(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4334834号
(P4334834)

(45)発行日　平成21年9月30日(2009.9.30)　(24)登録日　平成21年7月3日(2009.7.3)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 36/18	(2006.01)	A61K	35/78	C
A61K 36/00	(2006.01)	A61K	35/78	X
A61K 31/352	(2006.01)	A61K	35/78	Y
A61K 31/7048	(2006.01)	A61K	31/352	
A61P 13/02	(2006.01)	A61K	31/7048	

請求項の数 7　(全 25 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-229425 (P2002-229425)
(22)出願日　平成14年8月7日 (2002.8.7)
(65)公開番号　特開2003-128566 (P2003-128566A)
(43)公開日　平成15年5月8日 (2003.5.8)
審査請求日　平成17年5月10日 (2005.5.10)
(31)優先権主張番号　特願2001-242761 (P2001-242761)
(32)優先日　平成13年8月9日 (2001.8.9)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　591082421
丸善製薬株式会社
広島県尾道市向東町１４７０３番地の１０
(74)代理人　100107515
弁理士　廣田　浩一
(74)代理人　100107733
弁理士　流　良広
(72)発明者　川嶋　善仁
広島県芦品郡新市町相方１０８９－８　丸善製薬株式会社　総合研究所内
(72)発明者　水谷　健二
広島県芦品郡新市町相方１０８９－８　丸善製薬株式会社　総合研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

クルミ科黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の抽出物を有効成分として含有することを特徴とする膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【請求項２】

黄杞の葉、茎、若しくはこれらの混合部位又は全木を、水若しくは親水性有機溶媒又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を有効成分として含有する請求項１に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

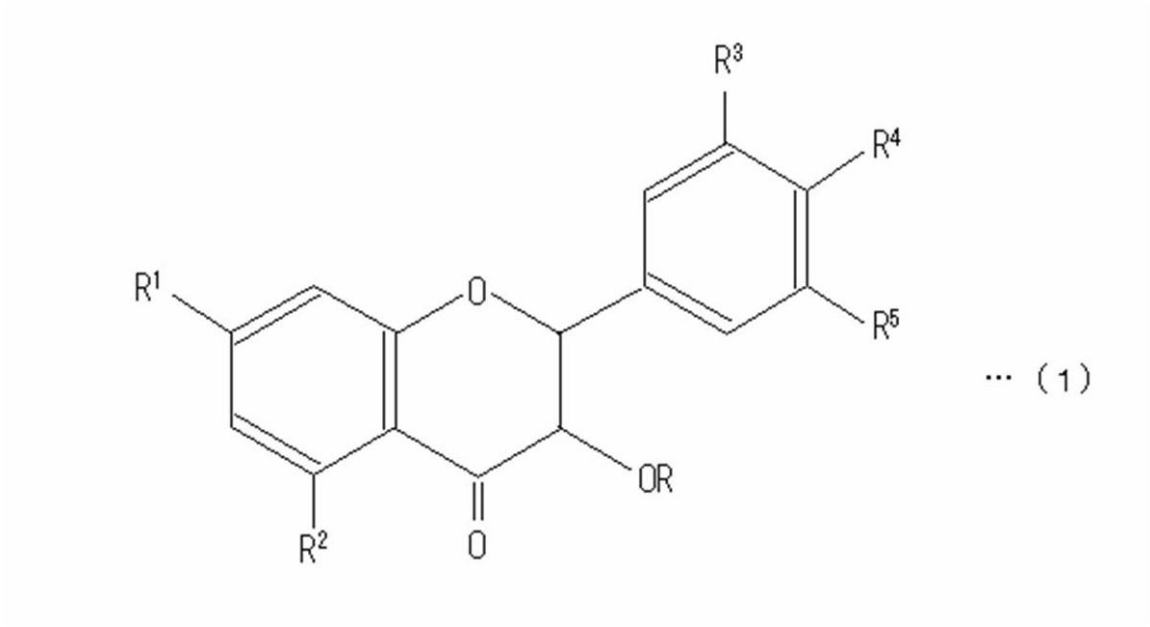
【請求項３】

黄杞の葉を、水若しくはエチルアルコール又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を有効成分として含有する請求項１又は２に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【請求項４】

下記一般式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体から選ばれる１種又は２種以上を有効成分として含有することを特徴とする膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【化１】



… (1)

（但し、式中、Ｒは水素原子又はラムノース残基を示し、Ｒ[1]～Ｒ[4]は水酸基を示し、Ｒ[5]は水素原子を示す。）

【請求項５】

前記式（１）で表される有効成分が、アスチルビン、ネオイソアスチルビン、イソアスチルビン、ネオアスチルビン、タキシフォリン又はこれらの混合物である請求項４に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【請求項６】

前記式（１）で表される有効成分が、少なくとも黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の抽出物を精製して得られる請求項４又は５に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【請求項７】

前記式（１）で表される有効成分が、黄杞葉を、水若しくはエチルアルコール又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を精製して得られる請求項４から６のいずれかに記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、安全かつ優れた膀胱機能改善効果と排尿障害の予防、治療に有効な膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤、及び膀胱機能改善用又は排尿障害治療用飲食物に関する。なお、本発明において、膀胱機能改善とは、前立腺肥大症等により引き起こされる排尿障害に伴う膀胱機能不全を改善させることを意味する。また、排尿障害治療とは、頻尿の軽減、夜間多尿症の軽減、一回の尿量の増加と尿放出力の強化、尿切れの悪さの解消、排尿開始困難の解消、残尿と滞留尿の減少などの他、尿意を喪失する尿失禁治療を意味する。更に、飲食物とは、経口的に摂取される一般食品、健康食品、保健機能食品、医薬部外品及び医薬品を広く含むものを意味する。

【０００２】

【従来の技術】

排尿障害をきたす疾患には、部位別に、前立腺、膀胱及び尿道の疾患に起因するもの、或いは精神疾患によるものがある。これらの中でも前立腺肥大症は、高齢化社会の到来に伴って、増加の傾向を示しているが、各種治療法、特に根治療法である手術療法と薬物療法が行われており、一定の治療効果をあげている。

【０００３】

一方、初期の前立腺肥大（機能不全に陥る前の緩やかな前立腺肥大）は、はっきりとした自覚症状が無いので見逃される場合が多い。このため、初期の前立腺肥大により膀胱機能が低下すると、尿放出力の低下、尿切れの悪化、又は排尿開始困難といった様々な排尿障害が起こる。

【０００４】

また、膀胱機能不全の根本的な治療法が確立されていないため、一旦前立腺肥大により膀胱機能が低下すると、前立腺肥大を治療しても膀胱機能の改善が認められず、そのため、膀胱機能の低下により排尿障害が改善されない場合が数多く認められている。更に、膀胱機能の調整が容易であれば保存的治療を行うことができるので、膀胱機能改善の必要性が広く認識されつつある。

【０００５】

しかしながら、現在までにおける膀胱機能不全の治療は、ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅのような５α－レダクターゼ阻害剤、前立腺平滑筋のα－アドレナリンレセプター阻害剤などの前立腺を小さくする薬物により、前立腺に対してのみに行われているのが実情であり、膀胱機能不全、排尿障害の予防及び治療に充分な効果をあげるには至っていなかった。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、このような状況下、従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、黄杞抽出物、又は特定のジヒドロフラボノール類及びその配糖体を有効成分として含有する安全かつ優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有する膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤、及びこの膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤を配合した膀胱機能改善用又は排尿障害治療用飲食物を提供することを目的とする。

【０００７】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、黄杞抽出物、又は特定のジヒドロフラボノール類及びその配糖体が、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有することを知見した。

【０００８】

また、本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤を、日常的に摂取される一般食品、健康食品、保健機能食品、医薬部外品及び医薬品等の飲食物に配合することにより、前立腺肥大症等により引き起こされる排尿障害に伴う膀胱機能不全を改善させる膀胱機能改善効果を有すること、及び頻尿の軽減、夜間多尿症の軽減、一回の尿量の増加と尿放出力の強化、尿切れの悪さの解消、排尿開始困難の解消、残尿と滞留尿の減少などの他、尿意を喪失する尿失禁治療などの排尿障害の予防及び治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００９】

即ち、前記課題を解決するための手段としては、下記の通りである。

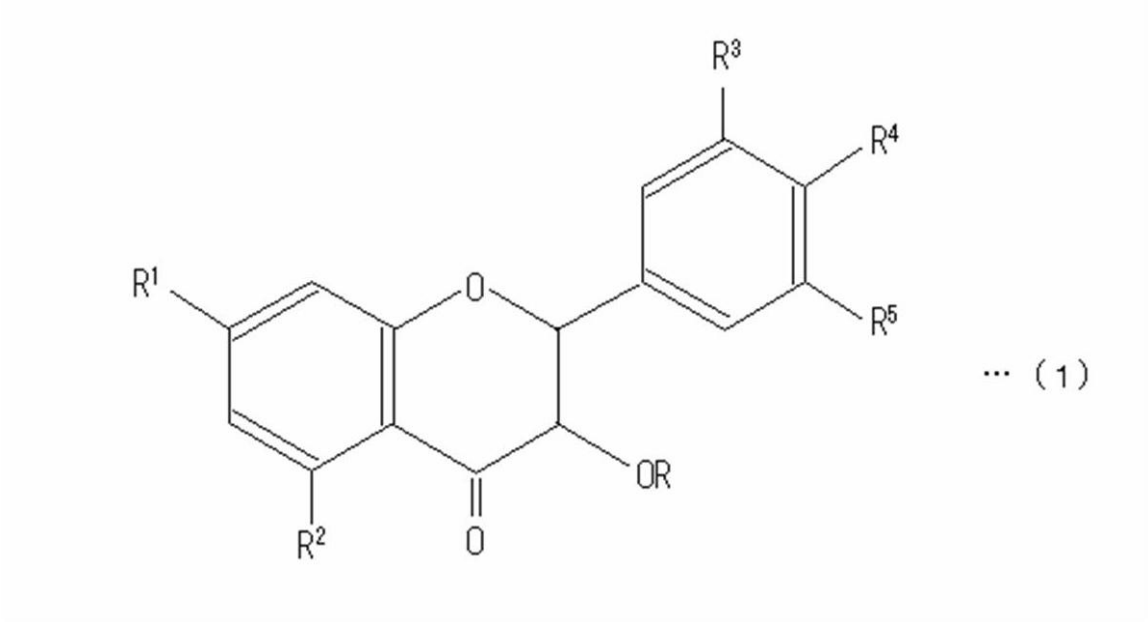
＜１＞　クルミ科黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の抽出物を有効成分として含有することを特徴とする膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

＜２＞　黄杞の葉、茎、若しくはこれらの混合部位又は全木を、水若しくは親水性有機溶媒又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を有効成分として含有する前記＜１＞に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

＜３＞　黄杞の葉を、水若しくはエチルアルコール又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を有効成分として含有する前記＜１＞又は＜２＞に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

＜４＞　下記一般式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体から選ばれる１種又は２種以上を有効成分として含有することを特徴とする膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

【化２】



…（1）

（但し、式中、Ｒは水素原子又はラムノース残基を示し、Ｒ[1]～Ｒ[4]は水酸基を示し、Ｒ[5]は水素原子を示す。）

＜５＞　前記式（１）で表される有効成分が、アスチルビン、ネオイソアスチルビン、イソアスチルビン、ネオアスチルビン、タキシフォリン又はこれらの混合物である前記＜４＞に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

＜６＞　前記式（１）で表される有効成分が、少なくとも黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の抽出物を精製して得られる前記＜４＞又は＜５＞に記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

＜７＞　前記式（１）で表される有効成分が、黄杞葉を、水若しくはエチルアルコール又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出物を精製して得られる前記＜４＞から＜６＞のいずれかに記載の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤である。

【００１０】

ここで、黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）は、千年以上昔から民間薬、特に茶として飲用されてきた親しみの深い、高い安全性を有する植物であり、本願出願人の鋭意研究により、既に、黄杞抽出物が、発癌プロモーション抑制剤（特開平６－２４７８５１号公報）、ソルビトール経路の律速酵素であるアルドースリダクターゼ阻害剤（特開平９－３０９８４号公報）、活性酸素消去剤（特開平６－６５０７４号公報）、抗炎症剤（特開平６－２５６１９４号公報）、美白剤及び皮膚外用剤（特開平７－２２３９３３号公報）、浴用剤（特開平８－２７７２１４号公報）などとして好適に用いられることは提案されている。

【００１１】

しかしながら、黄杞抽出物及び特定のジヒドロフラボノール類及びその配糖体が、前立腺肥大症等により引き起こされる排尿障害に伴う膀胱機能不全を改善させる膀胱機能改善効果を有すること、及び頻尿の軽減、夜間多尿症の軽減、一回の尿量の増加と尿放出力の強化、尿切れの悪さの解消、排尿開始困難の解消、残尿と滞留尿の減少などの他、尿意を喪失する尿失禁治療などの排尿障害の予防や治療に極めて有効であることは全く知られておらず、このことは本発明者らの新知見である。

【００１２】

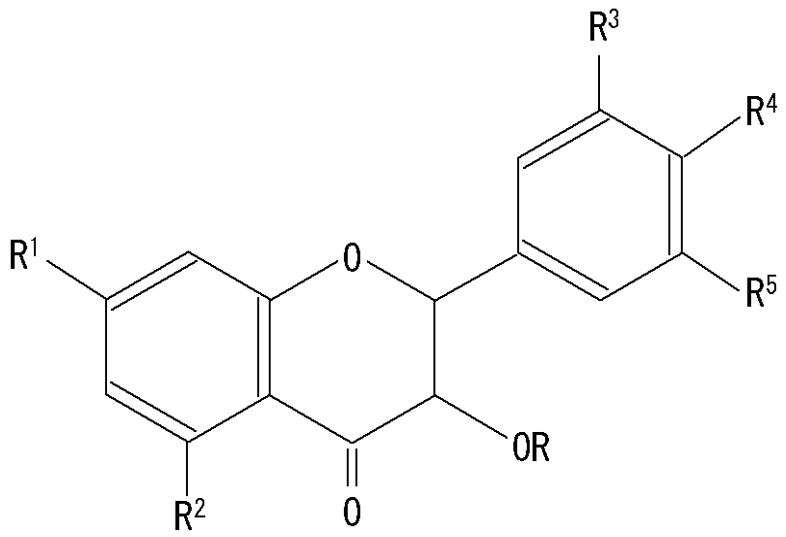
【発明の実施の形態】

以下、本発明について更に詳細に説明する。

＜膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤＞

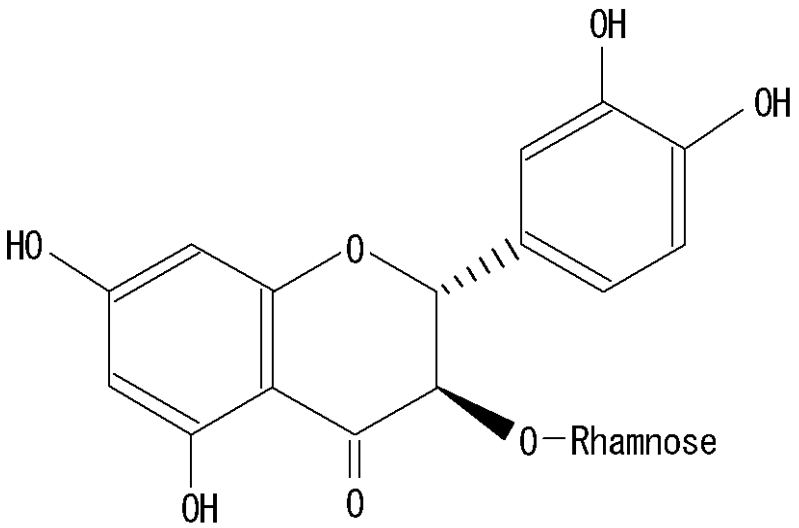
本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤は、第１の態様として、クルミ科黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の抽出物を有効成分として含有する。

【００１３】
ここで、前記クルミ科黄杞は、中国南部地域に野生する常緑高木である。黄杞は、中国南部地域では甘茶と称され、古くから、清熱、解毒、減肥満などの目的で飲用されている。
【００１４】
本発明においては、黄杞の全木を用いてもよいが、その生理作用の観点から、特に地上部分（葉及び茎）を用いることが好ましく、中でも黄杞葉を用いることが好ましい。なお、本発明において、黄杞抽出物には、抽出処理によって得られる抽出液、抽出液の希釈液若しくは濃縮液、抽出液を乾燥して得られる乾燥物、又はこれらの粗精製物若しくは精製物のいずれをも含むものとする。
【００１５】
本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤は、前記黄杞の葉、茎、又はこれらの混合部位若しくは全木を抽出原料とし、水若しくは親水性有機溶媒又はこれらの混合溶媒に投入し、室温乃至溶媒の沸点以下の温度で任意の装置を用いて抽出することにより得ることができる。
【００１６】
前記抽出溶媒として使用し得る水としては、純水、水道水、井戸水、鉱泉水、鉱水、温泉水、湧水、淡水等の他、これらに各種処理を施したものが含まれる。水に施す処理としては、例えば、精製、加熱、殺菌、滅菌、濾過、イオン交換、浸透圧の調整、緩衝化等が含まれる。従って、本発明において抽出溶媒として使用し得る水には、精製水、熱水、イオン交換水、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等も含まれる。
【００１７】
前記親水性有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の炭素数１～５の低級アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等の低級脂肪族ケトン；１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、グリセリン等の炭素数２～５の多価アルコールなどが挙げられ、これら親水性有機溶媒と水との混合溶媒などを用いることができる。なお、水と親水性有機溶媒との混合溶媒を使用する場合には、低級アルコールの場合は水１０質量部に対して１～９０質量部、低級脂肪族ケトンの場合は水１０質量部に対して１～４０質量部、多価アルコールの場合は水１０質量部に対して１～９０質量部添加することが好ましい。
【００１８】
具体的には、抽出溶媒を満たした処理槽に、前記黄杞の葉の乾燥・粉砕物を投入し、必要に応じて時々攪拌しながら、３０分～２時間静置して可溶性成分を溶出した後、濾過して固形物を除去し、得られた抽出液から抽出溶媒を留去し、乾燥することにより抽出物が得られる。抽出溶媒量は、抽出原料の通常５～１５倍量（質量比）であることが好ましく、抽出条件は、抽出溶媒として水を用いた場合には、通常５０～９５℃で１～４時間程度である。また、抽出溶媒として水とエタノールとの混合溶媒（例えば、３０～８０質量％含水エタノール）を用いる場合には、通常４０～８０℃で３０分～４時間程度である。
【００１９】
濾過又は遠心分離にて得られた抽出液から溶媒を留去するとペースト状の濃縮物が得られる。更に乾燥すれば、固形の抽出物が得られる。但し、本発明に利用する黄杞葉の抽出物は固形の抽出物にしたものである必要はなく、上記抽出液又はその濃縮液の状態であっても良い。これらは、本発明の目的達成を妨げない場合には、活性炭処理、吸着樹脂処理、イオン交換樹脂、液－液向流分配などの方法により精製してから用いても構わない。
【００２０】
次に、本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤は、第２の態様として、下記一般式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体から選ばれる１種又は２種以上を有効成分として含有する。
【００２１】
【化３】



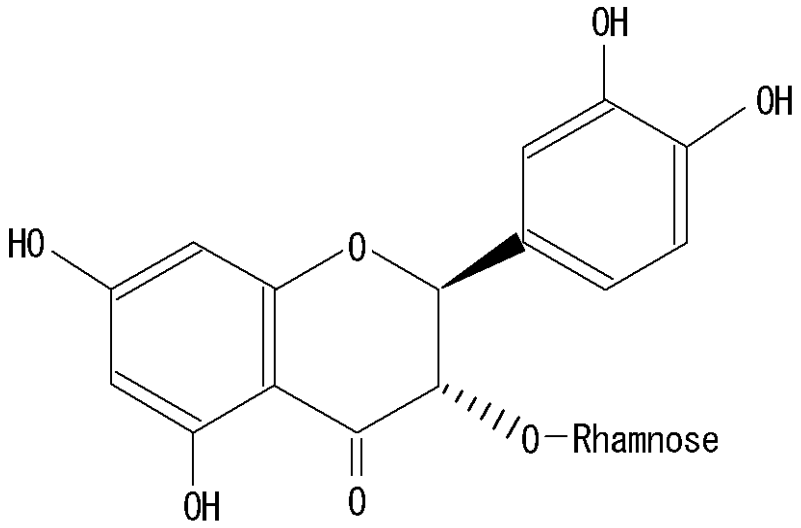
…（１）

【００２２】
上記式（１）中、Ｒは水素原子又は単糖類残基若しくは二糖類残基を示し、例えば、α－Ｌ－ラムノース残基、３－Ｏ－β－Ｄ－グルコシル－α－Ｌ－ラムノース残基などが挙げられる。
Ｒ^{1}～Ｒ^{5}は互いに独立した水素原子又は水酸基をそれぞれ示す。
【００２３】
上記式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体としては、下記式で表されるアスチルビン、ネオイソアスチルビン、イソアスチルビン、ネオアスチルビン、タキシフォリン又はこれらの混合物が好適である。
【００２４】
【化４】



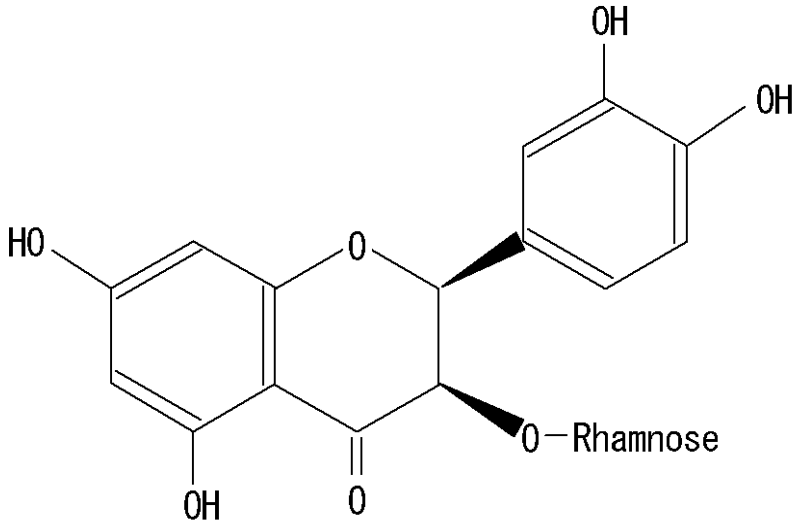
アスチルビン

【００２５】
【化５】



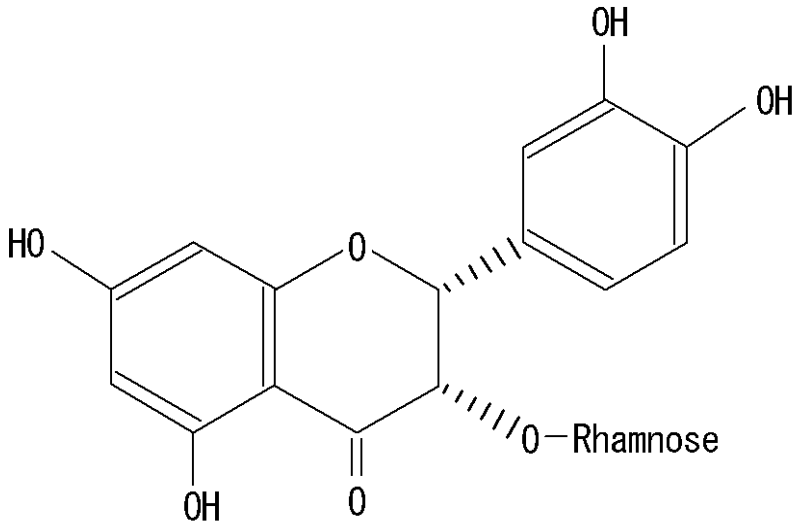
ネオアスチルビン

【００２６】
【化６】



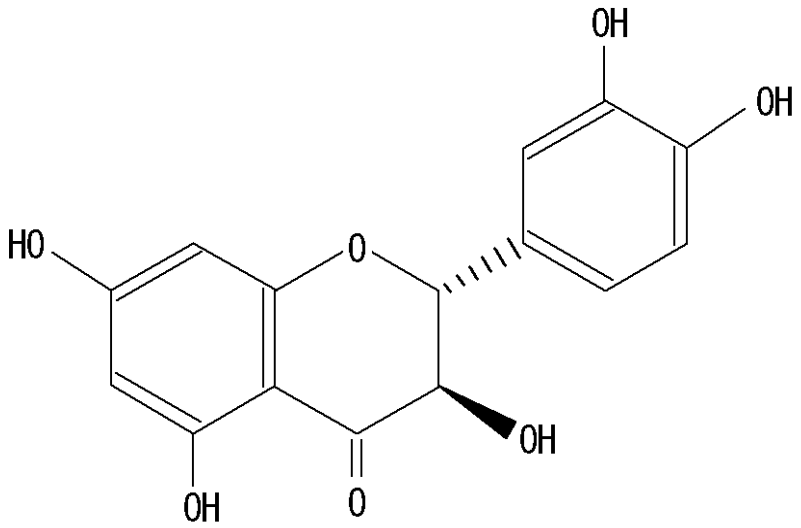
ネオイソアスチルビン

【００２７】
【化７】



イソアスチルビン

【００２８】
【化８】



(+)-タキシフォリン

【００２９】
上記式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体、特にアスチルビン、ネオイソアスチルビン、イソアスチルビン、ネオアスチルビン（以下、アスチルビン類と略記する）、タキシフォリン又はこれらの混合物は、特に制限されないが、黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）、ネジキ（Ｌｙｏｎｉａ　ｏｖａｌｉｆｏｌｉａ）、センリヨウ（Ｃｈｌｏｒａｎｔｈｕｓ　ｇｌａｂｅｒ）、ケナシサルトリイバラ（Ｓｍｉｌａｘ　ｇｌａｂｒａ）、チダケサシ（Ａｓｔｉｌｂｅ　ｍｉｃｒｏｐｈｙｌｌａ）及びトリアシショウマ（Ａｓｔｉｌｂｅ　ｏｄｏｎｔｏｐｈｙｌｌａ）から選ばれる１種又は２種以上の植物の抽出物を精製することにより得ることができる。これらの中でも、黄杞葉を、水若しくはエチルアルコール又はこれらの混合溶媒で抽出して得られる黄杞抽出物を精製することにより得られるものが好ましい。
【００３０】
具体的には、黄杞葉を含水エタノールで抽出した黄杞抽出物を濃縮し、例えば、液－液分配抽出、イオン交換樹脂、多孔性樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかけ、精製す

ることによりアスチルビン類の含有率を高めることができる。更に、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、必要に応じて結晶化することにより、アスチルビン類を単離精製することができる。
また、得られるアスチルビン類の単離精製物を、塩酸、硫酸等の鉱酸、又はヘスペリジナーゼ、ナリンギナーゼ、アントシアナーゼ等の加水分解酵素を用いて処理すると、アスチルビン類が加水分解されてタキシフォリン含有率の高い化合物が得られる。

【００３１】

なお、本発明の上記式（１）で表されるジヒドロフラボノール類及びその配糖体を有効成分として含有する膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤には、上記のように単離精製した化合物の他、クルミ科黄杞などの抽出物や各製造段階の粗精製物、これらの混合物も同様に使用できる。

【００３２】

原料となる黄杞の抽出物を製剤化する場合、保存や取り扱いを容易にするためにデキストリン、シクロデキストリン等の通常製剤化に使用されるキャリアー、その他任意の助剤を加えてもよい。

【００３３】

＜膀胱機能改善用又は排尿障害治療用飲食物＞
本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤は、これをそのまま飲食物中に添加して膀胱機能改善用又は排尿障害治療用の飲食物とすることができる。

【００３４】

このようにして得られる本発明の飲食物は、日常的に摂取することが可能であるため、高い膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果が期待でき、極めて有用である。なお、本発明において飲食物とは、経口的に摂取される一般食品、健康食品、保健機能食品、医薬部外品、医薬品などを幅広く含むものをいう。

【００３５】

このような飲食物における前記本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤の添加量は、対象となる飲食物の種類に応じて異なり一概には規定することができないが、飲食物本来の味を損なわない範囲で添加すれば良く、対象飲食物に対し、通常０．０１～５０質量％、好ましくは０．１～２０質量％の範囲である。また、顆粒、錠剤又はカプセル形態の飲食物の場合には、通常０．１～１００質量％、好ましくは５～１００質量％の範囲で添加すれば良い。

【００３６】

また、本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤を含有する飲食物の有効成分となる黄杞抽出物は、成人１日当たりの摂取量が約１～３０００ｍｇになるように投与するのが適当である。なお、投与量は、年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

【００３７】

本発明の膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤が適用できる飲食物としては、特に限定されず、例えば、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の冷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、しゅうまいの皮、中華麺、即席麺等の麺類；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パン等の菓子類；カニ、サケ、アサリ、マグロ、イワシ、エビ、カツオ、サバ、クジラ、カキ、サンマ、イカ、アカガイ、ホタテ、アワビ、ウニ、イクラ、トコブシ等の水産物；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及び油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；カレー、シチュー、親子丼、お粥、雑炊、中華丼、かつ丼、天丼、うな丼、ハヤシライス、おでん、マーボドーフ、牛丼、ミートソース、玉子スープ、オムライス、餃子、シューマイ、ハンバーグ、ミートボール等のレトルトパウチ食品；種々の形態の健康・栄養補助食品；錠剤、カプセル剤、ドリンク剤、トローチ等の医薬品、医薬部外品などが挙げられ、これらを製造するに当り通常用いられ

る補助的な原料や添加物と共に添加することができる。

【００３８】

なお、前記原料又は添加物としては、特に制限されないが、例えば、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース、ソルビトール、ステビオサイド、ルブソサイド、コーンシロップ、乳糖、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、Ｌ－アスコルビン酸、ｄｌ－α－トコフェロール、エリソルビン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、アラビアガム、カラギーナン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、寒天、ビタミンＢ類、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、アミノ酸類、カルシウム塩類、色素、香料、保存剤などが挙げられる。

【００３９】

【実施例】

以下、製造例及び実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【００４０】

〔製造例１〕　黄杞抽出物の製造

クルミ科黄杞（Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔｉａ　ｃｈｒｙｓｏｌｅｐｉｓ）の葉を粗砕し、得られた粗砕物を抽出原料とした。この抽出原料１００ｇに抽出溶媒である３０質量％含水エタノール（水とエタノールとの質量比７：３）を１０００ｍＬ加え、８０℃に保温しながら２時間ゆるく攪拌した後、濾紙を用いて濾過し、黄杞葉からの抽出液を得た。残渣に再び３０質量％含水エタノールを１０００ｍＬ加え、同様の操作を行い、抽出液を得た。この両抽出液を合わせて４０℃で減圧濃縮した後、減圧乾燥機で乾燥させて抽出乾燥物を得た。得られた黄杞抽出物の収率は２６．２質量％であった。

得られた黄杞抽出物について、高速液体クロマトグラフィーによりアスチルビン類を定量した。結果を表１に示す。

【００４１】

【表１】

	抽出物中の含有率(質量%)
アスチルビン	11.60
ネオアスチルビン	1.85
イソアスチルビン	0.83
ネオイソアスチルビン	1.96

【００４２】

〔製造例２〕　アスチルビンの製造

製造例１の黄杞抽出物を２００ｍＬの水に懸濁させ、２００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出した。得られた抽出液を濃縮して酢酸エチル抽出物８．５ｇを得た。

この酢酸エチル抽出物１ｇを逆相シリカゲルカラムによる高速液体クロマトグラフィーにより分離し、精製アスチルビン０．２５ｇを得た。

【００４３】

〔製造例３〕　タキシフォリンの製造

製造例１の黄杞抽出物を水５００ｍＬに溶解し、滅菌後、粗ヘスペリジナーゼ（起源：アスペルギルス・ニガー）１ｇを加えて３７℃で２４時間インキュベートし、アスチルビン類を加水分解した。

得られた加分解液をエチルエーテル２００ｍＬで３回抽出し、エーテル層を濃縮して抽出物２．２ｇを得た。抽出物をメタノール２０ｍＬに溶解し、水５ｍＬを加えて５℃で静置

すると、タキシフォリンの結晶が析出した。
得られた結晶を濾過により集め、上記と同様にしてメタノールから結晶化させる再結晶精製を２回施すことにより、精製タキシフォリン０．９ｇを得た。
【００４４】
〔実施例１〕　ウサギ排尿障害処置モデルにおける膀胱機能に関する試験
体重２．５～３．０ｋｇのニュージーランド白色ウサギ２８羽を、７羽づつ４群に分けた。第１群と第２群のウサギには、毎日、製造例１で得られた黄杞抽出物を経口投与（体重１ｋｇあたり１００ｍｇ）し、第３群と第４群のウサギには同様に蒸留水を投与した。
投与開始４週間後、第１群と第３群のウサギには、ペントバルビタール麻酔下で排尿阻害の処置を行い、第２群と第４群のウサギには偽手術を行った。その後、４週間投与を継続し、下記に示す膀胱機能検査を行った。更に、膀胱を摘出し、後述する収縮試験及び生化学的分析を行った。
【００４５】
具体的には、排尿阻害の外科的誘導は、第１群と第３群のウサギをペントバルビタール(２５ｍｇ／ｋｇ)を用いて麻酔し、膀胱にカテーテルを挿入し、膀胱が確認できるように開腹後、尿道周囲の脂肪を取り除いた。次に、カテーテルを挿入したまま００シルク糸を用いて尿道を縛り、カテーテルを除去後、縫合した。術後ウサギは、麻酔から覚醒するまで、リカバリールームに収容し２～３時間観察を続けた。ウサギの餌・水の摂取状態、排尿状態、痛みの症状等がないか毎日モニターした。なお、鎮痛のためにＮｕｂａｉｎ（０．１ｍｇ／ｋｇ、ｉｍ）を術後投与した（阻害処置）。
一方、第２群と第４群のウサギには尿道を糸で縛る処置以外は同じ手順で偽手術を行った（偽処置）。
【００４６】
<膀胱機能検査>
解剖前に、全ての群のウサギについて膀胱機能検査を行った。ケタミン－ザイロジン麻酔下で膀胱にカテーテルを挿入した。カテーテルには三方活栓を連結し、その一方にはインフュージョンポンプを、他方には排尿時圧を測定するためトランスデューサーを接続した。カテーテルを用いて排尿させた後、排尿反射が起こるまで、又は尿がカテーテル挿入部から漏出（失禁）するまで、１ｍＬ／ｍｉｎの速度で生理食塩水を注入し、排尿圧力を測定した。２０％容量時と１００％容量時の結果を表２及び図１，２に示す。
【００４７】
【表２】

		20%容量時排尿圧力 (cmH_2O)	100%容量時排尿圧力 (cmH_2O)
コントロール	偽処置＋蒸留水	0.81	4.49
	偽処置＋黄杞抽出物	0.78	4.30
比較群	阻害処置＋蒸留水	3.64	8.89
本発明群	阻害処置＋黄杞抽出物	1.81	5.80

【００４８】
表２及び図１，２の結果より、本発明群は比較群に比べて２０％容量時と１００％容量時の排尿圧力がいずれも低くなり、このことから、黄杞抽出物は排尿阻害モデルにおいて排尿圧を低下させる作用を有し、膀胱利尿筋の弾性を維持する効果（膀胱機能低下を防止する効果）が期待でき、膀胱機能改善剤として極めて有用であることが認められた。
【００４９】

〔実施例２〕　筋組織の収縮試験

排尿圧力測定終了後、ペントバルビタール麻酔下において、膀胱を摘出した。ウサギを安楽死させた後、膀胱を開き、膀胱利尿筋標本（長さ１５～２０ｍｍ×厚さ５ｍｍ）を作製した。

この膀胱利尿筋標本を、３０ｍＬのタイロード溶液（組成：１２４．９ｍＭ ＮａＣｌ，１２．２ｍＭ ＫＣｌ，２３．８ｍＭ $NaHCO_3$，０．５ｍＭ $MgCl_2$，０．４ｍＭ $NaHPO_4$，１．８ｍＭ $CaCl_2$及び５．５ｍＭ デキストロース）で満たされたマグヌス装置に懸垂した。なお、溶液には９５％空気、５％二酸化炭素を通じさせておいた。

前記各標本をトランスデューサーに接続し、収縮度を、Ｇｒａｓｓ　Ｍｏｄｅｌ　７Ｄ　Ｐｏｌｙｇｒａｐｈに記録すると同時に、Ａ／Ｄ変換システムを通して、Ｐｅｎｔｉｕｍ（Ｒ）コンピューターに記録した。各標本は、３０分間、２グラムテンションで馴らした後、８Ｈｚ及び３２Ｈｚの電気刺激を２０秒間加え収縮させた。その後、カルバコール（２０μＭ 塩化カルバミルコリン）を添加し、同様に収縮させた。なお、各標本は刺激の間は新鮮なタイロード溶液で１０分間、３回洗浄を行った。

求めた収縮度から各標本の最大収縮力をＰｏｌｙｖｉｅｗ　Ｓｙｓｔｅｍを用いて計算した。結果を表３及び図３に示す。

【００５０】

【表３】

		電気及びカルバコール刺激に対する最大収縮力（mg／100mg tissue weight）		
		8Hz	32Hz	カルバコール
コントロール	偽処置＋蒸留水	14.1	17.1	12.8
	偽処置＋黄杞抽出物	14.5	17.6	13.0
比較群	阻害処理＋蒸留水	0.8	2.3	4.7
本発明群	阻害処理＋黄杞抽出物	2.1	5.5	7.8

【００５１】

表３及び図３の結果から、本発明群は比較群に比べて電気刺激及びカルバコール刺激に対する最大収縮力がいずれも高くなった。このことから、黄杞抽出物は排尿阻害モデルにおいて、電気刺激及びカルバコール刺激に対する膀胱筋の収縮力の低下を抑制する作用を有することから、排尿障害時の利尿筋への神経伝達低下抑制効果、即ち、コリン作動性神経の保護作用を有し、排尿開始困難の解消等の膀胱機能改善剤及び排尿障害治療剤として極めて有用であることが認められる。

【００５２】

〔実施例３〕　生化学的分析

＜Ca^{2+}依存性ＡＴＰａｓｅ活性測定＞

膀胱小片（筋肉及び粘膜）を１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ｍａｌｅｔｅ、１０ｍＭ $NaHCO_3$（ｐＨ６．８）中でホモジナイズした。ガーゼ濾過し、２０００×ｇで１２分遠心し、次いで、上清を１３３００×ｇで３０分遠心し、ミトコンドリア分画を除いた。１００００×ｇで６０分の遠心で得られたミクロソーム分画を１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ｍａｌｅｔｅ、１０ｍＭ $NaHCO_3$（ｐＨ６．８）で溶解した。

得られたミクロソーム溶液をＴｒｉｓ緩衝液中１ｍＭ ＡＴＰと３ｍＭ $CaCl_2$共存下、試験管内において３７℃で反応させた。反応液に１ｍＬの１２．５％ＴＣＡを加えることで反応を終了させた。

反応試験管を１０００×ｇで２０分遠心し、タンパク質を沈殿させた。上清中の無機リン

をモリブデン酸と反応させ、生じたモリブデンブルーを６６０ｎｍで測定した。ＡＴＰ中及び組織小片中の無機リンを補正し、計算に用いた。結果はμｍｏＬ　Ｐｉ／ｍｇ　ｐｒｏｔｅｉｎ／ｍｉｎで表示した。
次に、Ｔｈａｐｓｉｇｒａｇｉｎ阻害ＳＥＲＣＡ活性は、１０μＭ　ｔｈａｐｓｉｇｒａｇｉｎ存在及び非存在下で反応を行った。総活性はＴｈａｐｓｉｇｒａｇｉｎ非存在下での活性を示し、ＳＥＲＣＡ活性はＴｈａｐｓｉｇｒａｇｉｎ存在、非存在条件での活性の差で示した。膀胱筋の結果を図４に、膀胱粘膜の結果を図５にそれぞれ示す。

【００５３】
図４の結果から、膀胱筋のCa^{2+}依存性ＡＴＰａｓｅの総活性、ＳＥＲＣＡ活性は排尿阻害処置群においてコントロール群と比較して減少した。しかし、排尿阻害処置によって減少したＳＥＲＣＡ活性は黄杞抽出物の投与で回復した。
一方、図５の結果から、膀胱粘膜の総酵素活性は排尿阻害処置群において僅かに減少したが、ＳＥＲＣＡ活性の減少は認められなかった。この結果は電気刺激及びカルバコール刺激に対する収縮反応の結果と一致するものであった。

【００５４】
＜Ｃｉｔｒａｔｅ　Ｓｙｎｔｈａｓｅ活性測定＞
膀胱小片（筋肉及び粘膜）２０ｍｇ／ｍＬを冷生理食塩水中でホモジナイズした。ガーゼ濾過し、活性測定・タンパク定量用に3倍又は6倍希釈した。この１００μＬのホモジネート溶液を１ｍＬの０．０５Ｍ Ｔｒｉｓ緩衝液（ｐＨ７．６）、５０μＬの１０ｍＭ オキザロ酢酸、３０μＬの１２．３ｍＭ アセチルＣｏＡ、１００μＬの１ｍＭ ５，５’－ｄｉｔｈｉｏｂｉｓ－２－ｎｉｔｏｒｏｂｅｎｚｏｉｃ　ａｃｉｄ（ＤＴＮＢ）、及び１００μＬの１０％トライトンＸ－１００の入った０．５ｃｍのキュベットに入れ、反応生成物の４１５ｎｍにおける吸光度を測定した。日立吸光光度計を使用し、３０秒おきに6分間、経時的に測定した。なお、タンパク質の定量はローリー法で測定した。
膀胱筋及び膀胱粘膜の結果を図６に示す。なお、データは平均値±標準誤差で示した。各グループの有意差検定はＮｅｗｍａｎ－Ｋｅｕｌ’ｓ　ｔｅｓｔに基づき行い、ｐ値＜０．０１で有意差ありとした。

【００５５】
図６の結果から、排尿阻害－蒸留水投与群及び排尿阻害－黄杞投与群とも膀胱筋及び膀胱粘膜のＣｉｔｒａｔｅ　Ｓｙｎｔｈａｓｅ活性は有意に減少したが、排尿阻害－黄杞投与群の膀胱粘膜の酵素活性は、排尿阻害－蒸留水投与群に比べて有意に回復した。

【００５６】
以上の結果から、黄杞抽出物は、ウサギ膀胱機能不全を膀胱機能（排尿時圧）、収縮反応、及び生化学的機能において有意に治療及び予防できることが確認された。

【００５７】
〔実施例４〕　虚血・再灌流により引き起こされるウサギ膀胱機能障害モデルにおける膀胱筋の収縮試験
体重２．５～３．０ｋｇのニュージーランド白色ウサギ４０羽を８羽ずつ５群に分けた。各群の４羽のウサギには、製造例１で得られた黄杞抽出物を３週間毎日経口投与（１日に体重１ｋｇあたり１００ｍｇ投与）し、残りの４羽には蒸留水を同様に投与した。
３週間の投与後、以下に示す膀胱機能障害の処置を行い、下記に示す膀胱機能検査を行った。更に、膀胱を摘出し、後述する収縮試験及び生化学的分析を行った。

【００５８】
具体的には、膀胱機能障害の外科的誘導は、ペントバルビタール（２５ｍｇ／ｋｇ）を用いて麻酔し、膀胱にカテーテルを挿入し膀胱が確認できるように開腹後、膀胱周囲の脂肪を取り除き、その後、各群に対して以下の処置を行った。
即ち、第２群には膀胱に通う両側の血管を６つのクランプを用いて１時間虚血を施した後、１時間の再灌流を行い、第３群には同様の方法で１時間の虚血を施した後、１週間再灌流を行った。第４群は３時間の虚血に続き１時間の再灌流を行う群、そして、第５群は３時間の虚血に続き１週間の再灌流を行う群とした。なお、第３群、第５群については１週

間の再灌流の期間も黄杞抽出物の投与を継続した。
各群とも術後は麻酔から覚醒するまでリカバリールームに収容し、２～３時間観察を続けた。術後はウサギの飼・水の摂取状態、排尿状態、痛みの症状等がないか毎日モニターした。なお、鎮痛のためにＮｕｂａｌｎ（０．１ｍｇ／ｋｇ、ｉｍ）を術後に投与した（障害処置）。
一方、第１群は虚血・再灌流を施さない以外は同じ手順で偽手術を行った（偽処置）。
【００５９】
＜筋組織の収縮試験＞
排尿圧力測定終了後、ペントバルビタール麻酔下において、膀胱を摘出した。ウサギを安楽死させた後、膀胱を開き、膀胱利尿筋標本（長さ１５～２０ｍｍ×厚さ５ｍｍ）を作製した。
この膀胱利尿筋標本を、１５ｍＬのタイロード溶液（組成：１２４．９ｍＭ ＮａＣｌ、１２．２ｍＭ ＫＣｌ、２３．８ｍＭ $NaHCO_3$、０．５ｍＭ $MgCl_2$、０．４ｍＭ $NaHPO_4$、１．８ｍＭ $CaCl_2$及び５．５ｍＭ デキストロース）で満たされたマグヌス装置に懸垂した。なお、溶液には９５％空気、５％二酸化炭素を通じさせておいた。
【００６０】
前記各標本をトランスデューサーに接続し、収縮度を、Ｇｒａｓｓ Ｍｏｄｅｌ ７Ｄ Ｐｏｌｙｇｒａｐｈに記録すると同時に、Ａ／Ｄ変換システムを通して、Ｐｅｎｔｉｕｍ（Ｒ）コンピューターに記録した。各標本は、３０分間、２グラムテンションで馴らした後、３２Ｈｚ電気刺激を２０秒間加え収縮させた。その後、ＡＴＰ（１ｍＭ）、カルバコール（２０μＭ 塩化カルバミルコリン）、ＫＣｌ（１２０ｍＭ）の順に刺激を行い、同様に収縮させた。なお、各標本は刺激の間は新鮮なタイロード溶液で１５分間、３回洗浄を行った。
求めた収縮度から各標本の最大収縮力をＰｏｌｙｖｉｅｗ Ｓｙｓｔｅｍを用いて計算した。結果を表４及び図７～１０に示す。
【００６１】
【表４】

			各種刺激に対する膀胱筋組織の最大収縮力（第１群の収縮力を100%として比較）			
			32Hz	カルバコール	KCl	ATP
第2群	比較群	障害処置＋蒸留水	35.6	41.9	26.4	42.8
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	52.8	60.8	39.8	80.9
第3群	比較群	障害処置＋蒸留水	32.8	71.6	66.0	110.4
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	56.4	96.9	113.2	172.1
第4群	比較群	障害処置＋蒸留水	43.8	48.4	29.5	38.7
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	73.3	76.8	53.5	85.6
第5群	比較群	障害処置＋蒸留水	26.7	62.7	63.3	113.5
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	47.6	77.3	91.8	156.1

【００６２】
表４及び図７～１０の結果から、本発明群は比較群に比べて電気刺激、カルバコール、ＫＣｌ及びＡＴＰ刺激に対する最大収縮力がいずれも高くなった。このことから、黄杞抽出物は膀胱障害モデルにおいて、電気刺激、カルバコールに対する膀胱筋の収縮力の低下を抑制する作用を有することから、排尿障害などの膀胱機能障害時の利尿筋への神経伝達低

下抑制効果、即ち、コリン作動性神経の保護作用を有し、排尿開始困難の解消等の膀胱機能改善剤及び排尿障害治療剤として極めて有用であることが認められる。
また、ＡＴＰに対する膀胱筋の収縮力の低下についても本発明群は抑制を示すことから、ＡＴＰレセプターを介する収縮においても黄杞抽出物は有用であることが認められる。
【００６３】
〔実施例５〕　生化学的分析
＜Ｍａｌｏｎｄｉａｌｄｅｈｙｄｅ量の測定＞
膀胱小片（筋肉組織のみ）５０ｍｇ／ｍＬを１．１５％ ＫＣｌ－０．０５Ｍ Ｔｒｉｓ ｂｕｆｆｅｒ（ｐＨ ７．４）に懸濁させ、Ｐｏｌｙｔｒｏｎを用いて氷上で１０秒間ホモジナイズした。ホモジェネートを８００×ｇで１０分間遠心した後、上清を分取し、それぞれの上清をＫＣｌ－Ｔｒｉｓ ｂｕｆｆｅｒでインキュベートし、１ｍＭの硫化鉄で刺激した。反応は１．１５％ ＫＣｌ－０．０５Ｍ Ｔｒｉｓ、１ｍＭ $FeSO_4$、５００μＬの上清で行った。これを３７℃で１５，３０，６０，９０及び１２０分間インキュベートし、１５０μＬの４０％ＴＣＡで反応を停止させた。
【００６４】
これらのサンプルに加えて、０時間刺激したもの、刺激を加えないもの（ブランク）、２０ｍＭテトラエトキシプロパン（検量線用）のサンプルも調製した。試験管を１０００ｇで２分間遠心し、１００μＬの上清を７５０μＬの１％チオバルビツール酸（ｐＨ７．４）と９０℃で３０分間インキュベートした後、氷上で１０分間静置し、２ｍＬの１－ブタノールを加えて２分間攪拌した。その後、１０００×ｇで５分間遠心し、上清の蛍光強度を測定した（励起波長５３２ｎｍ、蛍光波長５５３ｎｍ）。
なお、タンパク量はＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ ａｓｓａｙ ｋｉｔで測定した。結果は表５及び図１１にタンパクあたりのＭＤＡ量（ＭＤＡ ｎｍｏｌ／ｍｇ／ｍｇ ｐｒｏｔｅｉｎ）で表した。データは平均値±標準誤差で示した。各グループの有意差検定はＮｅｗｍａｎ－Ｋｅｕｌ’ｓ ｔｅｓｔに基づき行い、Ｐ値＜０．０１で有意差ありとした。
【００６５】
【表５】

			膀胱筋組織中のMDA量の比較 （pmol／mg protein）
第1群	対照群	偽処置＋蒸留水	465. 2±5. 7
		偽処置＋黄杞抽出物	607. 1±105. 0
第2群	比較群	障害処置＋蒸留水	799. 1±191. 0
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	567. 4±189. 1
第3群	比較群	障害処置＋蒸留水	787. 7±42. 6
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	560. 8±23. 6
第4群	比較群	障害処置＋蒸留水	680. 9±70. 9
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	468. 1±85. 1
第5群	比較群	障害処置＋蒸留水	468. 1±56. 7
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	676. 1±179. 7

【００６６】
表５及び図１１の結果から、第２群、第３群及び第４群において、本発明群（障害処置－黄杞投与群）の膀胱筋のＭＤＡ量は、比較群（障害処置－蒸留水投与群）に比べて低い値を示す傾向が見られ、黄杞抽出物が障害処置によって増加する脂質の過酸化を抑えること

が確認できた。

【００６７】

＜Ｃｉｔｒａｔｅ Ｓｙｎｔｈａｓｅ活性測定＞

膀胱小片（筋肉組織のみ）２０ｍｇ／ｍＬを冷生理食塩水中でホモジナイズした。ガーゼ濾過し、活性測定・タンパク定量用に3倍又は6倍希釈した。この１００μＬのホモジネート溶液を１ｍＬの０．０５Ｍ Ｔｒｉｓ緩衝液（ｐＨ ７．６）、５０μＬの１０ｍＭ オキザロ酢酸、３０μＬの１２．３ｍＭ アセチルＣｏＡ、１００μＬの１ｍＭ ５，５’－ｄｉｔｈｉｏｂｉｓ－２－ｎｉｔｏｒｏｂｅｎｚｏｉｃ ａｃｉｄ（ＤＴＮＢ）、及び１００μＬの１０％トライトンＸ－１００の入った０．５ｃｍのキュベットに入れ、反応生成物の４１５ｎｍにおける吸光度を測定した。日立吸光光度計を使用し、３０秒おきに６分間、経時的に測定した。なお、タンパク質の定量はローリー法で測定した。

膀胱筋の結果を表６及び図１２に示す。なお、データは平均値±標準誤差で示した。各グループの有意差検定はＮｅｗｍａｎ－Ｋｅｕｌ’ｓ ｔｅｓｔに基づき行い、Ｐ値＜０．０１で有意差ありとした。

【００６８】

【表６】

			膀胱筋組織中のCS活性の比較 (nmol coenzyme A/mg protein/min)
第1群	対照群	偽処置＋蒸留水	20. 4±3. 1
		偽処置＋黄杞抽出物	19. 3±4. 4
第2群	比較群	障害処置＋蒸留水	5. 16±0. 8
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	13. 5±1. 5
第3群	比較群	障害処置＋蒸留水	14. 5±1. 0
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	17. 0±1. 7
第4群	比較群	障害処置＋蒸留水	20. 1±6. 0
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	17. 2±4. 0
第5群	比較群	障害処置＋蒸留水	21. 0±5. 1
	本発明群	障害処置＋黄杞抽出物	21. 5±3. 1

【００６９】

表６及び図１２の結果から、第２群において比較群（膀胱機能障害処置－蒸留水投与群）及び本発明群（膀胱機能障害処置－黄杞投与群）とも膀胱筋のＣｉｔｒａｔｅ Ｓｙｎｔｈａｓｅ（ＣＳ）活性は有意に減少したものの、本発明群（障害処置－黄杞投与群）の膀胱筋の酵素活性は、比較群（障害処置－蒸留水投与群）に比べて有意にＣＳ活性の減少が抑制された。第３群～第５群においては第１群と同程度の活性であった。

【００７０】

以上の結果から、黄杞抽出物は、虚血・再灌流により引き起こされる膀胱の機能障害を、収縮反応、及び生化学的機能において治療及び予防できることが確認された。

【００７１】

〔実施例６〕 黄杞抽出物を経口摂取した場合の人による効果確認試験

排尿困難を訴える人に対して、表７に示すＩＰＳＳスコア（国際前立腺症状スコア）アンケートを行い、ＩＰＳＳスコアが８点以上の被験者６名（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ）を選出し、以下の条件で黄杞抽出物の経口摂取試験を実施した。結果を表８に示す。

【００７２】

－黄杞抽出物の経口試験－

６名の被験者（Ａ～Ｆ）に対し、製造例１で得られた黄杞抽出物１００ｍｇを含有する錠剤各４錠を１日に３回（朝昼夕）、水１００ｍＬを用いて３週間連日摂取させた。試験期間中は、自宅を中心とした規則的な生活を心がけ、過激な運動や暴飲暴食を慎ませた。また、試験期間中においては、尿関連の薬剤や健康食品の摂取を控えさせた。

黄杞抽出物の摂取を開始後、７日目、１４日目、２１日目にそれぞれＩＰＳＳスコアアンケートを行い、スコアの合計点数を集計した。

【００７３】

【表７】

ＩＰＳＳスコア

IPSSスコア		ない	あまりない	ときどきある	2回に1回	2回に1回以上	ほとんど毎日
1	排尿後残尿感がありますか？	0	1	2	3	4	5
2	排尿後2時間以内に排尿したくなることがありますか？	0	1	2	3	4	5
3	排尿が中断することがありますか？	0	1	2	3	4	5
4	排尿をがまんできないことがありますか？	0	1	2	3	4	5
5	尿の出方が悪いことがありますか？	0	1	2	3	4	5
6	排尿するときいきみますか？	0	1	2	3	4	5
7	夜寝てから朝起きるまで、何回排尿におきますか？	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上
		1～7の合計点数					点

【００７４】

【表８】

被験者	IPSSスコアの合計点数			
	試験前	摂取7日目	摂取14日目	摂取21日目
A	11	10	7	4
B	9	6	4	2
C	12	10	7	8
D	10	7	3	3
E	13	9	8	4
F	10	8	5	4

表８の結果から、６名の被験者全員において、黄杞抽出物を摂取後、ＩＰＳＳスコアの点数が試験実施前に比べて小さくなり、黄杞抽出物の経口摂取による排尿困難の改善効果が確認できた。

【００７５】

〔実施例７〕　錠剤

下記の配合の錠剤を通常の打錠機により製造した。

製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末　２０質量部
デキストリン　７２質量部
粉糖　８０質量部
グリセリン脂肪酸エステル　８質量部

原料の混合と打錠は容易で、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有する錠剤が得られた。

【００７６】

〔実施例８〕　錠剤

下記の配合の錠剤を通常の打錠機により製造した。

製造例２で得られたアスチルビン粉末　１０質量部
製造例３で得られたタキシフォリン粉末　１０質量部
デキストリン　７２質量部
粉糖　８０質量部
グリセリン脂肪酸エステル　８質量部

原料の混合と打錠は容易で、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有する錠剤が得られた。

【００７７】

〔実施例９〕　錠剤

下記の配合の錠剤を通常の打錠機により製造した。

製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末　１５質量部
製造例３で得られたタキシフォリン粉末　５質量部
デキストリン　７２質量部
粉糖　８０質量部
グリセリン脂肪酸エステル　８質量部

原料の混合と打錠は容易で、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有する錠剤が得られた。

【００７８】

〔実施例１０〕　カプセル剤

常法により、以下の組成を有するカプセル剤を製造した。なお、カプセルとしては１号ハードゼラチンカプセルを使用した。

＜１カプセル（１錠２００ｍｇ）中の組成＞

製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末　５ｍｇ
コーンスターチ　６０．０ｍｇ
乳糖　１００．０ｍｇ
乳酸カルシウム　１０．０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ）　１０．０ｍｇ

【００７９】

〔実施例１１〕　カプセル剤

常法により、以下の組成を有するカプセル剤を製造した。なお、カプセルとしては１号ハードゼラチンカプセルを使用した。

＜１カプセル（１錠２００ｍｇ）中の組成＞

製造例２で得られたアスチルビン粉末　３ｍｇ
製造例３で得られたタキシフォリン粉末　３ｍｇ
コーンスターチ　６０．０ｍｇ
乳糖　１００．０ｍｇ
乳酸カルシウム　１０．０ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ）　１０．０ｍｇ

【００８０】

〔実施例１２〕　インスタントティー顆粒

下記の配合のインスタントティー顆粒を流動層造粒機により製造した。

製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末　２０質量部
オリゴ糖　４０質量部
クエン酸　５０質量部
砂糖　５０質量部
デキストリン　８１０質量部

原料の混合と流動層造粒機による顆粒化は容易であり、呈味の良好な優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するインスタントティー顆粒が得られた。

【００８１】

〔実施例１３〕　インスタントティー顆粒

下記の配合のインスタントティー顆粒を流動層造粒機により製造した。

製造例２で得られたアスチルビン粉末　１０質量部
製造例３で得られたタキシフォリン粉末　１０質量部
オリゴ糖　４０質量部
クエン酸　５０質量部
砂糖　５０質量部
デキストリン　８１０質量部

原料の混合と流動層造粒機による顆粒化は容易であり、呈味の良好な優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するインスタントティー顆粒が得られた。

【００８２】

〔実施例１４〕　ビスケット

小麦粉１ｋｇ、コーンスターチ１００ｇ、砂糖２５０ｇ、マーガリン１２５ｇ、食塩５ｇ、炭酸ソーダ２５ｇ、炭酸アンモニウム９ｇ、レシチン６ｇ、全卵７５ｇ、乳酸カルシウム５０ｇ、製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末２ｇ及び水３５０ｇを用いてドウを作成し、延展後これを成形してばい焼し、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するビスケットを製造した。

【００８３】

〔実施例１５〕　ビスケット

小麦粉１ｋｇ、コーンスターチ１００ｇ、砂糖２５０ｇ、マーガリン１２５ｇ、食塩５ｇ、炭酸ソーダ２５ｇ、炭酸アンモニウム９ｇ、レシチン６ｇ、全卵７５ｇ、乳酸カルシウム５０ｇ、製造例２で得られたアスチルビン粉末１ｇ、製造例３で得られたタキシフォリン粉末１ｇ及び水３５０ｇを用いてドウを作成し、延展後これを成形してばい焼し、呈味

が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するビスケットを製造した。

【００８４】

〔実施例１６〕　グミキャンディー

パラチノース３３０ｇ、ソルビトール１４０ｇ、水２７０ｇを混合して加熱し、そこにゼラチン８０ｇ、製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末１０ｇを水１５０ｇに溶かした溶液と、５０％リン酸水溶液８ｇを混合し、型に流し込んで冷却することにより、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するグミキャンディーを得た。

【００８５】

〔実施例１７〕　グミキャンディー

パラチノース３３０ｇ、ソルビトール１４０ｇ、水２７０ｇを混合して加熱し、そこにゼラチン８０ｇ、製造例２で得られたアスチルビン粉末５ｇ、製造例３で得られたタキシフォリン粉末５ｇを水１５０ｇに溶かした溶液と、５０％リン酸水溶液８ｇを混合し、型に流し込んで冷却することにより、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するグミキャンディーを得た。

【００８６】

〔実施例１８〕　チューインガム

チューインガム試作用ミキサーにガムベース２５質量部、パラチニットシロップ１４質量部を加え混合した。更に、オリゴ糖３５質量部と砂糖２５質量部、製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末１４質量部、ステビア甘味料（丸善製薬株式会社製、商品名マルミロン５０）０．４質量部を予め混合したものを数回に分けて加えよく練り合わせた。

次いで、グリセリンを１質量部加えて充分混合した後、ミキサーから取り出し、ローラーで圧延することによって、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するチューインガムを製造した。

【００８７】

〔実施例１９〕　チューインガム

チューインガム試作用ミキサーにガムベース２５質量部、パラチニットシロップ１４質量部を加え混合する。更に、オリゴ糖３５質量部と砂糖２５質量部、製造例２で得られたアスチルビン粉末８質量部、製造例３で得られたタキシフォリン粉末６質量部、ステビア甘味料（丸善製薬株式会社製、商品名マルミロン５０）０．４質量部を予め混合したものを数回に分けて加えよく練り合わせた。

次いで、グリセリンを１質量部加えて充分混合した後、ミキサーから取り出し、ローラーで圧延することによって、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するチューインガムを製造した。

【００８８】

〔実施例２０〕　マウスウオッシュ

次に示す組成で常法によりマウスウオッシュを調製した。

エタノール	１５質量部
オリゴ糖	１０質量部
クエン酸	０．０５質量部
クエン酸ナトリウム	０．２質量部
安息香酸ナトリウム	０．２質量部
ラウリル硫酸ナトリウム	０．２質量部
サッカリンナトリウム	０．０５質量部
製造例１で得られた黄杞抽出物の粉末	０．４質量部
1－メントール	０．０５質量部
精製水	残部
合計	１００質量部

調製されたマウスウオッシュは、呈味が良好であり、優れた膀胱機能改善効果及び排尿障害治療効果を有するものであった。

【００８９】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば、黄杞抽出物、又は特定のジヒドロフラボノール類及びその配糖体を有効成分として含有する、安全性に優れた膀胱機能改善剤又は排尿障害治療剤を提供することができる。

【００９０】

また、本発明によれば、前立腺肥大症等により引き起こされる排尿障害に伴う膀胱機能不全を改善させる膀胱機能改善効果、及び頻尿の軽減、夜間多尿症の軽減、一回の尿量の増加と尿放出力の強化、尿切れの悪さの解消、排尿開始困難の解消、残尿と滞留尿の減少などの他、尿意を喪失する尿失禁治療などの排尿障害の予防及び治療に極めて有効な日常的に摂取することができる膀胱機能改善用又は排尿障害治療用飲食物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】図１は、実施例１における２０％容量時の排尿圧力の結果を示すグラフである。

【図２】図２は、実施例１における１００％容量時の排尿圧力の結果を示すグラフである。

【図３】図３は、実施例２における電気刺激及びカルバコール刺激に対する最大収縮力の結果を示すグラフである。

【図４】図４は、実施例３における膀胱筋のCa^{2+}依存性ＡＴＰａｓｅ活性の結果を示すグラフである。

【図５】図５は、実施例３における膀胱粘膜のCa^{2+}依存性ＡＴＰａｓｅ活性の結果を示すグラフである。

【図６】図６は、実施例３におけるＣｉｔｒａｔｅ　Ｓｙｎｔｈａｓｅ活性の結果を示すグラフである。

【図７】図７は、実施例４における３２Ｈｚ電気刺激に対する膀胱筋組織の最大収縮力率の結果を示すグラフである。

【図８】図８は、実施例４におけるカルバコール刺激に対する膀胱筋組織の最大収縮力率の結果を示すグラフである。

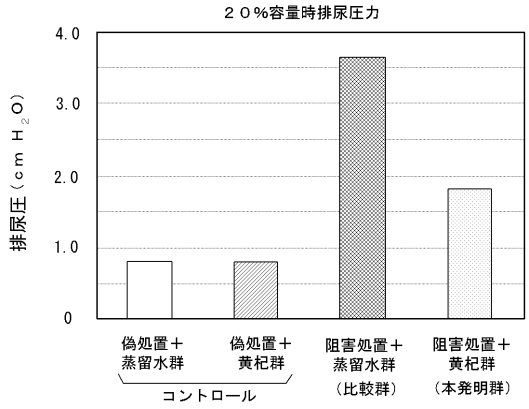
【図９】図９は、実施例４におけるＫＣｌ刺激に対する膀胱筋組織の最大収縮力率の結果を示すグラフである。

【図１０】図１０は、実施例４におけるＡＴＰ刺激に対する膀胱筋組織の最大収縮力率の結果を示すグラフである。

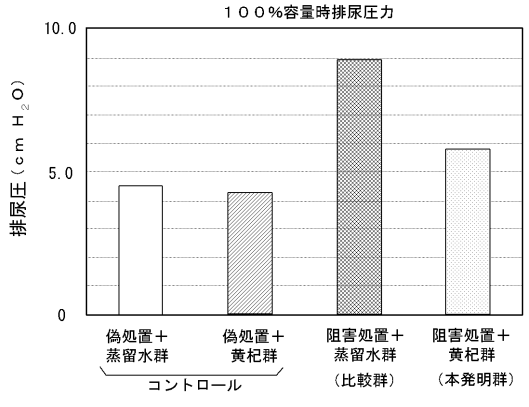
【図１１】図１１は、実施例５における膀胱筋組織のＭＤＡ量の結果を示すグラフである。

【図１２】図１２は、実施例５における膀胱筋組織のＣＳ活性の結果を示すグラフである。

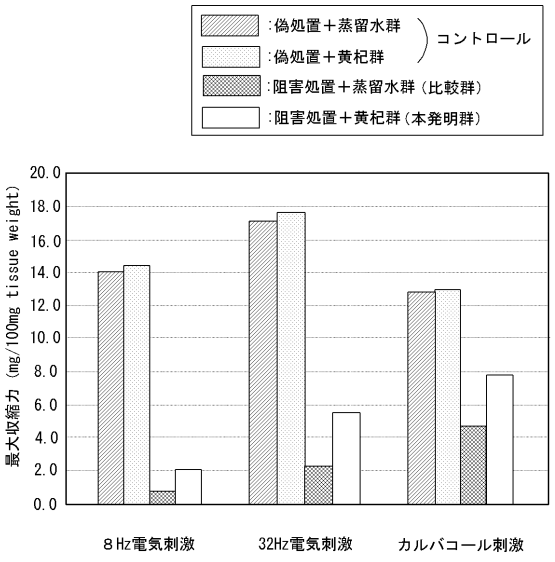
【図１】



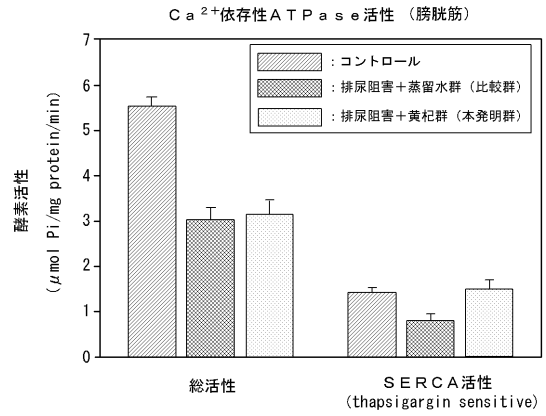
【図２】



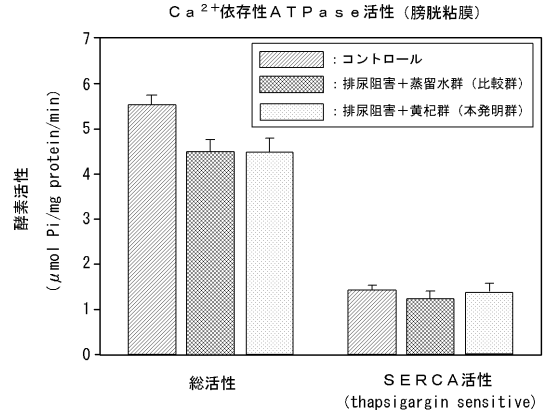
【図３】



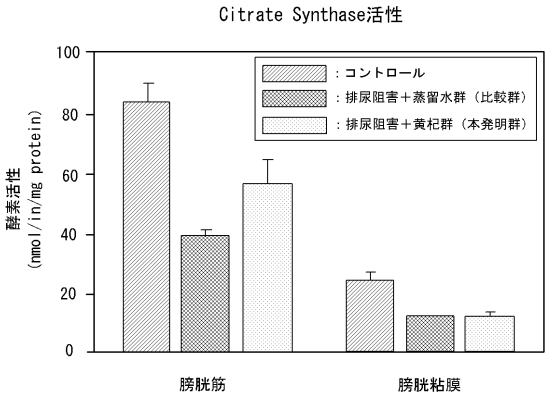
【図４】


Ｃａ２＋依存性ＡＴＰａｓｅ活性 （膀胱筋）
：コントロール
：排尿阻害＋蒸留水群（比較群）
：排尿阻害＋黄杞群（本発明群）
酵素活性
（μmol Pi/mg protein/min）
0
1
2
3
4
5
6
7
総活性
ＳＥＲＣＡ活性
(thapsigargin sensitive)

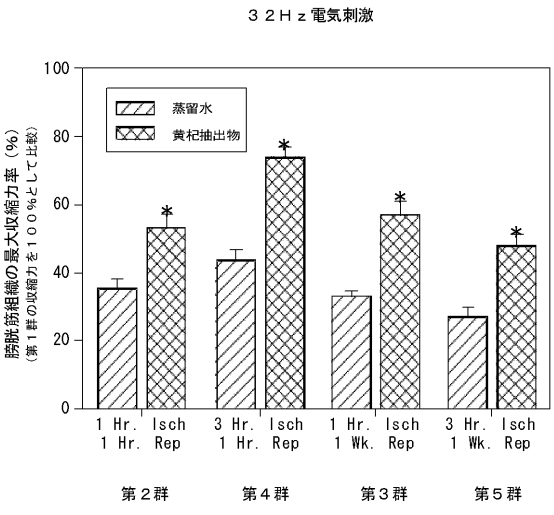
【図５】


Ｃａ２＋依存性ＡＴＰａｓｅ活性（膀胱粘膜）
：コントロール
：排尿阻害＋蒸留水群（比較群）
：排尿阻害＋黄杞群（本発明群）
酵素活性
（μmol Pi/mg protein/min）
0
1
2
3
4
5
6
7
総活性
ＳＥＲＣＡ活性
(thapsigargin sensitive)

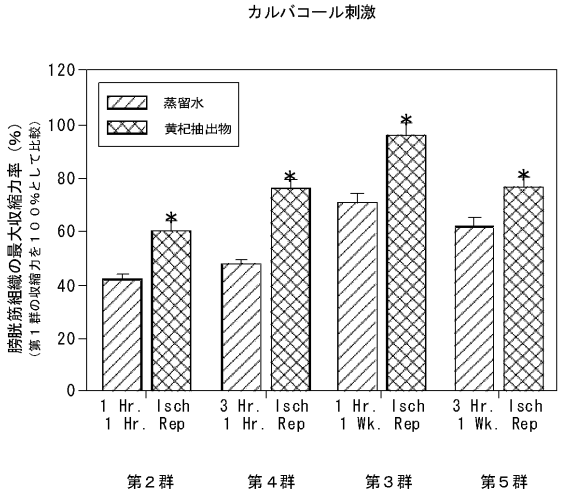
【図６】


Citrate Synthase活性
：コントロール
：排尿阻害＋蒸留水群（比較群）
：排尿阻害＋黄杞群（本発明群）
酵素活性
(nmol/in/mg protein)
0
20
40
60
80
100
膀胱筋
膀胱粘膜

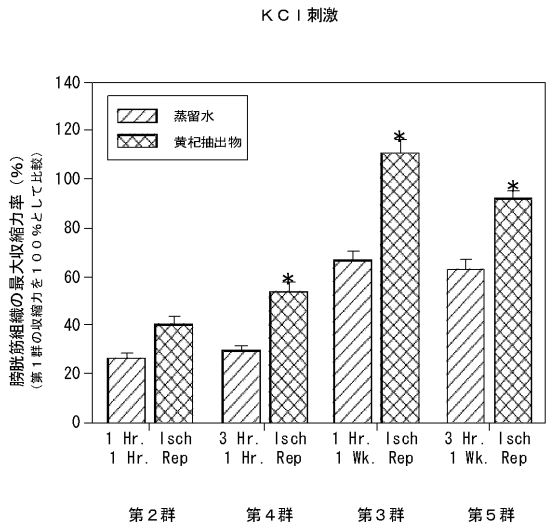
【図７】


３２Ｈｚ電気刺激
蒸留水
黄杞抽出物
膀胱筋組織の最大収縮力率（%）
（第１群の収縮力を１００%として比較）
0
20
40
60
80
100
1 Hr. Isch
1 Hr. Rep
3 Hr. Isch
1 Hr. Rep
1 Hr. Isch
1 Wk. Rep
3 Hr. Isch
1 Wk. Rep
第２群
第４群
第３群
第５群

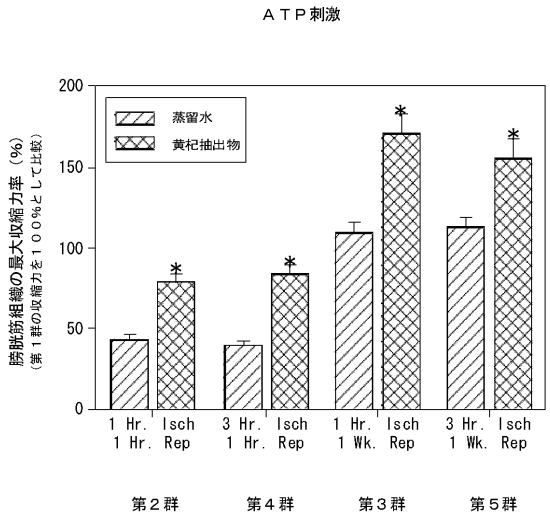
【図８】


カルバコール刺激
蒸留水
黄杞抽出物
膀胱筋組織の最大収縮力率（%）
（第１群の収縮力を１００%として比較）
0
20
40
60
80
100
120
1 Hr. Isch
1 Hr. Rep
3 Hr. Isch
1 Hr. Rep
1 Hr. Isch
1 Wk. Rep
3 Hr. Isch
1 Wk. Rep
第２群
第４群
第３群
第５群

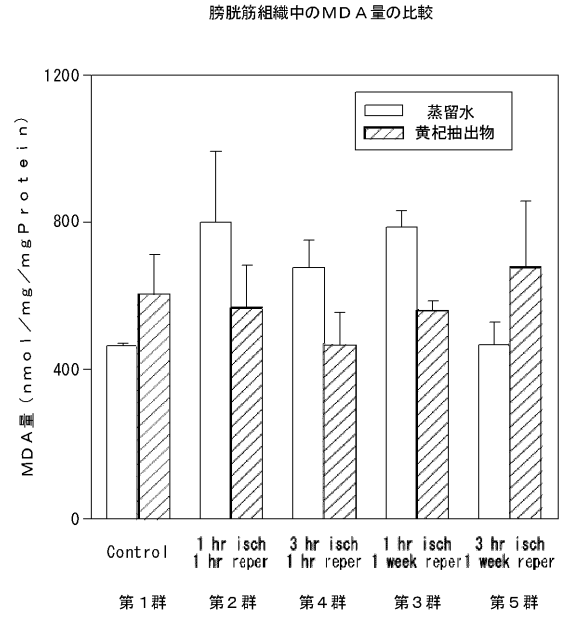
【図９】



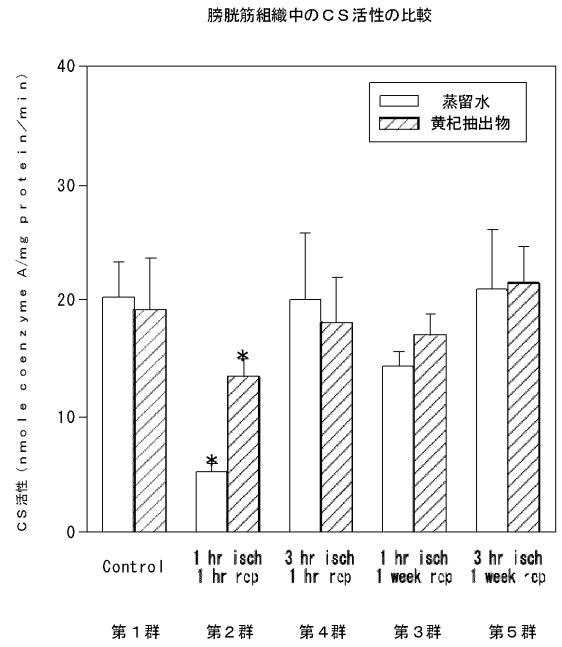
【図１０】



【図１１】



【図１２】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI
A61P 13/08	***(2006.01)***	A61P 13/02
A61P 13/10	***(2006.01)***	A61P 13/08
C07D 311/32	*(2006.01)*	A61P 13/10
C07H 17/07	*(2006.01)*	C07D 311/32
		C07H 17/07

(72)発明者 大戸 信明
広島県芦品郡新市町相方１０８９－８ 丸善製薬株式会社 総合研究所内
(72)発明者 ロバート エム. レビン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー ニュースコットランド アベニュー １０６

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 特開２００１－０８９３８６（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－２７４８３２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K36/00-36/18
A61K31/352
A61K31/7048
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)