それまで患者を苦しめていた疲労のような他の諸症状が確実に改善され始めた、と報告した者もいた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

発明が解決しようとする課題は、ガン及びガン共存症を治療する方法及びそれに使用する組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

後述する成分を含む組成物は、肝臓ガンに罹患している患者に経口投与される。内科医及び患者の報告、並びに前記組成物を摂取した前後の画像に基づくと、ガン関連疲労の緩和を含め、患者の病状は大幅に改善している。

【0016】

クエルセチンを含んでいてもよいアリウム種(*Allium species*)の抽出物、シトラス種(*Citrus species*)の抽出物、パウリニア種(*Paullinia species*)の抽出物、及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の抽出物を活性成分として含んでいる組成物を、経口、局所、又は非経口、腫瘍内注射、又はそれらの組合せによって投与すると、ガンの管理とガン共存症の治療に新規な効果を奏することが観察された。

【0017】

本発明は、クエルセチンを含んでいてもよいアリウム種(*Allium species*)の抽出物、シトラス種(*Citrus species*)の抽出物、パウリニア種(*Paullinia species*)の抽出物、及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の抽出物を活性成分として含んでいる組成物を、従来法による投与及び非従来による投与方法の両方による投与、又は細胞療法の補助増強剤として、又は局所投与、又は非経口投与、又は腫瘍内注射、又はそれらの組合せによって投与することを含む、ガンの管理方法及びガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、筋肉力低下、吐気、嘔吐、皮膚及び皮膚付随組織損傷に例示されるガン共存症の治療方法を提供する。

【発明の効果】

【0018】

本発明により、脱毛等の副作用をもたらすことなく、各種のガン、及びガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、認知能力低下、筋肉力低下、吐気、嘔吐、関節炎、臓器損傷、放射線誘発熱傷、化学及び放射線治療による心臓障害、高血圧症、血栓塞栓症、間歇性胸痛、呼吸困難症、呼吸短縮症、めまい、失神、皮膚又は唇の蒼白化、頭痛、集中力減退、不眠症、体温維持困難症、出血、爪損傷、過敏性皮膚及び乾燥皮膚、潰瘍及び乾燥口に例示される皮膚及び皮膚付随組織損傷に例示されるガン共存症の治療をすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】時間毎に測定した平均体重(gr)を示すグラフ。

【図2】時間毎に測定した平均腫瘍体積(mm³)を示すグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、クエルセチンを含んでいてもよいアリウム種(*Allium species*)の抽出物、シトラス種(*Citrus species*)の抽出物、パウリニア種(*Paullinia species*)の抽出物、及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の抽出物を活性成分として含んでいる組成物を、経口、局所、又は非経口、又は腫瘍内注射、又はそれらの組合せによって投与することを含む、ガン、並びにガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、認知能力低下、筋肉力低下、吐気、嘔吐、関節炎、臓器損傷、放射線誘発熱傷、化学及び放射線治療による心臓障害、高血圧症、血栓塞栓症、間歇性胸痛、呼吸困難症、呼吸短縮症、めま

10

20

30

40

50

い、失神、皮膚又は唇の蒼白化、頭痛、集中力減退、不眠症、体温維持困難症、出血、爪損傷、過敏性皮膚及び乾燥皮膚、潰瘍及び乾燥口に例示される皮膚及び皮膚付随組織損傷に例示されるガン共存症を治療する方法に関する。

【0021】

本発明によるガン及びガン共存症を治療する方法の中でも、4つの活性成分の全質量基準で、クエルセチンを含んでいるアリウム種(*Allium species*)の抽出物を30～93質量%；シトラス種(*Citrus species*)の抽出物を3～33質量%；パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%含んでいる組成物が、特に重要である。

10

【0022】

本発明の一態様においては、前記組成物は、組成物の全質量基準で、アリウム種(*Allium species*)のクエルセチンを含んでいる抽出物を30～93質量%；シトラス種(*Citrus species*)の抽出物を3～33質量%；パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；塩化ナトリウムを0.5～3.0質量%；及びグリセリンを25～50質量%含んでいる。

【0023】

本発明によるガン及びガン共存症を治療する方法の中でも、前記組成物を、通常の経口投与組成物、注射用組成物、局所適用用組成物としてだけではなく、ガン及びガン共存症を治療するための補助増強剤として使用する方法が特に重要である。当該組成物は、4つの活性成分の全質量基準で、クエルセチンを含んでいるアリウム種(*Allium species*)の抽出物を30～93質量%；シトラス種(*Citrus species*)の抽出物を3～33質量%；パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%含んでいる。

20

【0024】

本発明の一態様においては、前記組成物は、4つの活性成分の全質量基準で、アリウム・セパ(*Allium cepa*)の抽出物を30～93質量%；シトラス・レモン(*Citrus lemon*)の抽出物を3～33質量%；パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；及びテオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%含んでいる。

30

【0025】

本発明の一態様においては、前記組成物は、組成物の全質量基準で、クエルセチンを含んでいるアリウム種(*Allium species*)の抽出物を30～93質量%；シトラス種(*Citrus species*)の抽出物を3～33質量%；パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；テオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物を0.10～2.5質量%；塩化ナトリウムを0.5～3.0質量%；及びグリセリンを25～50質量%含んでいる。

【0026】

用語「アリウム種(*Allium species*)の抽出物」は、特に、アリウム(*Allium*)属(ユリ科)の総ての種、特にタマネギ(*Allium cepa*)から得られた抽出物及び純粋抽出物を意味し、クエルセチンを含んでいてもよい。用語「シトラス種(*Citrus species*)の抽出物」は、特に、シトラス(*Citrus*)属(ミカン(*Rutaceae*)科)の総ての種、特にレモン(*Citrus lemon*)から得られた抽出物及び純粋抽出物を意味する。用語「パウリニア種(*Paullinia species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物」は、特に、パウリニア属(ムクロジ科[サピンダシア(*Sapindaceae*)]の総ての種、特にパウリニア・クパナ(*Paullinia cupana*)から得られた抽出物及び純粋抽出物を意味する。用語「テオブロマ種(*Theobroma species*)の（微粒化した、又はしていない）抽出物」は、特に、テオブロマ属[マルヴェシア科(*Malvaceae*)]の総ての種、特にテオブロマ・カカオ(*Theobroma cacao*)から得られた水性

40

50

アルコール抽出物及び純粋抽出物を意味する。

【0027】

本発明で使用される最も好ましい組成物は、4つの活性成分の全質量基準で、クエルセチンを含むアリウム・セパ (*Allium cepa*) の抽出物を約87質量%; シトラス・レモン (*Citrus lemon*) の抽出物を約12質量%; パウリニア・クパナ (*Paullinia cupana*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を約0.5質量%; 及びテオブロマ・カカオ (*Theobroma cacao*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を約0.5質量% 含んでいる。

【0028】

本発明によると、当該組成物は、クエルセチンを含んでいるアリウム種 (*Allium species*) の抽出物、シトラス種 (*Citrus species*) の抽出物、及びパウリニア種 (*Paullinia species*) の抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の抽出物を、活性成分として含む混合物状態で連続投与される。

10

【0029】

本発明の一態様によると、当該組成物は、クエルセチンを含んでいるアリウム種 (*Allium species*) の抽出物、シトラス種 (*Citrus species*) の抽出物、及びパウリニア種 (*Paullinia species*) の抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の抽出物を、活性成分として含む組成物として、数カ月又はそれ以上の期間毎日投与される。

【0030】

ガン及びガン共存症の治療の測定可能な効果を得るために、前記組成物を連続投与、好ましくは少なくとも6カ月投与する必要がある。本発明により、前記組成物を使用する場合、投与量は、比較的広範な制限域で変化することができるが、治療を受ける患者及びその状態を考慮して投与量を設定しなければならない。医薬組成物は、前記定義した活性成分を、乾燥状態で、通常、0.4 ~ 1000 mg、好ましくは、2 ~ 400 mg 含んでいる。

20

【0031】

さらに、本発明は、ガン並びにガン共存症、即ち、ガン関連疲労、悪液質、食欲減退、疼痛、貧血、無力症、鬱病、筋肉力低下、吐気、嘔吐、皮膚及び皮膚付随組織損傷等に例示されるガン共存症の治療に使用され、通常の投与方法及び新規な投与方法の両方の投与経路により、及び/又は細胞治療における補助増強剤として、又は局所適用、又は非経口投与、又は腫瘍内注射、又はこれらの組み合わせによる投与方法によって投与され、クエルセチンを含んでいるアリウム種 (*Allium species*) の抽出物、シトラス種 (*Citrus species*) の抽出物、及びパウリニア種 (*Paullinia species*) の抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の抽出物を活性成分として含んでいる組成物に関する。

30

【0032】

本発明の一態様によると、ガン及びガン共存症の治療に使用される前記組成物は、クエルセチンを含んでいるアリウム種 (*Allium species*) の抽出物、シトラス種 (*Citrus species*) の抽出物、及びパウリニア種 (*Paullinia species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物、及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を含んでいる。

【0033】

本発明の別の態様によると、ガン及びガン共存症の治療に使用される前記組成物は、4つの活性成分の全質量基準で、アリウム種 (*Allium species*) の抽出物を30 ~ 93質量%; シトラス種 (*Citrus species*) の抽出物を3 ~ 33質量%; パウリニア種 (*Paullinia species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を0.10 ~ 2.5質量%; 及びテオブロマ種 (*Theobroma species*) の (微粒化した、又はしていない) 抽出物を0.10 ~ 2.5質量% 含んでいる。

40

【実施例】

【0034】

下記の組成物 (以下「組成物A」という) を、患者に、毎日、経口投与、局所適用、非経口投与、又は腫瘍内注射の単独、又はこれらの組合せにより投与した。

50

- アリウム・セパ (Allium cepa) の抽出物 (クエルセチンを含む) : 87.04%
- シトラス・レモン (Citrus lemon) の抽出物 : 11.96%
- パウリニア・クパナ (Paullinia cupana) の微粒化抽出物 : 0.50%
- テオブロマ・カカオ (Theobroma cacao) の微粒化抽出物 : 0.50%

予め、WO2008/113912に記載されている実施例1に従ってローションを製造した。組成物Aは、4種の天然成分の混合物で、異常細胞アポトーシス及び炎症経路の欠点に好影響を与えると報告されている。このことは、組成物Aが、前述したガン及びガン共存症の治療に積極的な影響を与えることができることを示している。

【実施例1】

【0035】

炎症促進性分子の抑制TNF α -誘発性発現を介した、アリウム種 (Allium species) の抽出物 (クエルセチンを含んでいる)、シトラス種 (Citrus species) の抽出物、パウリニア種 (Paullinia species) の抽出物、及びテオブロマ種 (Theobroma species) の抽出物を活性成分として含む組成物の抗炎症効果に対する試験を行った。炎症促進性分子は、表2a、2b、及び2cに記載したようにICAM-1、E-セレクトイン、及びインターロイキンである。試験した組成物を表1に示した。

【0036】

表1：試験した組成物

化 合 物	成 分	総質量%
A	アリウム・セパ	50.0
	シトラス	50.0
B	アリウム・セパ	87.5
	シトラス	12.5
C	アリウム・セパ	87.0
	シトラス	12.0
	グアラナ (Guarana) 乾燥抽出物	0.5
	カカオ乾燥抽出物	0.5
対 照	培 地	

【0037】

表2a：内皮細胞 (HUVECs) の表面の付着分子ICAM-1 (CD54) の発現に対する「組成物」の効果

組 成 物	sABC*で測定した 非処理細胞	sABC*で測定したT NF処理細胞	対照と比較した %増加 (+) %減衰 (-)
培地 (対照)	3172	386181	
A	2061	296561	-23%
B	1947	297444	-23%
C	1664	254171	-34%

* 細胞に結合している特定の抗体

【0038】

表2b：内皮細胞 (HUVECs) の表面の付着分子E-セレクトイン/ELAM-1 (CD62E) の発現に対する「組成物」の効果

組 成 物	sABC*で測定した 非処理細胞	sABC*で測定したT NF処理細胞	対照と比較した %増加 (+) %減衰 (-)
培地 (対照)	検知不能	3 0 7 4	
A	2 5 1	4 2 3 5	+3 8 %
B	1 8 6	3 4 4 7	+1 2 %
C	6 5	1 6 4 8	-4 6 %

* 細胞に結合している特定の抗体

10

【 0 0 3 9 】

表 2 c : 内皮細胞 (HUVECs) によるサイトカインインターロイキン 8 (IL-8) の発現に対する「組成物」の効果

組 成 物	sABC*で測定した 非処理細胞	sABC*で測定したT NF処理細胞	対照と比較した %増加 (+) %減衰 (-)
培地 (対照)	1 1 6 4	5 4 0 6	
A	1 0 6 7	6 2 7 4	+1 6 %
B	1 0 1 5	5 5 6 3	+3 %
C	8 8 7	4 8 2 7	-1 1 %

20

* 細胞に結合している特定の抗体

【 実施例 2 】

【 0 0 4 0 】

タイプ K B の皮下ヒト腫瘍を植付けたヌード・マウスを使用した新組成物の抗腫瘍活性の検討

図 1 は、タイプ K B のヒト皮下腫瘍を植付けたヌード・マウスの平均体重のカーブを示している。マウスを 7 日間で無作為化し、それぞれ 0 . 3 % 及び 1 . 0 % の組成物溶液 (T H I) 1 0 0 μ L を、連続 5 日間毎日注射した。

【 0 0 4 1 】

30

図 1 において： x 軸は、時間 (日数) を、 y 軸は、ヌード・マウスの平均体重 (g) を表わしている；青 (カーブ 2) は、対照ビヒクルを表わしている；ピンク (カーブ 3) は、0 . 3 % 組成物 (T H I) を表わしている；黄色 (カーブ 1) は、1 % 組成物 (T H I) を表わしている。顕著な体重変化は見られなかった。

【 0 0 4 2 】

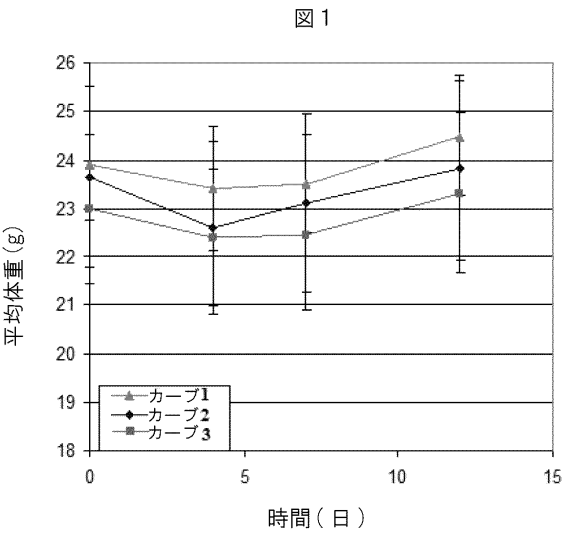
図 2 は、タイプ K B の皮下ヒト腫瘍を植付けたヌード・マウスの平均腫瘍体積のカーブを示している。マウスを 7 日間で無作為化し、それぞれ 0 . 3 % 及び 1 . 0 % の組成物溶液 (T H I) 1 0 0 μ L を、連続 5 日間毎日注射した。

【 0 0 4 3 】

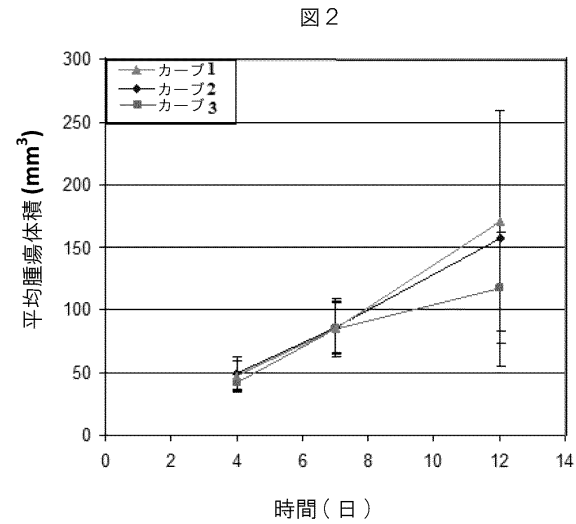
図 2 において： x 軸は、時間 (日数) を、 y 軸は、ヌード・マウスの平均腫瘍体積 (mm³) を表わしている；青 (カーブ 2) は、対照ビヒクルを表わしている；ピンク (カーブ 3) は、0 . 3 % 組成物 (T H I) を表わしている；黄色 (カーブ 1) は、1 % 組成物 (T H I) を表わしている。0 . 3 % 組成物 (T H I) では、対照と比較すると、抗腫瘍効果が現れた。

40

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 3/02 (2006.01) A 6 1 P 3/02
 A 6 1 K 31/352 (2006.01) A 6 1 K 31/352

(72)発明者 ジアウェイ リュー
 スイス国 1 2 0 2 ジュネーブ リュ リオタール 4 4

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 1 3 8 2 0 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 2 - 5 3 0 7 7 9 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 2 0 5 4 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 5 - 5 1 8 3 6 1 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 1 8 1 8 0 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 0 7 1 9 (W O , A 2)
 西崎統 監修, <改訂版>健康食品百科, プレーン出版株式会社, 2 0 0 3 年 3 月 2 5 日, p.2
 59
 アンドリュー・シェヴァリエ 著, 難波恒雄 監訳, 世界薬用植物百科事典, 株式会社誠文堂新光
 社, 2 0 0 0 年 1 0 月 2 0 日, p.81
 堀田満ほか編, 世界有用植物事典, 株式会社平凡社, 1 9 8 9 年 8 月 2 5 日, pp.63-64,275-2
 77

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)