(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年2月8日(08.02.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/029528 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) *A61P 17/04* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/028116

(22) 国際出願日： 2023年8月1日(01.08.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

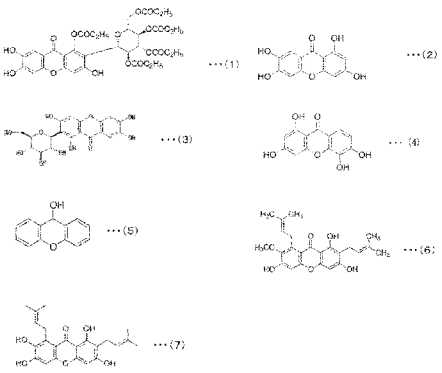
(30) 優先権データ：
特願 2022-123464 2022年8月2日(02.08.2022) JP
特願 2022-198011 2022年12月12日(12.12.2022) JP

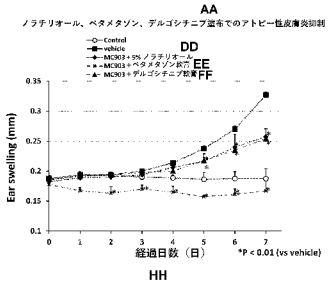
(71) 出願人: 学校法人近畿大学 (KINKI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 西田 升三(NISHIDA Shozo); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 椿 正寛(TSUBAKI Masanobu); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 武田 朋也(TAKEDA Tomoya); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 田邉 元三(TANABE Genzoh); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 高島 克輝(TAKASHIMA Katsuki); 〒5778502 大

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR AMELIORATING ALLERGIC DISEASES

(54) 発明の名称： アレルギー性疾患の改善用医薬組成物





AA Prevention of atopic dermatitis in application of norathyriol, betamethasone and delgocitinib
DD MC903 + 5% norathyriol
EE MC903 + betamethasone ointment
FF MC903 + delgocitinib ointment
HH Elapsed days (days)

(57) **Abstract:** Antibody preparations for treating allergic diseases have been proposed. However, the route of administration of the antibody preparations is limited to an intravenous route, which imposes a burden on patients. Furthermore, novel drugs that inhibit kinases such as NIK are still needed for the development of effective pharmaceuticals and the like for treating allergic diseases. At least one compound selected from mangiferin 8a having a xanthone backbone (formula (1)), norathyriol (formula (2)), mangiferin (formula (3)), 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone (formula (4)), xanthydrol (formula

WO 2024/029528 A1

［続葉有］

阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 森川 敏生(**MORIKAWA Toshio**); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江３丁目４番１号 学校法人近畿大学 薬学総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 廣 幸 正 樹 (**HIROKOH Masaki**); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満３丁目１番６号 辰野西天満ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

(5)), α-mangostin (formula (6)) and γ-mangostin (formula (7)) can ameliorate allergic diseases and can exhibit the effect thereof through oral ingestion.

(57) 要約：アレルギー性疾患を治療するための抗体製剤が提案されているが、投与経路は静脈内に限られ、患者の負担となっていた。また、ＮＩＫなどのキナーゼを阻害する新規の薬剤が、アレルギー性疾患を処置するための有効な医薬品等を開発するために、常に必要とされている。 キサントン骨格を有するマンギフェリン８ａ（（１）式）、ノラチリオール（（２）式）、マンギフェリン（（３）式）、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン（（４）式）、キサントヒドロール（（５）式）、α－マンゴスチン（（６）式）、γ－マンゴスチン（（７）式）から選ばれる少なくとも１種の化合物は、アレルギー性疾患を改善させることができ、経口摂取で効果を表すことができる。

明　細　書

発明の名称 ： アレルギー性疾患の改善用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ＮＦ－κＢ誘導キナーゼ（ＮＩＫ－ＭＡＰ３Ｋ１４としても知られている）を阻害する化合物に関する。これらの化合物は、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー等のアレルギー性疾患治療および／または予防に有用である。

[0002] また、本発明は、Ｂ細胞、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞、マクロファージといった免疫細胞の活性化、免疫抑制を担うＴｒｅｇ細胞の調節、およびＢ細胞活性化因子（Ｂ　ｃｅｌｌ　ａｃｔｉｖａｔｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ；ＢＡＦＦ）、インターフェロンγ（Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ　γ：ＩＦＮγ）、インターロイキン３（Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ　３：ＩＬ－３）、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、腫瘍壊死因子（Ｔｕｍｏｒ　ｎｅｃｒｏｓｉｓ　ｆａｃｔｏｒ　α：ＴＮＦα）等のサイトカインの過剰発現を伴うアレルギー性疾患の当該化合物を用いた予防・治療の組成物、医薬組成物、加工食品に関する。

背景技術

[0003] ＮＦ－κＢ（Ｎｕｃｌｅａｒ　ｆａｃｔｏｒ　ｋａｐｐａ　Ｂ）は、免疫応答、細胞増殖、アポトーシスおよび発癌に関与する各種遺伝子発現を調節する転写因子である。このＮＦ－κＢは５つのメンバー：（１）ＮＦ－κＢｐ６５（ｐ６５）、（２）ＲｅｌＢ、（３）ｃ－Ｒｅｌ、（４）ＮＦ－κＢ１（これは、前駆体ｐ１０５と切断型ｐ５０の両方で存在する）および（５）ＮＦ－κＢ２（これは、前駆体ｐ１００と切断型ｐ５２の両方で存在する）から構成されている。

[0004] 主に、ＮＦ－κＢ１（切断型ｐ５０；ＮＦ－κＢｐ５０）とｐ６５がヘテロダイマー、ＮＦ－κＢ２（切断型ｐ５２；ＮＦ－κＢｐ５２）とＲｅｌＢがヘテロダイマーを形成する。また、これらＮＦ－κＢヘテロダイマーの活

性化はリン酸化反応およびタンパク質分解を含む連続事象によって厳密に制御されるシグナル伝達経路であり、古典的および非古典的の２つの経路に分類される。

[0005] ＮＦ－κＢ ｉｎｄｕｃｉｎｇ ｋｉｎａｓｅ（ＮＩＫ）はセリン／スレオニンキナーゼであり、古典的および非古典的の両方の経路で役割を担うが、非古典的なシグナル伝達経路では必須なものであり、ＩκＢ ｋｉｎａｓｅ α（ＩＫＫα）をリン酸化することでＮＦ－κＢｐ１００を部分分解し、ＮＦ－κＢｐ５２を遊離させる。ＮＦ－κＢｐ５２はＲｅＩＢとヘテロダイマーを形成することで、核内へと移行し、遺伝子を発現させる。さらに、古典的経路ではＩＫＫα、ＩＫＫβおよびＩＫＫγ複合体を活性化させることでｐ６５とＮＦ－κＢｐ５０のヘテロダイマーを形成させ、これが核内へと移行することで、遺伝子発現を調節する。

[0006] 非古典的経路は、ＢＡＦＦ、ＣＤ４０リガンドおよびリンフォトキシンβ受容体リガンド等のリガンドによって活性化され、これらのリガンドによるシグナル伝達経路の活性化にＮＩＫが重要であることが示されている。その重要な役割のために、ＮＩＫの発現は厳密に調節されている。

[0007] 通常の非刺激条件下では、ユビキチンリガーゼであるＴＮＦ受容体関連因子（ＴＮＦ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ：ＴＲＡＦ）とＮＩＫが相互作用することにより、ＮＩＫが分解されるため、細胞内におけるＮＩＫタンパク量は少ない。

[0008] 非古典的経路がリガンドによって刺激されると、活性化された受容体により、ＴＲＡＦ－ＮＩＫ複合体を解離させ、それによりＮＩＫ濃度が増加すると考えられている。（非特許文献１）。

[0009] ＢＡＦＦはＴ細胞、単球／マクロファージ、樹状細胞等から産生・分泌され、Ｂ細胞上の３種類の受容体を介してＢ細胞の分化、活性化、生存等を制御することが知られている（非特許文献２）。

[0010] ＢＡＦＦの受容体としては、ＢＡＦＦ－Ｒ（ＢＡＦＦ－Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）、ＴＡＣＩ（Ｔｒａｎｓｍｅｍｂｒａｎｅ ａｃｔｉｖａｔｏｒ ａｎｄ

ｃａｌｃｉｕｍ ｍｏｄｕｌａｔｏｒ ａｎｄ ｃｙｃｌｏｐｈｉｌｉｎ ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒａｃｔｏｒ）およびＢＣＭＡ（Ｂ ｃｅｌｌ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ ａｎｔｉｇｅｎ）が知られている。

[0011] ＢＡＦＦ－ＲおよびＢＣＭＡは主にＢ細胞に発現しており、ＴＡＣＩはＢ細胞と活性化Ｔ細胞に発現している。さらに、ＢＡＦＦ－ＲはＴ細胞およびマクロファージにおいても発現している。ＢＡＦＦとＢＡＦＦ－Ｒとの相互作用はＢ細胞の形成および維持に必須のＮＩＫを介したシグナル伝達経路を活性化し、順次、外来物質による侵入に応答して免疫グロブリンを合成する。また、ＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介して、Ｔ細胞の分化および活性化を誘導する。さらに、ＢＡＦＦはマクロファージの維持および活性化を促進する。

[0012] 患者のＢＡＦＦの適切なレベルは正常レベルの免疫の維持に役立つが、低発現では免疫不全をもたらし、過剰発現では異常に高い抗体産生、過剰な免疫応答を生じうる。さらに、患者がアレルギー性疾患を示す場合、Ｂ細胞、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞、マクロファージの活性化、Ｔｒｅｇ細胞の抑制、およびＢＡＦＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＴＮＦα等のサイトカインの過剰発現を示す。

[0013] 患者がアレルギーを示す場合、外来抗原に対して過剰免疫応答が生じ、ＩｇＥ等の抗体を産生する。本明細書でアレルギー性疾患とは、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、金属アレルギー、薬物アレルギー、アナフィラキシー、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性気管支炎、接触性皮膚炎等を含む。

[0014] そしてアレルギー性疾患は、体内でのＢＡＦＦ過剰発現が確認されており、病状の進行と共にＢＡＦＦ発現量の増加が報告されている。ＢＡＦＦの増加は、細胞内のＮＩＫを活性化する。ＮＩＫ活性化がＮＦ－κＢの核内移動を促進し、Ｂ細胞の分化を亢進することで形質細胞へと分化させ、この分化した形質細胞からの抗体産生を促進させることでアレルギー性疾患が進行す

る。

[0015] したがって、これらの疾患を有する患者を治療するために、ＢＡＦＦ誘導性のＮＩＫ活性化およびＮＦ－κＢの活性化を抑制することによるＢ細胞分化の抑制やＢＡＦＦの発現量あるいは分泌量を低下させることは重要である。なお、ここで治療とは、病状の回復だけでなく、病状の進行を抑制若しくは遅延させる効果も含まれる。

[0016] さらに、アレルギー性疾患ではＮＩＫ等の活性化によるＮＦ－κＢ活性化によりＢ細胞、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞、マクロファージの活性化、Ｔｒｅｇ細胞の抑制、およびＢＡＦＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＴＮＦα等のサイトカインの過剰発現を示す。そのため、ＮＩＫ活性化等によるＮＦ－κＢの活性化を阻害することは、Ｂ細胞、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞、マクロファージの活性化を抑制するとともにＢＡＦＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＴＮＦα等のサイトカイン発現を阻害することから、治療において重要である。

[0017] また、ＮＩＫ活性化等によるＮＦ－κＢの活性化を阻害する事で、Ｔｒｅｇ細胞の活性化を促進させることも治療において重要となる。なお、ここでも、治療とは、病状の回復だけでなく、病状の進行を抑制若しくは遅延させる効果も含まれる。

[0018] 気管支喘息患者において、健常人と比較し、血清中のＢＡＦＦ濃度が増加していることが示されている（非特許文献３）。また、気管支喘息モデルマウスにおいて、血清中のＢＡＦＦ濃度が上昇することにより炎症性細胞が増加し、ＢＡＦＦ　ｓｈＲＮＡ処理により気管支喘息症状が改善することが報告されている（非特許文献４）。さらに、気管支喘息患者および気管支喘息モデルマウスにおいて、病巣部位でのリンパ球におけるＮＩＫを介した非古典的ＮＦ－κＢ経路の活性化が病態発症に関与することが示されている（非特許文献５）。

[0019] さらに気管支喘息患者では、Ｔｈ２細胞の活性化により、ＩＬ－４、ＩＬ

－５、ＩＬ－９、ＩＬ－１３等のサイトカインが分泌され、ＩＬ－４はＢ細胞の免疫グロブリンをＩｇＧからＩｇＥへ変換し、ＩＬ－５は骨髄での好酸球の増殖と分化の亢進、組織への遊走、活性化、生存を促進、ＩＬ－９は肥満細胞の増殖を促進し炎症を誘発、ＩＬ－１３は気道上皮細胞の一酸化窒素合成酵素の産生を誘導することで、気道過剰反応と線維化を亢進し、アレルギー性炎症を誘発することが示されている。

[0020] また、マクロファージは抗原を取り込み、ロイコトリエンＢ４やケモカインリガンド２等を産生することで、Ｔｈ２細胞等を活性化すること、Ｔｈ２細胞の活性化により分泌されるＩＬ－４、ＩＬ－５等により活性化することも示されている。さらに非アレルギー性の気管支喘息患者では、Ｔｈ１細胞およびＴｈ１７細胞から分泌されるＩＦＮγ、ＩＬ－１７により好中球が活性化されることで引き起こされることも報告されている（非特許文献６、非特許文献７）。

[0021] また、Ｔｈ２細胞やマクロファージでのＮＦ－κＢの活性化は、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＴＮＦα等のサイトカインの発現を調節することも示されている（非特許文献８）。

[0022] さらに気管支喘息モデルマウスではＢＡＦＦ　ｓｈＲＮＡによりＴｈ２細胞の減少とＩＬ－４等のサイトカイン発現の抑制およびＴｒｅｇ細胞の増加が認められ、喘息症状が改善することが示されている（非特許文献９）。

[0023] また、ＢＡＦＦはＴｈ１細胞およびＴｈ１７細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。

[0024] アトピー性皮膚炎患者では、健常人と比較し、血清中のＢＡＦＦ濃度が上昇しており、病態の進行および血清ＩｇＥ抗体量と相関することが報告されている（非特許文献１２）。さらに、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、ＮＦ－κＢ　ｓｉＲＮＡ処理で症状の改善、ＴＮＦα等の炎症性サイトカインの発現を抑制することが示されている（非特許文献１３）。

[0025] さらに、アトピー性皮膚炎患者ではＴｈ２細胞の活性化により、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－９、ＩＬ－１３等のサイトカインが分泌され、ＩＬ－４はＢ細胞の免疫グロブリンをＩｇＧからＩｇＥへ変換し、ＩＬ－５は骨髄での好酸球の増殖と分化の亢進、組織への遊走、活性化、生存を促進し、アレルギー性炎症を誘発することが示されている。また、アトピー性皮膚炎患者では病巣部位におけるＴｈ１７細胞数の増加とＩＬ－１７の発現増加を認めることが報告されている（非特許文献１４）。

[0026] また、アトピー性皮膚炎マウスモデルにおいて、マクロファージが活性化し、サイトカイン等を産生することで、Ｔｈ２細胞等を活性化すること、Ｔｈ２細胞の活性化により分泌されるＩＬ－４、ＩＬ－５等によりマクロファージが活性化することも示されている（非特許文献１５）。さらに、Ｔｈ２細胞やマクロファージでのＮＦ－κＢの活性化は、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＴＮＦα等のサイトカインの発現を調節することも示されている（非特許文献８）。

[0027] また、アトピー性皮膚炎などのＴｈ２細胞を介した炎症性疾患では、血清中に増加したＢＡＦＦによりＩＬ－４、ＩＬ－１３等のサイトカインがＴｈ２細胞から分泌され、疾患発症に関与することが報告されている（非特許文献１６、非特許文献１７）。

[0028] アレルギー性疾患を有する患者において、花粉、ダニ等のハウスダストの感作により気管支肺胞洗浄液中のＢＡＦＦ濃度が増加するとともに、リンパ球数、好中球数、好酸球数、ＩＬ－６、ＩＬ－１３等の炎症性サイトカイン産生量、ＩｇＥ抗体およびＩｇＡ抗体産生量が増加することが示されており、これらの細胞数、炎症性サイトカイン産生量、ＩｇＥ抗体およびＩｇＡ抗体産生量の増加はＢＡＦＦ濃度と相関することが報告されている（非特許文献１８）。

[0029] さらに、花粉症モデルマウスにおいて、気管支肺胞洗浄液中でのＴｈ１７細胞数の増加、好中球数の増加、好酸球数の増加、Ｔｒｅｇ細胞の減少、ＴＮＦαおよびＩＬ－１７等の炎症性サイトカインの増加およびＮＦ－κＢが

活性化していることが示されている（非特許文献１９）。

[0030] アレルギー性鼻炎患者では、健常人と比較し、血清中および病巣部位でのＢＡＦＦ産生量が上昇しており、病態の進行および重症度と相関することが示されている（非特許文献２０）。また、アレルギー性鼻炎患者では、病巣部位にてＮＦ－κＢ経路が活性化し、病態の発症において重要な役割を担っていることが報告されている（非特許文献２１）。

[0031] さらに、花粉症およびアレルギー性鼻炎患者では、抗原を取り込んだ樹状細胞等がナチュラルキラー細胞の活性化を介して、Ｔｈ２細胞を活性化させる。活性化されたＴｈ２細胞がＩＬ－４、ＩＬ－１３等のサイトカインを分泌し、Ｂ細胞にＩｇＥ抗体を産生させ、鼻炎を発症させることが示されている（非特許文献２２）。

[0032] また、花粉症及びアレルギー性鼻炎患者ではＢＡＦＦの産生量とＴｈ２細胞の活性化およびこの細胞が産生するＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１３等のサイトカイン発現量が相関することが示されている（非特許文献２３）。また、ＢＡＦＦはＴｈ１７細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。

[0033] 食物アレルギーを有する患者では、血清中および腸管洗浄液中のＢＡＦＦ濃度が健常人と比較し、高いことが示されている（非特許文献２４）。また、食物アレルギーモデルマウスにおいて、病巣部位でのＮＦ－κＢの活性化が認められ、ＩｇＥ抗体およびＩＬ－１３、ＩＬ－２５、ＩＬ－３３等の炎症性サイトカインの発現が増加することが報告されている（非特許文献２５）。

[0034] また、食物アレルギーでは、樹状細胞から抗原提示を受けて、Ｔｈ２細胞が増加し、このＴｈ２細胞が発現するＩＬ－４、ＩＬ－１３によりＩｇＥ産生Ｂ細胞への分化および好塩基球の遊走、活性化の亢進、ＩＬ－５、ＩＬ－９により好酸球の遊走、活性化を促進することが示されている（非特許文献

２６）。また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２７）。

[0035] アナフィラキシーを引き起こす動物モデルにおいて、血清中のＢＡＦＦ産生量が上昇しており、ＢＡＦＦ阻害によりアナフィラキシーを阻害することが報告されている（非特許文献２８）。また、ＮＦ－κＢの活性化が炎症性サイトカインの発現に重要であり、アナフィラキシーを引き起こす要因であることが示されている（非特許文献２９）。

[0036] また、アナフィラキシーでは、Ｔｈ２細胞によるＩＬ－４、ＩＬ－５等のサイトカイン発現により、ＩｇＥ産生Ｂ細胞への分化が起こり、このＢ細胞から発現されるＩｇＥが肥満細胞および好塩基球細胞膜上の高親和性ＩｇＥ受容体に結合し、肥満細胞および好塩基球での脱顆粒を促進する。この脱顆粒によりヒスタミン、ヘパリン、トリプターゼ、ＴＮＦα、サイトカイン等が放出され、これら因子が血管の透過性を亢進することが示されている（非特許文献３０）。

[0037] また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２１）。

[0038] 蕁麻疹患者では、健常人と比較し、血清中のＢＡＦＦ濃度が高いこと、ＢＡＦＦ濃度が病態の進行と相関することが報告されている（非特許文献３１）。さらに蕁麻疹患者のリンパ球ではＮＦ－κＢが活性化していることも示されている（非特許文献３２）。

[0039] 蕁麻疹患者ではＴｈ２細胞およびＴｈ１７細胞が病巣部位で増加していること、末梢血中でＴｈ１７細胞の増加およびＴｒｅｇ細胞の減少が認められることが示されている（非特許文献３３、非特許文献３４）。

[0040] また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２１）。さらに、ＢＡＦＦはＴｈ１細胞およびＴｈ１７

細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。

[0041] アレルギー性結膜炎の重症症例である春季カタル患者において、健常人と比較し、病巣部位でＢＡＦＦ　ｍＲＮＡ発現が上昇していることとともに、病態の進行と相関することが示されている（非特許文献３５）。また、アレルギー性結膜炎モデルマウスの病巣部位において、ＮＦ－κＢが活性化し、ＩｇＥ抗体量およびＩＬ－１７等の炎症性サイトカイン量が増加することが報告されている（非特許文献３６）。

[0042] また、アレルギー性結膜炎患者の涙液中では、Ｔｈ２細胞およびＴｈ１７細胞から発現されるＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７が健常人と比較し増加していることが示されており、さらにアレルギー性結膜炎モデルマウスでは、Ｔｈ２細胞およびＴｈ１７細胞によるＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７発現が増加することが認められている（非特許文献３７、非特許文献３８）。

[0043] また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２１）。さらに、ＢＡＦＦはＴｈ１細胞およびＴｈ１７細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。

[0044] アレルギー性気管支炎モデルマウスにおいて、血清中および病巣部位でのＢＡＦＦ産生量が増加し、ＩｇＥ抗体量、ＴＮＦα、ＩＬ－６等の炎症性サイトカイン産生量と相関することが示されている（非特許文献３９）。さらに、気管支上皮におけるＮＦ－κＢの活性化はリンパ球数、好中球数の増加、ＩＬ－６等の炎症性サイトカイン産生を亢進し、アレルギー性気管支炎発症に関与することが報告されている（非特許文献４０）。また、アレルギー性気管支炎モデルマウスでは、Ｔｈ２細胞およびＴｈ１７細胞が増加し、血

清中での特異的ＩｇＥ抗体の増加とともにＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７の分泌量が増加することが示されている（非特許文献４１）。

[0045] また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２１）。さらに、ＢＡＦＦはＴｈ１細胞およびＴｈ１７細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。

[0046] 接触性皮膚炎の発症にはＮＩＫ活性化を介した非古典的および古典的ＮＦ－κＢ経路活性化が重要であることが示されている（非特許文献４２）。また、接触性皮膚炎モデルマウスでは、病巣部位でのＴｈ２細胞およびＴｈ１７細胞から分泌されるＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７の発現増加が認められている（非特許文献４３）。

[0047] また、病巣部位におけるＢＡＦＦ産生はＢ細胞の活性化および分化、ＩｇＥ産生の亢進、Ｔｈ２細胞および好酸球の活性化を誘導することが報告されている（非特許文献２１）。さらに、ＢＡＦＦはＴｈ１７細胞を活性化させること、Ｔ細胞においてもＢＡＦＦはＢＡＦＦ－Ｒを介してＮＩＫを活性化し、非古典的ＮＦ－κＢ経路および古典的ＮＦ－κＢ経路を活性化させることが示されている（非特許文献１０、非特許文献１１）。金属アレルギーおよび薬剤アレルギーについてもＩｇＥ産生の亢進が認められる（非特許文献４４、非特許文献４５）。

[0048] ＴＮＦαは炎症性疾患などで、炎症反応に伴い分泌される。結腸上皮細胞およびマウス線維芽細胞において、ＴＮＦα刺激は非古典的ＮＦ－κＢ経路の活性化を介してＮＦ－κＢｐ５２およびＲｅｌＢヘテロダイマーの核内移行を促進し、炎症を誘発する。ＴＮＦαはＴＲＡＦの分解を亢進することで、ＮＩＫの細胞質内量を増加させ、ＮＩＫを活性化する（非特許文献４６）。

[0049] 以上のように、アレルギー性疾患は、ＢＡＦＦの過剰発現、ＮＩＫ等によ

るＮＦ－κＢの活性化が原因となり発症することは、すでに科学的常識であると言える。したがって、ＢＡＦＦによるＮＩＫ活性化およびＮＦ－κＢの活性化を阻害することができる医薬品等は、ＢＡＦＦの過剰発現、ＮＩＫ等によるＮＦ－κＢの異常な活性化が認められるアレルギー性疾患に対して治療効果を有する。

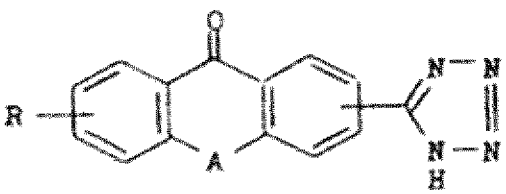
[0050] さらに、研究により、ＮＦ－κＢが炎症に関係する多くの遺伝子の発現を制御することが示され、また、ＮＦ－κＢシグナル伝達が、炎症性腸疾患、敗血症などの多くの炎症性疾患で慢性的に活性化していることが見出された。このように、ＮＩＫを阻害し、そのことによって非古典的ＮＦ－κＢシグナル伝達経路を減衰させることができる化合物は、非古典的ＮＦ－κＢシグナル伝達の過剰な活性化が認められる疾患および障害に対して治療効果を有する。

[0051] なお、ＮＦ－κＢ活性阻害については、以下の特許文献が挙げられる。特許文献１には、ＮＦ－κＢ誘導キナーゼ（ＮＩＫ）／ＭＡＰ３Ｋ１４またはその特定部分に特異的に結合する抗体が開示されている。この抗体は免疫調節分子として作用するとされている。

[0052] また特許文献２には、がん、炎症性疾患、代謝異常および自己免疫性疾患などの病気の治療に有用なＮＩＫ阻害剤として、３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン誘導体が開示されている。

[0053] また、特許文献３には、免疫機能不全による疾患の治療薬として一般式（９）式の物質が開示されている。

[0054] [化1]



・・・ (9)

[0055] なお、式中Ｒは水素または低級アルコキシ基を、Ａは酸素またはスルホニ

ル基を表す。また、特許文献４には、マンギフェリンがリウマチ等に対する消炎効果があることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0056] 特許文献1：特表２００７－５３７７０８号公報

特許文献2：特表２０１６－５３１８５８号公報

特許文献3：特開昭５７－１６８２１号公報

特許文献4：特開２００９－０２３９３５号公報

非特許文献

[0057] 非特許文献1：Ｔｈｕ ＹＭ，Ｒｉｃｈｍｏｎｄ Ａ．：Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．２０１０，２１，２１３－２２６．

非特許文献2：Ｍｏｏｒｅ ＰＡ，Ｂｅｌｖｅｄｅｒｅ Ｏ，Ｏｒｒ Ａ，Ｐｉｅｒｉ Ｋ，ＬａＦｌｅｕｒ ＤＷ，Ｆｅｎｇ Ｐ，Ｓｏｐｐｅｔ Ｄ，Ｃｈａｒｔｅｒｓ Ｍ，Ｇｅｎｔｚ Ｒ，Ｐａｒｍｅｌｅｅ Ｄ，Ｌｉ Ｙ，Ｇａｌｐｅｒｉｎａ Ｏ，Ｇｉｒｉ Ｊ，Ｒｏｓｃｈｋｅ Ｖ，ＮａｒｄｅｌｌｉＢ，Ｃａｒｒｅｌｌ Ｊ，Ｓｏｓｎｏｖｔｓｅｖａ Ｓ，Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄ Ｗ，Ｒｕｂｅｎ ＳＭ，Ｏｌｓｅｎ ＨＳ，Ｆｉｋｅｓ Ｊ，ＨｉｌｂｅｒｔＤＭ．：Ｓｃｉｅｎｃｅ．１９９９，２８５，２６０－２６３．

非特許文献3：Ａｌｔｕｒａｉｋｉ Ｗ，Ｍｕｂａｒａｋ Ａ，Ｍｉｒ ＳＡ，Ａｆｒｉｄｉ Ａ，Ｐｒｅｍａｎａｔｈａｎ Ｍ，Ｍｉｃｋｙｍａｒａｙ Ｓ，Ｖｉｊａｙａｋｕｍａｒ Ｒ，Ａｌｓａｇａｂｙ ＳＡ，Ａｌｍａｌｋｉ ＳＧ，Ａｌｇｈｏｆａｉｌｉ Ｆ，Ａｌｎｅｍａｒｅ ＡＫ，Ｆｌａｎａｇａｎ ＢＦ．：Ｓａｕｄｉ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ．２０２１，２８，７４５５－７４５９．

非特許文献4：Ｔａｎｇ Ｘ，Ｔｏｎｇ Ｘ，Ａｎ Ｙ．：Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．２０２０，２４１，１１７１７２．

非特許文献5：Ｈｕｒｒｅｌｌ ＢＰ，Ｇａｌｌｅ－Ｔｒｅｇｅｒ Ｌ，Ｊａ

hani PS, Howard E, Helou DG, Banie H, Soroosh P, Akbari O. :Cell Rep. 2019, 29, 4509－4524. e5.

非特許文献6：Chiu CJ, Huang MT. :Int J Mol Sci. 2021, 22, 4528.

非特許文献7：Rodriguez－Coira J, Villasenor A, Izquierdo E, Huang M, Barker－Tejeda TC, Radzikowska U, Sokolowska M, Barber D. :Front Immunol. 2021, 12, 692004.

非特許文献8：Panday A, Inda ME, Bagam P, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. :Arch Immunol Ther Exp. 2016, 64, 463－483.

非特許文献9：Zhou B, Kermany MH, Glickstein J, Cai Q, Cai C, Zhou Y, Nair U, Kim JW, Kim P, Liu W, Kanangat S, Yoo TJ. :Clin Immunol. 2011, 138, 222－230.

非特許文献10：Lied GA, Berstad A. :Scand J Immunol. 2011, 73, 1－7.

非特許文献11：Gardam S, Brink R. :Front Immunol. 2014, 4, 509.

非特許文献12：Jee HM, Kim KW, Hong JY, Sohn MH, Kim KE. :Clin Exp Dermatol. 2010, 35, 593－598.

非特許文献13：Kanazawa T, Hamasaki T, Endo T, Tamano K, Sogabe K, Seta Y, Ohgi T, Okada H. :Int J Pharm. 2015, 489, 261－267.

非特許文献14：Berker M, Frank LJ, Gesner AL, Grassl N, Holtermann AV, Hoppner S, Kraef C, Leclaire MD, Maier P, Messerer DA, Mohrmann L, Nieke JP, Schoch D, Soll D, Woopen CM. :Clin Immunol. 2017, 174, 73－83.

非特許文献15：Virgens AR, Goes HFO, de Carvalho GC, Pietrobon AJ, CC Branco AC, Ramos YAL, Pereira NV, Orfali RL, Aoki V, da Silva LFF, Sotto MN, Dos Reis VMS, Sato MN. :Exp Dermatol. 2021, doi: 10.1111／exd.14442.

非特許文献16：Wang W, Sung N, Gilman－Sachs A, Kwak－Kim J. :Front Immunol. 2020, 11, 2025.

非特許文献17：Kido M, Tanaka J, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Chiba T, Watanabe N. :Infect Immun. 2010, 78, 108－114.

非特許文献18：Kato A, Xiao H, Chustz RT, Liu MC, Schleimer RP. :J Allergy Clin Immunol. 2009, 123, 369－375.

非特許文献19：Chen Y, Han L, Zhou Y, Yang L, Guo YS. :Int Arch Allergy Immunol. 2020, 181, 342－352.

非特許文献20：Liu W, Sun C, Luo X, Han M, Zhou L, Li J, Wang J, Li Y, Luo R, Li H. :Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014, 78, 2156－2160.

非特許文献21：Ｗａｎｇ ＳＺ，Ｍａ ＦＭ，ＺｈａｏＪＤ．：Ｅｕｒ Ａｒｃｈ Ｏｔｏｒｈｉｎｏｌａｒｙｎｇｏｌ．２０１３，２７０，１３２９－１３３４．

非特許文献22：Ｄａｈｌ Ａ．：Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１８，９，２８１６．

非特許文献23：Ｌｕｏ Ｒ，Ｌｉｕ Ｗ，Ｗａｎｇ Ｊ，Ｃｈｅｎ Ｙ，Ｓｕｎ Ｃ，Ｚｈｏｕ Ｌ，Ｌｉ Ｙ，Ｄｅｎｇ Ｌ．：Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．２０１４，１７３，１０３３－１０４０．

非特許文献24：Ｌｉｅｄ ＧＡ，Ｌｉｌｌｅｓｔｏｌ Ｋ，Ｖａｌｅｕｒ Ｊ，Ｂｅｒｓｔａｄ Ａ．：Ａｌｉｍｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１０，３２，６６－７３．

非特許文献25：Ｙｕ Ｙ，Ｌｉ Ｊ，Ｌｉｕ Ｃ．：Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２２，１９５，１１４８６７．

非特許文献26：Ｓａｉｄｏｖａ Ａ，Ｈｅｒｓｈｋｏｐ ＡＭ，Ｐｏｎｃｅ Ｍ，Ｅｉｗｅｇｇｅｒ Ｔ．：Ａｒｃｈ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｈｅｒ Ｅｘｐ．２０１８，６６，１６１－１７０．

非特許文献27：Ｗａｎｇ Ｇ，Ｌｉ Ｍ，Ｚｈｅｎｇ Ｊ，Ｚｈａｎ Ｊ，Ｚｈｅｎｇ Ｈ，Ｌｉ Ｒ，Ｗｅｉ Ｘ．：Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２２，１０４，１０８５１５．

非特許文献28：Ｄｏｅｒｆｌｅｒ ＰＡ，Ｎａｙａｋ Ｓ，Ｈｅｒｚｏｇ ＲＷ，Ｍｏｒｅｌ Ｌ，Ｂｙｒｎｅ ＢＪ．：Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１５，１５８，１４０－１４７．

非特許文献29：Ａｌｆａｎｏ ＤＮ，Ｋｌｅｉ ＬＲ，Ｋｌｅｉ ＨＢ，Ｔｒｏｔｔａ Ｍ，Ｇｏｕｇｈ ＰＪ，Ｆｏｌｅｙ ＫＰ，Ｂｅｒｔｉｎ Ｊ，Ｓｕｍｐｔｅｒ ＴＬ，Ｌｕｃａｓ ＰＣ，ＭｃＡｌｌｉｓｔｅｒ－Ｌｕｃａｓ ＬＭ．：Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０２０，２０４，２３３７－２３４８．

非特許文献30：Ｎｇｕｙｅｎ ＳＭＴ，Ｒｕｐｐｒｅｃｈｔ ＣＰ，Ｈａｑ

ue A, Pattanaik D, Yusin J, Krishnaswamy G. : Int J Mol Sci. 2021, 22, 7785.
非特許文献31：Kessel A, Yaacoby－Bianu K, Vadasz Z, Peri R, Halazs K, Toubi E. : Hum Immunol. 2012, 73, 620－622.
非特許文献32：Kessel A, Bishara R, Amital A, Bamberger E, Sabo E, Grushko G, Toubi E. : Clin Exp Allergy. 2005, 35, 221－225.
非特許文献33：Moy AP, Murali M, Nazarian RM. : IJ Cutan Pathol. 2016, 43, 372－378.
非特許文献34：Yu Q, Lin W, Zhang J, Peng L, Kong Q, Zhong R, Lan Y, Xiao M, Chen M. Medicine. 2020, 99, e22014.
非特許文献35：Yoshida K, Shoji J, Ishimori A, Nakashima M, Inada N, Sawa M. : Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2014, 118, 368－377.
非特許文献36：Bai MT, Li Y, Hu ZL. : Int J Ophthalmol. 2021, 14, 955－964.
非特許文献37：Yan A, Luo G, Zhou Z, Hang W, Qin D. : Allergol Immunopathol. 2018, 46, 144－148.
非特許文献38：Chen X, Deng R, Chi W, Hua X, Lu F, Bian F, Gao N, Li Z, Pflugfelder SC, de Paiva CS, Li DQ. : Allergy. 2019, 74, 910－921.
非特許文献39：Liang ZQ, Tu PC, Ji JJ, Xing Q

Q, Zhao X. :Biomed Pharmacother. 2020, 132, 110801.

非特許文献40：Pantano C, Ather JL, Alcorn JF, Poynter ME, Brown AL, Guala AS, Beuschel SL, Allen GB, Whittaker LA, Bevelander M, Irvin CG, Janssen-Heininger YM. :Am J Respir Crit Care Med. 2008, 177, 959-969.

非特許文献41：Cheng FL, An YF, Xue JM, Wang YJ, Ding XW, Zhang YT, Zhao CQ. :Int Forum Allergy Rhinol. 2021, doi: 10.1002/alr.22914.

非特許文献42：Piao W, Xiong Y, Famulski K, Brinkman CC, Li L, Toney N, Wagner C, Saxena V, Simon T, Bromberg JS. :Nat Commun. 2018, 9, 3020.

非特許文献43：Piao CH, Fan YJ, Nguyen TV, Song CH, Jeong HJ, Chai OH. :J Dermatolog Treat. 2020, 1-8.

非特許文献44：Katherine A, Aleksandr B, Jenny R. :J Immnotoxicology. 2019, 16, 1, 87-124.

非特許文献45：Brian A. :Antibodies. 2014, 3, 56-91.

非特許文献46：Bhattacharyya S, Dudeja PK, Tobacman JK. :J Biol Chem. 2010, 285, 39511-39522.

非特許文献47：Hu L, Wu W, Chai X, Luo J, Wu Q

．：Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ．２０１１，２１，４０１３－４０１５．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0058] 特許文献に示すように免疫細胞が発現するサイトカインを抑制する薬剤は、抗体製剤が主に使用されているが、特許文献４のマンギフェリンを除いて投薬経路が静脈内投与であり、患者の負担が重いものとなっている。そこで、経口投与でＮＩＫを阻害し、アレルギー性疾患を改善する治療薬および改善用組成剤を提供することを目的とする。

[0059] また、特許文献４のマンギフェリンは経口投与によって効果を奏するが、必要な摂取量が多く、経口投与であっても、容易に摂取できなかった。そこで、より効果あるいは活性の高い治療薬および改善用組成物が、求められた。

[0060] さらに、ＮＩＫなどのキナーゼを阻害する既存の薬剤の新しいまたは改良された形態が、アレルギー性疾患の処置に用いる有効な医薬品等を開発するために、常に必要とされている。

課題を解決するための手段

[0061] 本発明者らは、上記の課題を解決すべくＮＩＫを阻害する化合物を探索したところ、キサントン骨格を有するある種の物質にＮＩＫ阻害作用を有することを見出し、実際に気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー性鼻炎を発症させたマウスを完治させることを確認した。さらに、この物質にてＢＡＦＦが誘導するＮＩＫ、ＮＦ－κＢｐ５２およびＮＦ－κＢｐ６５の活性化を抑制することを認めるとともに、ＢＡＦＦによるＢ細胞からの形質芽細胞および形質細胞への分化を阻害することを確認した。またこの物質にて、形質細胞から未熟Ｂ細胞への脱分化を誘導することを認め、本発明を完成するに至った。

[0062] すなわち、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、以下のマンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－

テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンから選ばれる少なくとも一種の化合物を含むことを特徴とする。

発明の効果

[0063] 本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、アレルギー性疾患を改善させることができ、例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー性鼻炎の症状を劇的に治癒させることができる。さらに、投与は経口で効果を表し、ヒトへの適用の場合、患者への負担は非常に軽い。

[0064] また、アレルギー性疾患とはＢＡＦＦの過剰発現およびＮＦ－κＢ経路活性化によって、Ｂ細胞およびＴ細胞の活性化、ＩｇＥ等の抗体産生を行うことで発症すると考えられている。すなわち、アレルギー性疾患は発症の原因が同じであり、上記に列挙されたアレルギー性疾患以外のアレルギー性疾患でも原因を同じくするものが多いと考えられる。したがって、ＮＩＫ活性を抑制する本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、実施例で示される気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー性鼻炎だけでなく、ＢＡＦＦ過剰発現およびＮＦ－κＢ経路活性化を伴うアレルギー性疾患すべてに改善効果を有すると考えられる。

図面の簡単な説明

[0065] [図1]マウスの耳介にＭＣ９０３を塗布し、アトピー性皮膚炎を発症させたマウスにノラチリオール、ベタメタゾン軟膏、デルゴシチニブ軟膏を塗布した場合の耳介腫脹の経時変化を示すグラフである。

[図2]図１でアトピー性皮膚炎を発症させた７日目のマウス耳介皮膚の状態を示す写真である。（ａ）はｃｏｎｔｒｏｌ、（ｂ）はｖｅｈｉｃｌｅ（ＭＣ９０３塗布）、（ｃ）はノラチリオール、（ｄ）はＭＣ９０３＋ベタメタゾン軟膏、（ｅ）はＭＣ９０３＋デルゴシチニブ軟膏の結果の結果である。

[図3]図１での７日後のマウス血清を回収し、血清中のＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図4]図１での７日後のマウス耳介組織を回収し、組織中のＴＳＬＰ分泌を測

定したグラフである。

[図5]図１での７日後のマウス耳介組織を回収し、組織中のＩＬ－４分泌を測定したグラフである。

[図6]図１での７日後のマウス耳介組織を回収し、組織中のＩＬ－５分泌を測定したグラフである。

[図7]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合の鼻掻き行動の回数を測定したグラフである。

[図8]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合のくしゃみの回数を測定したグラフである。

[図9]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図10]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図11]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＢＡＦＦ分泌を測定したグラフである。

[図12]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－４分泌を測定したグラフである。

[図13]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノ

ラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－５分泌を測定したグラフである。

[図14]オブアルブミンで免疫し、アレルギー性鼻炎を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－１７分泌を測定したグラフである。

[図15]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合の咳の回数を測定したグラフである。

[図16]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図17]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図18]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＢＡＦＦ分泌を測定したグラフである。

[図19]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－４分泌を測定したグラフである。

[図20]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタ

ジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－５分泌を測定したグラフである。

[図21]オブアルブミンで免疫し、気管支喘息を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－１７分泌を測定したグラフである。

[図22]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合の下痢の頻度を測定したグラフである。

[図23]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図24]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図25]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＢＡＦＦ分泌を測定したグラフである。

[図26]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－４分泌を測定したグラフである。

[図27]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－５分泌を測定

したグラフである。

[図28]オブアルブミンで免疫し、食物アレルギーを発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－１７分泌を測定したグラフである。

[図29]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合の鼻掻き行動の回数を測定したグラフである。

[図30]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した場合のくしゃみの回数を測定したグラフである。

[図31]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、ＩｇＥ抗体を測定したグラフである。

[図32]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－４分泌を測定したグラフである。

[図33]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－５分泌を測定したグラフである。

[図34]スギ花粉で免疫し、花粉症を発症させたマウスにノラチリオール、マンギフェリン８ａ、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンを投与した後、マウス血清を回収し、血清中のＩＬ－１７分泌を測定したグラフである。

[図35]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＩｇＭおよびＩｇＤ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定

したパネルである。（ａ）はコントロール、（ｂ）はＢＡＦＦのみ、（ｃ）はＢＡＦＦとマンギフェリンの結果を表す。

[図36]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＩｇＭおよびＩｇＤ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｄ）はＢＡＦＦとマンギフェリン８ａ、（ｅ）はＢＡＦＦとノラチリオール、（ｆ）はＢＡＦＦと１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンの結果を表す。

[図37]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＩｇＭおよびＩｇＤ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｇ）はＢＡＦＦとキサントヒドロール、（ｈ）はＢＡＦＦとα－マンゴスチン、（ｉ）はＢＡＦＦとγ－マンゴスチンの結果を表す。

[図38]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＣＤ１３８発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン、（ｂ）はマンギフェリン８ａ、（ｃ）はノラチリオールの結果を表す。

[図39]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＣＤ１３８発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｄ）は１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、（ｅ）はキサントヒドロールの結果を表す。

[図40]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞のＣＤ１３８発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｆ）はα－マンゴスチン、（ｇ）はγ－マンゴスチンの結果を表す。

[図41]マウスから採取したプレＢ細胞にマンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンを添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った場合のｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ、ＮＩＫ、ＮＦ－κＢ

ｐ５２　ｎｕｃｌｅａｒ、ＮＦ－κＢ　ｐ６５　ｎｕｃｌｅａｒおよびＬａｍｉｎの発現をＷｅｓｔｅｒｎ　Ｂｌｏｔｔｉｎｇで検討した結果を示す写真である。

[図42]マウスから採取したプレＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞の培養上清中のＴＮＦαを測定したグラフである。

[図43]マウスから採取したプレＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＢＡＦＦ刺激を行った細胞の培養上清中のＩＬ－６を測定したグラフである。

[図44]試薬（化合物）を投与した炎症モデルマウスから採取したＴ細胞のＩＦＮγ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図45]試薬（化合物）を投与した炎症モデルマウスから採取したＴ細胞のＩＬ－４発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図46]試薬（化合物）を投与した炎症モデルマウスから採取したＴ細胞のＩＬ－１７Ａ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図47]試薬（化合物）を投与した炎症モデルマウスから採取したＴ細胞のＦｏｘｐ３発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図48]マウスＢ細胞にＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物の細胞増殖能に与える影響を検討したグラフである。

[図49]マウスマクロファージにＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物の細胞増殖能に与える影響を検討したグラフである。

[図50]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った細胞のＩｇＭおよびＩｇＤ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はコントロール、（ｂ）はＬＰＳのみの結果を表す。

[図51]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った

細胞のＩｇＭおよびＩｇＤ発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｃ）はＬＰＳとマンギフェリン８ａ、（ｄ）はＬＰＳとノラチリオールの結果を表す。

[図52]マウスＢ細胞に試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った細胞のＣＤ１３８発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図53]マウスマクロファージに各試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った細胞のＣＤ１１ｂおよびＦ４／８０発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はコントロール、（ｂ）はＬＰＳのみの結果を表す。

[図54]マウスマクロファージに各試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った細胞のＣＤ１１ｂおよびＦ４／８０発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ｃ）はマンギフェリン８ａとＬＰＳ、（ｄ）はＬＰＳとノラチリオールの結果を表す。

[図55]マウスマクロファージに各試薬（化合物）を添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った細胞のＣＤ８０発現を、フローサイトメトリーを使用して測定したパネルである。（ａ）はマンギフェリン８ａ、（ｂ）はノラチリオールの結果を表す。

[図56]マウスから採取したプレＢ細胞にマンギフェリン８ａ、ノラチリオールを添加し、その後ＬＰＳ刺激を行った場合のｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ、ＮＩＫ、ＮＦ－κＢ　ｐ５２　ｎｕｃｌｅａｒ、ＮＦ－κＢ　ｐ６５　ｎｕｃｌｅａｒおよびＬａｍｉｎの発現をＷｅｓｔｅｒｎ　Ｂｌｏｔｔｉｎｇで検討した結果を示す写真である。

[図57]マウスＢ細胞にＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物のＴＮＦαの分泌量抑制効果を検討した結果を示すグラフである。

[図58]マウスＢ細胞にＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物のＩＬ－６の分泌量抑制効果を検討した結果を示すグラフである。

[図59]マウスマクロファージにＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物のＴＮＦαの分泌量抑制効果を検討した結果を示すグラフである。

[図60]マウスマクロファージにＬＰＳで刺激を与えた場合の各化合物のＩＬ－６の分泌量抑制効果を検討した結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

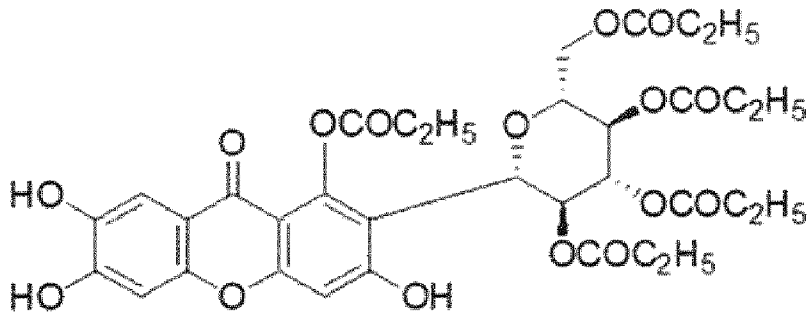
[0066] 以下に本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物について説明を行う。これらの物は医薬組成物であり、ＮＩＫ阻害剤でもある。なお、以下の説明は本発明の一実施の形態および一実施例についての例示であって、本発明は以下の説明に限定されるものではない。本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、以下の実施の形態は変更することができる。

[0067] また、本明細書において、「改善」とは、対象となる疾病や症状を治療するだけでなく、症状の低減および抑制を含んでもよい。また、「治療」とは、病状の回復だけでなく、病状の進行を抑制若しくは遅延させる効果も含まれる。

[0068] 本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物はキサントン骨格を有するマンギフェリン（（３）式）、マンギフェリン８ａ（（１）式）、ノラチリオール（（２）式）、また、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン（（４）式）、キサントヒドロール（（５）式）、α－マンゴスチン（（６）式）、γ－マンゴスチン（（７）式）の中から選ばれる少なくとも１種の化合物を有効成分として含む。（１）式は、１，２’，３’，４’，６－ペンタ－Ｏ－プロピオニルマンギフェリンであり、以下「マンギフェリン８ａ」と称する。マンギフェリンを（３）式に示す。また（２）式は、１，３，６，７－テトラヒドロキシキサントンであり、以下「ノラチリオール」と呼ぶ。

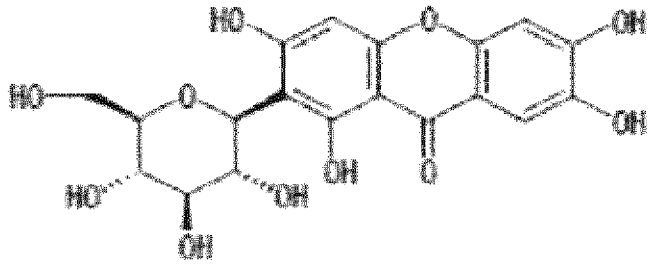
[0069]

[化2]



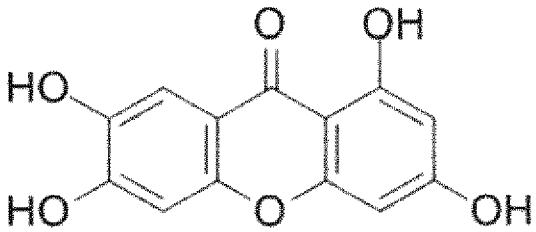
・・・(1)

[0070] [化3]



・・・(3)

[0071] [化4]



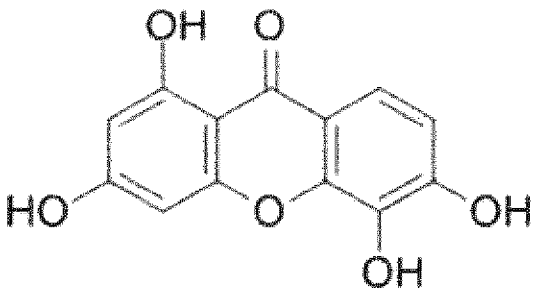
・・・(2)

[0072] マンギフェリン８ａは、（１）式を見てわかるように、マンギフェリン（（３）式参照）の一部のヒドロキシ基の位置にプロピオニル基をエーテル結合させたものである。この化合物は、以下の実施例でも示されるように、マンギフェリンよりも優れたＮＩＫ活性阻害を示し、アレルギー性疾患に対する高い予防効果を示す。

[0073] ノラチリオール（ＣＡＳ番号：３５４２－７２－１）はキサントン（ＣＡＳ番号：９０－４７－１）の一部にヒドロキシ基をつけたものであり、マンギフェリン８ａ同様にキサントン骨格を有している。そして、マンギフェリン８ａ同様に、マンギフェリンよりもＮＩＫ活性阻害を示し、アレルギー性疾患に対する高い予防効果を示す。また、１，３，５，６－テトラヒドロキ

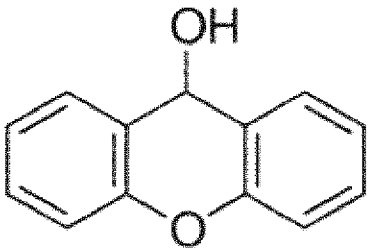
シキサントン（ＣＡＳ番号：５０８４－３１－１：（４）式）、キサントヒドロール（ＣＡＳ番号：９０－４６－０：（５）式）、α－マンゴスチン（ＣＡＳ番号：６１４７－１１－１：（６）式）、γ－マンゴスチン（ＣＡＳ番号：３１２７１－０７－５：（７）式）も同様にキサントン骨格を有する化合物であり、ノラチリオール、マンギフェリン８ａ同様にマンギフェリンよりもＮＩＫ活性阻害を示し、アレルギー性疾患に対する高い予防効果を示す。

[0074] [化5]



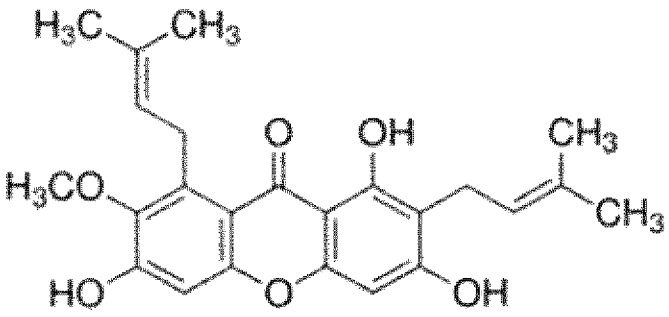
・・・（4）

[0075] [化6]



・・・（5）

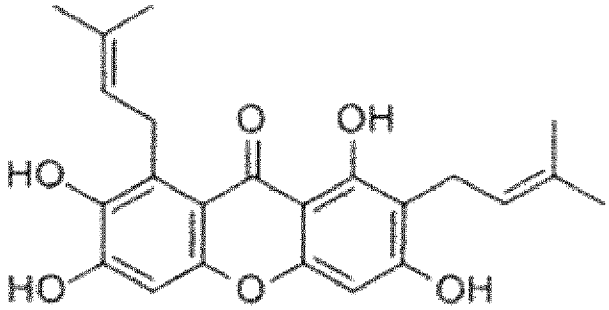
[0076] [化7]



・・・（6）

[0077]

[化8]



・・・(7)

[0078] これらの化合物は、マンギフェリン同様に低分子量化合物で、水に良く溶け、経口摂取が可能である。本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、上記の化合物の少なくとも何らかを有効成分として含む。またその他の薬剤として許容される成分を含んでいて良い。また、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物としては、これらの化合物を複数含んでいてもよい。

[0079] 本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、アレルギー性疾患治療薬（医薬組成物といってもよい。）として提供することが可能である。また、本発明の化合物は、ＮＩＫ阻害剤として提供することもできる。医薬組成物として本発明に係る組成物は、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射だけでなく、経口投与することで効果を発揮することができる。したがって、内用剤として提供することができる。例えば、粉末状のアレルギー性疾患改善用医薬組成物を、カプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤等に製剤化して提供されうる。経口剤とする際には、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤といった添加剤を加え、カプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤を常法によって製造することができる。

[0080] さらに、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル化剤、貼付剤、エアゾール剤といった外用剤に製剤化し、非経口投与してもよい。外用剤とする際には、水、低級アルコール、溶解補助剤、界面活性剤、乳化安定剤、ゲル化剤、粘着剤、その他必要とされる基剤成分を配合することができる。また、血管膨張剤、副腎皮質ホルモ

ン、角質溶解剤、保湿剤、殺菌剤、抗酸化剤、清涼化剤、香料、色素といった添加剤を適宜配合してもよい。

[0081] また、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は加工食品として提供することも可能である。つまり、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は加工食品として摂取しても、本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物と同等の効果を奏する。

[0082] 加工食品としては、例えば、飴、ガム、ゼリー、ビスケット、クッキー、煎餅、パン、麺、魚肉・畜肉練製品、茶、清涼飲料、コーヒー飲料、乳飲料、乳清飲料、乳酸菌飲料、ヨーグルト、アイスクリーム、プリン等といった嗜好食品や健康食品を含む一般加工食品だけでなく、厚生労働省の保健機能食品制度に規定された特定保健用食品や栄養機能食品などの保健機能食品を含み、さらに、栄養補助食品（サプリメント）、飼料、食品添加物等も加工食品に含まれる。

[0083] これらの加工食品の原料中に、アレルギー性疾患の改善用医薬組成物を添加することで、本発明に係る加工食品を調製することができる。なお、これらの加工食品にマンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンを添加する場合は、そもそも原料にこれらの物質を含む材料を使用する場合は適用から除外される。ただし、その材料が含むこれらの物質の含有量を超えて、これらの物質を含む加工食品については、本発明に係る加工食品である。以下実施例に基づいて本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物を説明する。

[0084] 本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物が対象とする疾患は、再掲すると、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、金属アレルギー、薬物アレルギー、アナフィラキシー、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性気管支炎、接触性皮膚炎である。

[0085] また、上記以外の疾患であっても、ＢＡＦＦの過剰発現あるいはＮＦ－κＢ経路が活性化しており、アレルギー性疾患と判断できる疾患は対象とする

ことができる。

実施例

[0086] ＜マンギフェリン８ａの合成＞

マンギフェリン８ａは、原料となる１，３，２’，３’，４’，６，６’，７－オクター０－プロピオニルマンギフェリンを合成し、それを元にさらに合成する２段階で得た。

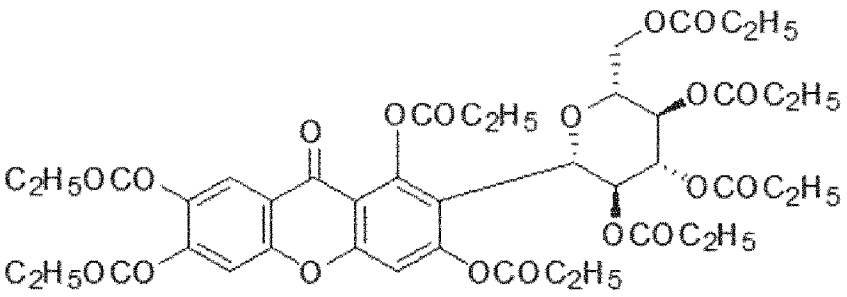
[0087] （１）１，３，２’，３’，４’，６，６’，７－オクター０－プロピオニルマンギフ

エリンの合成

マンギフェリン（２．１ｇ，４．９８ｍｍｏｌ）、無水プロピオン酸（１２．８ｍＬ，９９．４ｍｍｏｌ）および乾燥ピリジン（６０ｍＬ）を８０°Ｃで５時間加熱した。反応液を氷水（４００ｍＬ）に注加し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を氷冷した１０％硫酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）を用いて精製し，（８）式の１，３，２’，３’，４’，６，６’，７－オクター０－プロピオニルマンギフェリン（３．７１ｇ，８６％）を無色固体として得た。

[0088] [化9]



・・・(8)

[0089] 以下ＮＭＲのスペクトルを示す。

ＩＲ（ＫＢｒ）：１７７４，１７５５，１６６７，１６２０，１４５８，１３５４，１２７３，１１５７，１１１４，１０８３ｃｍ$^{-1}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（８００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，２５

℃) δ: 0.71−0.77／0.93−0.97 (each 3H, m, $COCH_2CH_3$), 0.98−1.02／1.12−1.16／1.19−1.28 (each 6H, m, $COCH_2CH_3$), 1.92−2.01 (2H, m, $COCH_2CH_3$), 2.17−2.32 (6H, m, $COCH_2CH_3$), 2.60−2.94 (8H, m, $COCH_2CH_3$), 3.86−3.92 (1H, m, H−6'a), 4.21−4.30 (2H, m, H−5' and H−6'b), 5.01−5.06 (1H, m, H−4'), 5.10−5.20 (1H, m, H−1'), 5.45−5.53 (2H, m, H−2' and H−3'), 7.51／7.53 (1H, each s, H−4), 7.68／7.69 (1H, each s, H−5), 7.97／7.98 (1H, each s, H−8). ^{13}C NMR (200 MHz, DMSO−d_6 25 ℃) δ: 8.64／8.75／8.77／8.91／8.94／8.96／9.00／9.13／9.16 ($COCH_2CH_3$), 26.58／26.63／26.7／26.8／26.89／26.94／27.0／27.1／27.32／27.34 ($COCH_2CH_3$), 62.1／62.2 (C6'), 68.18／68.20 (C4'), 69.6／70.0 (C2'), 70.8／71.3 (C1'), 73.5／73.6 (C3'), 75.0／75.1 (C5'), 110.2／111.8 (C4), 111.6／112.7 (C9a), 113.2／113.3 (C5), 118.8／118.9 (C2), 119.6／119.7 (C8a), 120.3／120.4 (C8), 139.5／139.6 (C7), 147.9 (C6), 149.1／150.9 (C1), 152.47／152.51 (C8b), 153.4／154.8 (C4a), 156.5／156.8 (C3), 170.9／171.04／171.06／171.09／171.67／171.72／171.9／172.4／172.6

／１７２．７／１７３．１８／１７３．２２／１７３．５１／１７３．５４（$COCH_2CH_3$），１７３．１（Ｃ９）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ Ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{43}H_{50}O_{19}Na$ ８９３．２８３９；Ｆｏｕｎｄ ８９３．２８５３．以上であった。

[0090] （２）マンギフェリン８ａ（１，２’，３’，４’，６－ペンタ－Ｏ－プロピオニルマンギフェリン）の合成

１，３，２’，３’，４’，６，６’，７－オクタ－Ｏ－プロピオニルマンギフェリン（３．７ｇ，４．２５ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（３．８ｇ，４９．４ｍｍｏｌ）、メタノール（８０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）の混合溶液を室温で５．５時間攪拌した。反応液から減圧濃縮によりメタノールを留去した後、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。その混合物を、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー［$CHCl_3$／CH_3OH（２０：１）］を用いて精製して得た淡黄色固体（２．５４ｇ）をメタノール（８０ｍＬ）に溶解し、活性炭で脱色して（１）式のマンギフェリン８ａ（２．１６ｇ，７３％）を無色固体として得た。

[0091] 以下ＮＭＲのスペクトルを示す。

ＩＲ（ＫＢｒ）：３４０６，１７５１，１６２０，１４６２，１３５４，１２８４，１１９２，１０８３ cm^{-1}．^1H NMR（８００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，２５ ℃）δ：０．７４／０．９４（ｅａｃｈ ３Ｈ，ｔ－ｌｉｋｅ，Ｊ＝７．６，$COCH_2CH_3$），０．９７－１．０２（６Ｈ，ｍ，$COCH_2CH_3$），１．２０／１．２３（ｅａｃｈ １．５Ｈ，ｔ－ｌｉｋｅ，Ｊ＝７．６，$COCH_2CH_3$），１．９２－２．０２（２Ｈ，ｍ，$COCH_2CH_3$），２．１５－２．３３（６Ｈ，ｍ，$COCH_2CH_3$），２．６１－２．８６（２Ｈ，ｍ，$COCH_2CH_3$），３．８５（０．５Ｈ，ｄｄ－ｌｉｋｅ，Ｊ＝ｃａ．１２．５，１．９，Ｈ－６ａ’），４．０５（０．５Ｈ，ｂｒ ｄ－ｌｉｋｅ，Ｊ

= ca. 12.5, H−6a'), 4.07 (0.5H, ddd, J = 9.8, 4.7, 1.9, H−5'), 4.09−4.14 (0.5H, m, H−6b'), 4.11 (0.5H, br d-like, J = ca. 9.5, H−5'), 4.24 (0.5H, dd, J = 12.5, 4.7, H−6b'), 4.96 (0.5H, d, J = 9.9, H−1'), 5.00 (0.5H, dd, J = 9.5, 9.5, H−4'), 5.02 (0.5H, dd, J = 9.8, 9.8, H−4'), 5.16 (0.5H, d, J = 10.0, H−1'), 5.35 (0.5H, dd, J = 9.5, 9.5, H−3'), 5.40 (0.5H, dd, J = 9.8, 9.5, H−3'), 5.49 (0.5H, dd, J = 10.0, 9.5, H−2'), 5.84 (0.5H, dd, J = 9.9, 9.5, H−2'), 6.72/6.75 (each 0.5H, s, H−4), 6.80/6.81 (each 0.5H, s, H−5), 7.29/7.30 (each 0.5H, s, H−8), 9.62/10.5 (each 1H, br s, OH), 11.2/11.4 (each 0.5H, br s, OH). ^{13}C NMR (200 MHz, DMSO-d_6, 25 ℃) δ: 8.81/8.86/8.96/9.02/9.06/9.11/9.12/9.20 ($COCH_2CH_3$), 26.6/26.89/26.91/26.94/27.00/27.04/27.1/27.4 (OCH_2CH_3), 62.1/62.3 (C−6'), 68.2/68.3 (C−4'), 68.7/70.4 (C−2'), 71.0/71.1 (C−1'), 73.8/74.1 (C−3'), 74.6/75.2 (C−5'), 99.5/100.8 (C−4), 102.5 (C−5), 106.6/107.8 (C−9a), 109.1 (C−8), 113.3 (C−2), 114.0/114.

１（Ｃ－８ａ），１４３．８（Ｃ－７），１４９．７７／１４９．８２（Ｃ－６，Ｃ－１），１５１．３（Ｃ－１），１５３．３（Ｃ－８ｂ），１５７．５／１５７．７（Ｃ－４ａ），１６０．７／１６２．２（Ｃ－３），１７１．１／１７１．９／１７２．２／１７２．５／１７２．８／１７３．１／１７３．４／１７３．６（$COCH_2CH_3$）１７２．６８／１７２．７１（Ｃ－９）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］⁻ Ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{34}H_{37}O_{16}$ ７０１．２０７６；Ｆｏｕｎｄ ７０１．２０７０．以上であった。

[0092] ＜ノラチリオールの合成＞

ノラチリオールを非特許文献４７の方法に従って合成した。

[0093] 本実施例に示す合成方法を簡単に説明すると次のとおりである。すなわち、文献記載（非特許文献４７）の方法に従って、２，４，５－トリメトキシ安息香酸（化合物ＩＩ）を塩化チオニルで処理して２，４，５－トリメトキシ安息香酸クロリド（化合物ＩＩＩ）を得た。次に、得られた化合物（化合物ＩＩＩ）と１，３，５－トリメトキシベンゼン（化合物ＩＶ）とのフリーデル－クラフト反応により２－ヒロドキシ－２’，４，４’，５，６’－ペンタメトキシベンゾフェノン（化合物Ｖ）を得た。さらに、この化合物（Ｖ）にテトラブチルアンモニウムヒドロキシドを処理して、１，３，６，７－テトラメトキシキサントン（化合物ＶＩ）を得た。その後、脱メチル化を行い、ノラチリオール（化合物Ｉ）を収率３９％で得た。

[0094] 以下に、本実施例の合成経路を詳細に説明する。

[0095] （１）２，４，５－トリメトキシ安息香酸クロリド（化合物ＩＩＩ）の製造方法

２，４，５－トリメトキシ安息香酸（化合物ＩＩ、８．４９ｇ、０．０４０ｍｏｌ）にアルゴン雰囲気下、室温で塩化チオニル（５ｍＬ）を徐々に加えて溶解させたのち、６時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を減圧下留去し、２，４，５－トリメトキシ安息香酸クロリド（化合物ＩＩＩ、８．３０ｇ、９０％）を得た。得られた化合物（ＩＩＩ）は、ただちに次

の反応へ用いた。

[0096] （２）２－ヒロドキシ－２’，４，４’，５，６’－ペンタメトキシベンゾフェノン（化合物Ｖ）の製造方法

上述のようにして得られた２，４，５－トリメトキシ安息香酸クロリド（化合物ＩＩＩ、８．０７ｇ、０．０３５ｍｏｌ）、１，３，５－トリメトキシベンゼン（化合物ＩＶ、６．４８ｇ、０．０３８５ｍｏｌ）および無水ジエチルエーテル（５００ｍＬ）の混合懸濁物にアルゴン雰囲気下、室温で塩化アルミニウム（１６ｇ）を徐々に加えた後、反応混合物を室温で４８時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ひだ折りろ紙にて乾燥剤を濾別後、ろ液を減圧下溶媒留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１，ｖ／ｖ）により精製し、２－ヒロドキシ－２’，４，４’，５，６’－ペンタメトキシベンゾフェノン（化合物Ｖ、８．４３ｇ、６９％）を得た。

[0097] （３）１，３，６，７－テトラメトキシキサントン（化合物ＶＩ）の製造方法

上述のようにして得られた２－ヒロドキシ－２’，４，４’，５，６’－ペンタメトキシベンゾフェノン（化合物Ｖ、６．９７ｇ、０．０２０ｍｏｌ）をピリジン（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との混合溶媒を溶かし、４０％テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液（５ｍＬ）を加えて６時間加熱還流を行った。得られた反応混合物を５％塩酸に注加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ひだ折りろ紙にて乾燥剤を濾別後、ろ液を減圧下溶媒留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１，ｖ／ｖ）により精製し、１，３，６，７－テトラメトキシキサントン（化合物ＶＩ、５．８２ｇ、９２％）を得た。

[0098] （４）ノラチリオール（化合物Ｉ）の製造方法

上述のようにして得られた１，３，６，７－テトラメトキシキサントン（化合物ＶＩ、４．７４ｇ、０．０１５ｍｏｌ）とピリジン塩酸塩（５．００ｇ）の混合物を６時間、２００℃にて加熱攪拌した。得られた反応混合物を室温まで放冷後、５％塩酸に注加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ひだ折りろ紙にて乾燥剤を濾別後、ろ液を減圧下溶媒留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝７：１，ｖ／ｖ）により精製し、（２）式のノラチリオール（化合物Ｉ、２．６５ｇ、６８％）を得た。

[0099] 以下に本発明に係る化合物のアレルギー性疾患抑制効果を検討した結果を示す。

＜実施例１：アトピー性皮膚炎に対するキサントン骨格を有する化合物の消炎効果の検定試験＞

６週齢のオスＢａｌｂ／ｃ（清水実験材料）の右耳介に、２ｎＭのＭＣ９０３を塗布した。８時間後から５％ノラチリオール水剤（エタノール１ｍＬにノラチリオールを０．０５ｍｇ含有したもの）、ベタメタゾン軟膏、デルゴシチニブ軟膏を耳介に７日間塗布した。耳介皮膚の腫脹の測定についてはノギスにより算出した。なお、化合物の塗布をはじめに行った日を０日目とした。また、ベタメタゾン、デルゴシチニブはアトピー性皮膚炎において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0100] ＭＣ９０３およびノラチリオールを塗布していないものをｃｏｎｔｒｏｌ群、ＭＣ９０３を塗布したものをｖｅｈｉｃｌｅ群、５％ノラチリオール水剤を塗布したものを５％ノラチリオール塗布群、ベタメタゾン軟膏を塗布したものをベタメタゾン塗布群、デルゴシチニブ軟膏を塗布したものをデルゴシチニブ塗布群と呼ぶ。

[0101] 図１に耳介腫脹の結果を示す。図１を参照して横軸は経過日数を示し、縦軸は耳介皮膚の腫脹を示す。実線白丸印はｃｏｎｔｒｏｌ群（「ｃｏｎｔｒｏｌ」と表示）を示す。実線黒四角印はｖｅｈｉｃｌｅ群（「ｖｅｈｉｃｌ

ｅ」と表示）、点線黒ひし形印は５％ノラチリオール水剤塗布群（「ＭＣ９０３＋５％ノラチリオール」と表示）、破線黒バツ印はベタメタゾン塗布群（「ＭＣ９０３＋ベタメタゾン軟膏」と表示）、一点鎖線黒三角印はデルゴシチニブ塗布群（「ＭＣ９０３＋デルゴシチニブ軟膏」と表示）を示す。また、対象群に対して有意な差（Ｐ＜０．０１）であったものには「＊」を示した。

[0102] ｖｅｈｉｃｌｅ群（黒四角印「－■－」）は４日目から耳介の腫脹が観測され、その後腫脹は時間の経過とともに高くなった。５％ノラチリオール水剤塗布群（点線黒ひし形印「・・・◆・・・」）、デルゴシチニブ塗布群（一点鎖線黒三角印「・・・▲・・・」）では、腫脹の抑制が顕著に認められ、ベタメタゾン塗布群（破線バツ印「・・・×・・・」）では、ほどんど、耳介の腫脹は認められなかった。

[0103] 図２には、図１の７日目時点のマウスの右耳介の写真を示す。図２（ａ）はｃｏｎｔｒｏｌ群、図２（ｂ）はｖｅｈｉｃｌｅ群、図２（ｃ）は５％ノラチリオール水剤塗布群、図２（ｄ）はベタメタゾン塗布群、図２（ｅ）はデルゴシチニブ塗布群の中の１匹のマウス右耳介の写真を示す。図２（ａ）のｃｏｎｔｒｏｌ群では、ＭＣ９０３を塗布していないので耳介皮膚の腫脹は全く認められない。図２（ｂ）のｖｅｈｉｃｌｅ群では、耳介皮膚の腫脹と発赤が顕著に認められる。一方、図２（ｃ）の５％ノラチリオール水剤塗布群、図２（ｅ）のデルゴシチニブ塗布群では、若干の発赤は認められるものの、発赤は対象群ほどではなく、図２（ｄ）のベタメタゾン塗布群では、腫脹および発赤は認められず、明らかな抗炎症作用が認められた。

[0104] すなわち、５％ノラチリオール水剤塗布群はｖｅｈｉｃｌｅ群よりも有意にアトピー性皮膚炎による炎症を抑えた。言い換えるとノラチリオールを有効成分とする組成物は、アトピー性皮膚炎による炎症を抑制することができる。

[0105] ＜実施例２：ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例１における７日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測

定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0106] 結果を図３に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩｇＥ抗体量を表す。ＭＣ９０３無塗布のｃｏｎｔｒｏｌでは１２１４ｎｇ／ｍＬであるのに対し、ＭＣ９０３を塗布した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では２５８８ｎｇ／ｍＬとＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、アトピー性皮膚炎を発症していることが分かる。ノラチリオール塗布群では１６９２ｎｇ／ｍＬ、ベタメタゾン塗布群では１１７５ｎｇ／ｍＬ、デルゴシチニブ塗布群では１８１２ｎｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール塗布群、ベタメタゾン塗布群、デルゴシチニブ塗布群では顕著にＩｇＥ抗体産生量が低下した。

[0107] 以上のようにノラチリオール塗布群は顕著にアトピー性皮膚炎によるＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオールを有効成分とする組成物は、アトピー性皮膚炎によるＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0108] ＜実施例３：ＴＳＬＰ分泌抑制効果＞

実施例１における７日目のマウスから組織を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＴＳＬＰ分泌量を測定した。この測定にはマウスＴＳＬＰ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0109] 結果を図４に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＴＳＬＰ分泌量を表す。ＭＣ９０３無塗布のｃｏｎｔｒｏｌでは３１７ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＭＣ９０３を塗布した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１５３３ｐｇ／ｍＬとＴＳＬＰ分泌量が顕著に増加し、アトピー性皮膚炎を発症していることが分かる。ノラチリオール塗布群では１０２６ｐｇ／ｍＬ、ベタメタゾン塗布群では６５１ｐｇ／ｍＬ、デルゴシチニブ塗布群では９７１ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール塗布群、ベタメタゾン塗布群、デルゴシチニブ塗布群では顕著にＴＳＬＰ分泌量が低下した。

[0110] 以上のようにノラチリオール塗布群は顕著にアトピー性皮膚炎によるＴＳ

ＬＰ分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオールを有効成分とする組成物は、アトピー性皮膚炎によるＴＳＬＰ分泌を抑制することができる。

[0111] ＜実施例４：ＩＬ－４分泌抑制効果＞

実施例１における７日目のマウスから組織を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－４分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－４　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0112] 結果を図５に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－４分泌量を表す。ＭＣ９０３無塗布のｃｏｎｔｒｏｌでは５６ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＭＣ９０３を塗布した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１５２ｐｇ／ｍＬとＩＬ－４分泌量が顕著に増加し、アトピー性皮膚炎を発症していることが分かる。ノラチリオール塗布群では９４ｐｇ／ｍＬ、ベタメタゾン塗布群では４５ｐｇ／ｍＬ、デルゴシチニブ塗布群では１５９ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール塗布群、ベタメタゾン塗布群では顕著にＩＬ－４分泌量が低下した。

[0113] 以上のようにノラチリオール塗布群は顕著にアトピー性皮膚炎によるＩＬ－４分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオールを有効成分とする組成物は、ＩＬ－４分泌を抑制することができる。

[0114] ＜実施例５：ＩＬ－５分泌抑制効果＞

実施例１における７日目のマウスから組織を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－５分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－５　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0115] 結果を図６に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－５分泌量を表す。ＭＣ９０３無塗布のｃｏｎｔｒｏｌでは１５ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＭＣ９０３を塗布した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では３２ｐｇ／ｍＬとＩＬ－５分泌量が顕著に増加し、アトピー性皮膚炎を発症していることが分かる。ノラチリオール塗布群では１４ｐｇ／ｍＬ、ベタメタゾン塗布群では８ｐｇ／ｍＬ、デルゴシチニブ塗布群では３３ｐｇ／ｍＬとｖｅｈ

ｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール塗布群、ベタメタゾン塗布群では顕著にＩＬ－５分泌量が低下した。

[0116] 以上のようにノラチリオール塗布群は顕著にアトピー性皮膚炎によるＩＬ－５分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオールを有効成分とする組成物は、ＩＬ－５分泌を抑制することができる。

[0117] ＜実施例６：オブアルブミン誘発アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける鼻炎（鼻掻き行動）抑制効果＞

５０μｇオブアルブミン（ＯＶＡ）および２ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後、１４日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。２０日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに８日間連日経口投与した。また、２１日目より、４００μｇＯＶＡを点鼻投与し、２７日目に鼻掻き行動を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンはアレルギー性鼻炎において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0118] ＯＶＡで免疫しただけの群を対象群、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0119] 結果を図７に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸は鼻掻きの回数を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では鼻掻き行動が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍ

ｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著に鼻掻きの回数が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著に鼻掻き行動を抑制した。

[0120] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎による鼻掻き行動を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎による鼻掻き行動を抑制することができる。

[0121] ＜実施例７：オブアルブミン誘発アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける鼻炎（くしゃみ）抑制効果＞

５０μｇオブアルブミン（ＯＶＡ）および２ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後、１４日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。２０日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに８日間連日経口投与した。また、２１日目より、４００μｇＯＶＡを点鼻投与し、２７日目にくしゃみの回数を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンはアレルギー性鼻炎において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0122] ＯＶＡ非免疫の群をｃｏｎｔｒｏｌ群（「ｃｏｎｔｒｏｌ」と表記）、ＯＶＡで免疫しただけの群を対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表記）、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒ

ａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0123] 結果を図８に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はくしゃみの回数を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、ＯＶＡを免疫した対象群ではくしゃみが顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブ投与群、デキサメタゾン投与群、オロパタジン投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著にくしゃみの回数が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にくしゃみの回数を抑制した。

[0124] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるくしゃみを抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるくしゃみを抑制することができる。

[0125] ＜実施例８：ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＯＶＡ－ＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（ＦＵＪＩＦＩＬＭＷＡＫＯ）を用いて行った。

[0126] 結果を図９に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２．７Ｕ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では６９Ｕ／ｍＬとＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症してい

ることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では３６Ｕ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では２６Ｕ／ｍＬ、トファシチニブ投与群「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では５０Ｕ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では１８Ｕ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では６７Ｕ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0127]　以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0128] ＜実施例９：ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0129]　結果を図１０に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは５８ｎｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１１１ｎｇ／ｍＬとＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では７７ｎｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では７３ｎｇ／ｍＬ、トファ

シチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では９４ｎｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では４０ｎｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１１８ｎｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0130] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0131] ＜実施例１０：ＢＡＦＦ分泌抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＢＡＦＦ分泌量を測定した。この測定にはマウスＢＡＦＦ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0132] 結果を図１１に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＢＡＦＦ分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１５７ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１４５０ｐｇ／ｍＬとＢＡＦＦ分泌量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では６２９ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では６６８ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では１０４１ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２６６ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１６９１ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェ

リン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＢＡＦＦ分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＢＡＦＦ分泌を抑制した。

[0133] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるＢＡＦＦ分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＢＡＦＦ分泌を抑制することができる。

[0134] ＜実施例１１：ＩＬ－４分泌抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－４分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－４　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0135] 結果を図１２に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－４分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２２７ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では８７２ｐｇ／ｍＬとＩＬ－４分泌量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では４９５ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では４６８ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８０８ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３３６ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では７１７ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－４分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－４分泌を抑制した。

[0136] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に

アレルギー性鼻炎によるＩＬ－４分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＩＬ－４分泌を抑制することができる。

[0137] ＜実施例１２：ＩＬ－５分泌抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－５分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－５　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0138] 結果を図１３に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－５分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１５１ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１０１０ｐｇ／ｍＬとＩＬ－５分泌量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では６３３ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では６７５ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８３９ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３１４ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では８８０ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－５分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－５分泌を抑制した。

[0139] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるＩＬ－５分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＩＬ－５分泌を抑制することができる。

[0140] ＜実施例１３：ＩＬ－１７分泌抑制効果＞

実施例６および７における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－１７分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－１７　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0141] 結果を図１４に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－１７分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２０４ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では９４５ｐｇ／ｍＬとＩＬ－１７分泌量が顕著に増加し、アレルギー性鼻炎を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では５８３ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では５５７ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８９２ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２２７ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では８３９ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－１７分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－１７分泌を抑制した。

[0142] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にアレルギー性鼻炎によるＩＬ－１７分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎によるＩＬ－１７分泌を抑制することができる。

[0143] すなわち、実施例６－１３の結果から対象群はアレルギー性鼻炎を発症し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は、アレルギー性鼻炎を抑制したといえる。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、アレルギー性鼻炎を抑制することができる。

[0144] ＜実施例１４：オブアルブミン誘発気管支喘息モデルマウスにおける咳抑制

効果＞

５０μｇオブアルブミン（ＯＶＡ）および２ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後、１４日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。２０日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに８日間連日経口投与した。また、２１日目より、４００μｇＯＶＡを点鼻投与し、２７日目に咳の回数を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンは気管支喘息において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0145] ＯＶＡで免疫しただけの群を対象群、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0146] 結果を図１５に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸は咳の回数を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では咳が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著に咳の回数が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）と比較し、顕著に咳を抑制した。

[0147] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息による咳を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息による咳を抑制することができる。

[0148] ＜実施例１５：ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＯＶＡ－ＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（ＦＵＪＩＦＩＬＭＷＡＫＯ）を用いて行った。

[0149] 結果を図１６に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２．４Ｕ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では６６Ｕ／ｍＬとＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では２８Ｕ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では３４Ｕ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では５０Ｕ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では１８Ｕ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では６９Ｕ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0150] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息によるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0151] ＜実施例１６：ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0152] 結果を図１７に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは７３ｎｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１１７ｎｇ／ｍＬとＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では８８ｎｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では９０ｎｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では１０１ｎｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３４ｎｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１２６ｎｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0153] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息によるＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0154] ＜実施例１７：ＢＡＦＦ分泌抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＢＡＦＦ分泌量を測定した。この測定にはマウスＢＡＦＦ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0155] 結果を図１８に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＢＡＦＦ分泌量を

表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは９７ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１３１９ｐｇ／ｍＬとＢＡＦＦ分泌量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では６４９ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では７０８ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では９０２ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３２１ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１３０４ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＢＡＦＦ分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＢＡＦＦ分泌を抑制した。

[0156] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息によるＢＡＦＦ分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＢＡＦＦ分泌を抑制することができる。

[0157] ＜実施例１８：ＩＬ－４分泌抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－４分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－４　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0158] 結果を図１９に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－４分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２８２ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では８６３ｐｇ／ｍＬとＩＬ－４分泌量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では５４５ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ

／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では６１７ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８３１ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３５９ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では７８１ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－４分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－４分泌を抑制した。

[0159] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息によるＩＬ－４分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＩＬ－４分泌を抑制することができる。

[0160] ＜実施例１９：ＩＬ－５分泌抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－５分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－５　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0161] 結果を図２０に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－５分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは８０ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では９９２ｐｇ／ｍＬとＩＬ－５分泌量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では６０１ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では６８９ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８３３ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２８６ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では８６６ｐｇ／ｍＬとｖｅ

ｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－５分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－５分泌を抑制した。

[0162] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に気管支喘息によるＩＬ－５分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＩＬ－５分泌を抑制することができる。

[0163] ＜実施例２０：ＩＬ－１７分泌抑制効果＞

実施例１４における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－１７分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－１７　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0164] 結果を図２１に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－１７分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは８０ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では８９８ｐｇ／ｍＬとＩＬ－１７分泌量が顕著に増加し、気管支喘息を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では５３０ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では５９２ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では８４４ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２５７ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では８４８ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－１７分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－１７分泌を抑制した。

[0165] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に

気管支喘息によるＩＬ－１７分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息によるＩＬ－１７分泌を抑制することができる。

[0166] すなわち、実施例１４－２０の結果から対象群は気管支喘息を発症し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は、気管支喘息を抑制したといえる。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、気管支喘息を抑制することができる。

[0167] ＜実施例２１：オブアルブミン誘発食物アレルギーモデルマウスにおける下痢抑制効果＞

１０μｇオブアルブミン（ＯＶＡ）および１ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。１４日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに１４日間連日経口投与した。また、１４日目より、１０ｍｇＯＶＡを２１日目まで隔日で経口投与し、２８日目に最終投与後、下痢の頻度を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンは食物アレルギーにおいて、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0168] ＯＶＡで免疫しただけの群を対象群、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0169] 結果を図２２に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸は下痢の頻度（％）を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、ＯＶＡを免疫した対象群

（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では下痢の頻度が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著に下痢の頻度が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）と比較し、顕著に下痢の発生を抑制した。

[0170] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによる下痢を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによる下痢を抑制することができる。

[0171] ＜実施例２２：ＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＯＶＡ－ＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（ＦＵＪＩＦＩＬＭ　ＷＡＫＯ）を用いて行った。

[0172] 結果を図２３に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１．５Ｕ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では７４Ｕ／ｍＬとＯＶＡ－ＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では４５Ｕ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では４０Ｕ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では６１Ｕ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａ

ｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２１Ｕ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では６８Ｕ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0173] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＯＶＡ－ＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0174] ＜実施例２３：ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0175] 結果を図２４に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩｇＥ抗体量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは５６ｎｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１２４ｎｇ／ｍＬとＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では８４ｎｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では７５ｎｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では１０６ｎｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では３６ｎｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１１１ｎｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキ

サメタゾン投与群では顕著にＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0176] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0177] ＜実施例２４：ＢＡＦＦ分泌抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＢＡＦＦ分泌量を測定した。この測定にはマウスＢＡＦＦ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0178] 結果を図２５に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＢＡＦＦ分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１３４ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では８４５ｐｇ／ｍＬとＢＡＦＦ分泌量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では４２６ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では３９８ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では５９８ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２５１ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では７１５ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＢＡＦＦ分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＢＡＦＦ分泌を抑制した。

[0179] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＢＡＦＦ分泌を抑制することが分かった。言い換える

とノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＢＡＦＦ分泌を抑制することができる。

[0180] ＜実施例２５：ＩＬ－４分泌抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－４分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－４　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0181] 結果を図２６に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－４分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは２１０ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では１１５４ｐｇ／ｍＬとＩＬ－４分泌量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では６９４ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では６４８ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では１０１５ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では４１５ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１０５４ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－４分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－４分泌を抑制した。

[0182] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＩＬ－４分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＩＬ－４分泌を抑制することができる。

[0183] ＜実施例２６：ＩＬ－５分泌抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着

測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－５分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－５　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0184] 結果を図２７に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－５分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１３５ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では９１６ｐｇ／ｍＬとＩＬ－５分泌量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では４７５ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では４８７ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では７９１ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２４９ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では８３２ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－５分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－５分泌を抑制した。

[0185] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＩＬ－５分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＩＬ－５分泌を抑制することができる。

[0186] ＜実施例２７：ＩＬ－１７分泌抑制効果＞

実施例２１における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－１７分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－１７　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0187] 結果を図２８に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－１７分泌量を表す。ＯＶＡ非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは９８ｐｇ／ｍＬであるのに対し、ＯＶＡを免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では８７５ｐｇ／

ｍＬとＩＬ－１７分泌量が顕著に増加し、食物アレルギーを発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では４５１ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では４６７ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では７４１ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では２１６ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では７２１ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－１７分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－１７分泌を抑制した。

[0188] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に食物アレルギーによるＩＬ－１７分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーによるＩＬ－１７分泌を抑制することができる。

[0189] すなわち、実施例２１－２７の結果から対象群は食物アレルギーを発症し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は、食物アレルギーを抑制したといえる。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、食物アレルギーを抑制することができる。

[0190] ＜実施例２８：スギ花粉症モデルマウスにおける鼻炎（鼻掻き行動）抑制効果＞

１００μｇスギ花粉および１ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後、１４日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。２０日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍ

ｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに８日間連日経口投与した。また、２１日目より、５００μｇスギ花粉を点鼻投与し、２７日目に鼻掻き行動を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンは花粉症において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0191] スギ花粉で免疫しただけの群を対象群、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0192] 結果を図２９に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸は鼻掻きの回数を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、スギ花粉を免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では鼻掻き行動が顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ ８ａ」と表記）、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ オロパタジン」と表記）ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著に鼻掻きの回数が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著に鼻掻き行動を抑制した。

[0193] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にスギ花粉症による鼻掻き行動を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症による鼻掻き行動を抑制することができる。

[0194] ＜実施例２９：スギ花粉症モデルマウスにおける鼻炎（くしゃみ）抑制効果

＞

１００μｇスギ花粉および１ｍｇＡｌｕｍ混合物を６週齢の雌性Ｂａｌｂ／ｃマウス（清水実験材料）に０．２ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。Ａｌｕｍはアジュバンドとして使用した。７日後、１４日後に再度Ｂａｌｂ／ｃマウスに、上記混合物を０．２ｍＬ注射し、免疫を行った。２０日目からノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇ、マンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、トファシチニブ（ＪＡＫ阻害剤）を１０ｍｇ／ｋｇ、デキサメタゾン（ステロイド）を２ｍｇ／ｋｇ、オロパタジン（抗ヒスタミン薬）を１０ｍｇ／ｋｇでマウスに８日間連日経口投与した。また、２１日目より、５００μｇスギ花粉を点鼻投与し、２７日目にくしゃみの回数を測定した。なお、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジンは花粉症において、現在、臨床で使用されており、本実施例の対照薬とした。

[0195] スギ花粉非免疫の群をｃｏｎｔｒｏｌ群（「ｃｏｎｔｒｏｌ」と表記）、スギ花粉で免疫しただけの群を対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表記）、ノラチリオールを投与したものをノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）、マンギフェリン８ａを投与したものをマンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）、トファシチニブを投与したものをトファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）、デキサメタゾンを投与したものをデキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）、オロパタジンを投与した群をオロパタジン投与群「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）と呼ぶ。それぞれの群は５匹で構成した。

[0196] 結果を図３０に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はくしゃみの回数を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌと比較し、スギ花粉を免疫した対象群ではくしゃみが顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、トファシチニブ投与群、デキサメタゾン投与群、オロパタジン投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較

し、顕著にくしゃみの回数が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にくしゃみの回数を抑制した。

[0197] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にスギ花粉症によるくしゃみを抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症によるくしゃみを抑制することができる。

[0198] ＜実施例３０：ＩｇＥ抗体産生抑制効果＞

実施例２８および２９における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩｇＥ抗体産生量を測定した。この測定にはマウスＩｇＥ抗体ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0199] 結果を図３１に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩｇＥ抗体量を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは７１ｎｇ／ｍＬであるのに対し、スギ花粉を免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では２０７ｎｇ／ｍＬとＩｇＥ抗体量が顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では１５６ｎｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では１３９ｎｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では１８５ｎｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では１５４ｎｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では２１８ｎｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩｇＥ抗体産生量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩｇＥ抗体産生を抑制した。

[0200] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著に

スギ花粉症によるＩｇＥ抗体産生を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症によるＩｇＥ抗体産生を抑制することができる。

[0201] ＜実施例３１：ＩＬ－４分泌抑制効果＞

実施例２８および２９における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－４分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－４　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0202] 結果を図３２に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－４分泌量を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは５５ｐｇ／ｍＬであるのに対し、スギ花粉を免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では３７４ｐｇ／ｍＬとＩＬ－４分泌量が顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では１１１ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では９０ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では２１３ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では７８ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では２６３ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－４分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－４分泌を抑制した。

[0203] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にスギ花粉症によるＩＬ－４分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症によるＩＬ－４分泌を抑制することができる。

[0204] ＜実施例３２：ＩＬ－５分泌抑制効果＞

実施例２８および２９における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素

結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－５分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－５　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0205] 結果を図３３に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－５分泌量を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは７７ｐｇ／ｍＬであるのに対し、スギ花粉を免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では７０８ｐｇ／ｍＬとＩＬ－５分泌量が顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では３０７ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では３００ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では４２８ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では１８２ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では４３８ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－５分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－５分泌を抑制した。

[0206] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にスギ花粉症によるＩＬ－５分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症によるＩＬ－５分泌を抑制することができる。

[0207] ＜実施例３３：ＩＬ－１７分泌抑制効果＞

実施例２８および２９における２８日目のマウスから血清を採取し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－１７分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－１７　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0208] 結果を図３４に示す。横軸はサンプル群を示し、縦軸はＩＬ－１７分泌量を表す。スギ花粉非免疫のｃｏｎｔｒｏｌでは１８ｐｇ／ｍＬであるのに対

し、スギ花粉を免疫した対象群（「ｖｅｈｉｃｌｅ」と表示）では３９７ｐｇ／ｍＬとＩＬ－１７分泌量が顕著に増加し、スギ花粉症を発症していることが分かる。ノラチリオール投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｎｏｒａｔｈｙｒｉｏｌ」と表記）では１９５ｐｇ／ｍＬ、マンギフェリン８ａ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｍａｎｇｉｆｅｒｉｎ　８ａ」と表記）では１９０ｐｇ／ｍＬ、トファシチニブ投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　ｔｏｆａｃｉｔｉｎｉｂ」と表記）では２４４ｐｇ／ｍＬ、デキサメタゾン投与群（「２ｍｇ／ｋｇ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ」と表記）では４９ｐｇ／ｍＬ、オロパタジン投与群（「１０ｍｇ／ｋｇ　オロパタジン」と表記）では１７２ｐｇ／ｍＬとｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群、デキサメタゾン投与群では顕著にＩＬ－１７分泌量が低下した。また、ノラチリオール投与群およびマンギフェリン８ａ投与群はトファシチニブ投与群、オロパタジン投与群と比較し、顕著にＩＬ－１７分泌を抑制した。

[0209] 以上のようにノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は顕著にスギ花粉症によるＩＬ－１７分泌を抑制することが分かった。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症によるＩＬ－１７分泌を抑制することができる。

[0210] すなわち、実施例２８－３３の結果から対象群はスギ花粉症を発症し、ノラチリオール投与群、マンギフェリン８ａ投与群は、スギ花粉症を抑制したといえる。言い換えるとノラチリオール又はマンギフェリン８ａを有効成分とする組成物は、スギ花粉症を抑制することができる。

[0211] ＜実施例３４：成熟Ｂ細胞への分化抑制効果＞

マウスから採取したＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１００μＭのマンギフェリン、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオール、２０μＭの１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、１０μＭのキサントヒドロール、１０μＭのα－マンゴスチン、１０μＭのγ－マンゴスチンをぞれぞれ別々のＢ細胞に添加し、１日間培養後

に１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦを添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞をＢ細胞のマーカーである抗ＩｇＭ抗体および抗ＩｇＤ抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＩｇＭおよびＩｇＤの発現を測定した。なお、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性はプレＢ細胞、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性は未熟Ｂ細胞、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性は成熟Ｂ細胞を示す。

[0212] 結果を図３５、図３６および図３７に示す。いずれの図でも横軸はＩｇＭの発現量を表し、縦軸はＩｇＤの発現量を表す。化合物およびＢＡＦＦ無添加のｃｏｎｔｒｏｌ（図３５（ａ））では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９９．５％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が０．５２９％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０％に対し、ＢＡＦＦ添加群（図３５（ｂ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が１１．７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が４２．３％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が４５．６％と成熟Ｂ細胞へ分化していることが分かる。

[0213] マンギフェリン投与群（図３５（ｃ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９５．８％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が３．２４％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．００％、マンギフェリン８ａ投与群（図３６（ｄ））では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９８．３％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が１．６７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０％、ノラチリオール投与群（図３６（ｅ））では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９８．５％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が１．４６％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．０６２％、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン投与群（図３６（ｆ））を投与したものではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９６．５％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が２．９２％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０％、キサントヒドロール投与群（図３７（ｇ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９６．３％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が３．６４％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０％、α－マンゴスチン投与群（図３７（ｈ））では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が７８．１％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が２１．２％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．３６３％、γ－マンゴスチ

ン投与群（図３７（ｉ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が７９．７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が１９．７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．５６１％と、いずれの薬剤においても成熟Ｂ細胞の割合が顕著に減少していた。

[0214] すなわち、マンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンはＢＡＦＦによるアレルギー性炎症でのプレＢ細胞から成熟Ｂ細胞への分化を抑制することが分かった。

[0215] ＜実施例３５：形質細胞分化抑制効果＞

マウスから採取したＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１００μＭのマンギフェリン、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオール、２０μＭの１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、１０μＭのキサントヒドロール、１０μＭのα－マンゴスチン、１０μＭのγ－マンゴスチンをそれぞれ別々のＢ細胞に添加し、１日間培養後に１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦを添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞を形質細胞のマーカーである抗ＣＤ１３８抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＣＤ１３８の発現を測定した。

[0216] 結果を図３８、図３９および図４０に示す。いずれの図でも横軸はＣＤ１３８の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線はＢＡＦＦも化合物も含まれていないＣｏｎｔｒｏｌ、点線は１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦ添加（１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦをＢ細胞に添加しただけのもの）、破線は１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦと各化合物を添加したものを示す。化合物およびＢＡＦＦ無添加のＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ＢＡＦＦ添加群ではＣＤ１３８発現が顕著に増加していた。

[0217] マンギフェリン投与群（図３８（ａ））、マンギフェリン８ａ投与群（図３８（ｂ））、ノラチリオール投与群（図３８（ｃ））、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン投与群（図３９（ｄ））、キサントヒドロール投与群（図３９（ｅ））、α－マンゴスチン投与群（図４０（ｆ））、γ－

マンゴスチン投与群（図４０（ｇ））ではＢＡＦＦ添加群と比較し、顕著にＣＤ１３８発現量が低下し、ほぼｃｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンはＢＡＦＦによるアレルギー性炎症での形質細胞への分化を抑制することが分かった。

[0218] ＜実施例３６：Ｂ細胞におけるＢＡＦＦ刺激時の化合物によるＮＩＫ活性抑制効果＞

６週齢のオスＢａｌｂ／ｃマウスから脾臓を採取し、Ｂ細胞を分取した。分取後、１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、ＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養したものをＣｏｎｔｒｏｌとした。また、Ｂ細胞を１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、１日間培養後に１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦを添加し、１時間培養したものを「１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦ」とした。さらに、Ｂ細胞を１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、１日間培養後に１００μＭのマンギフェリン、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオール、２０μＭの１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、１０μＭのキサントヒドロール、１０μＭのα－マンゴスチン、１０μＭのγ－マンゴスチンをそれぞれ別々のＢ細胞に添加し、２３時間後にそれぞれに１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦを添加した後、１時間培養したものを用意した。いずれも３７℃、５％CO_2条件下で培養した。

[0219] 細胞溶解液でタンパク質を抽出し、サンプルとした。各サンプルをＳＤＳ－ＰＡＧＥ後、ＰＶＤＦ膜に転写し、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体、抗ＮＩＫ抗体、抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体および抗Ｌａｍｉｎ抗体を用いてアッセイを行った。

[0220] イムノブロッティングの結果を図４１に示す。横方向に試薬（化合物）としてマンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンの投与群を示した。

[0221] 縦方向には抗体種を示した。具体的には、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体の場合（「Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ」と記載）、抗ＮＩＫ抗体の場合（「ＮＩＫ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体（「ＮＦ－κＢｐ５２ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体（「ＮＦ－κＢｐ６５ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）および抗Ｌａｍｉｎ抗体（「Ｌａｍｉｎ」と記載）である。

[0222] 抗ＮＩＫ抗体の写真ではＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ＮＩＫのバンドの濃さの低下は認められなかった。抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体の場合は、１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦでは、Ｃｏｎｔｒｏｌと比較し、増加していた。このことから、ＢＡＦＦ添加によりＮＩＫが活性化し、Ｂ細胞の分化および活性化を亢進していることがわかる。

[0223] 一方、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体の場合は、マンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンのサンプルのイムノブロテッィングの結果は薄くなった。したがって、マンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンはＮＩＫのリン酸化を抑制しているといえる。

[0224] 次に、細胞核内物質に対する抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体（「ＮＦ－κＢｐ５２ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体（「ＮＦ－κＢｐ６５ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、および抗Ｌａｍｉｎ抗体（「Ｌａｍｉｎ」と記載）を参照する。Ｌａｍｉｎは、全ての化合物に係らず存在しているが、核内のＮＦ－κＢｐ５２は１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦと比較してマンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンの投与で薄くなっているのが確認できた。また、核内のＮＦ－κＢｐ６５についても１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦと比較して、全ての化合物で、減少した（影が薄くなった）。

[0225] ラミン（Ｌａｍｉｎ）は、細胞核内で構造の維持と転写の調節を行う繊維

状タンパク質であり、核内タンパク質の内部標準（ローディングコントロール）として検出している。したがって、全てのサンプルで核内タンパク質のローディングコントロールを検出している状態で、各化合物を添加した場合には核内のＮＦ－κＢｐ６５やＮＦ－κＢｐ５２は存在しない若しくは、存在しても非常に少ないことを示している。すなわち、マンギフェリン、マンギフェリン８ａ、ノラチリオール、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン、キサントヒドロール、α－マンゴスチン、γ－マンゴスチンはＮＩＫ阻害剤であることが言える。

[0226] ＜実施例３７：ＢＡＦＦ刺激時のＴＮＦα分泌抑制効果＞

６週齢のオスＤＢＡ／１Ｊマウスから脾臓を採取し、Ｂ細胞を分取した。分取後、ＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、３時間後にそれぞれに１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦを添加した後、７日間培養した。７日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＴＮＦα分泌量を測定した。この測定にはマウスＴＮＦα　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0227] 結果を図４２に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＴＮＦα分泌量（ｐｇ／ｍＬ）を表す。Ｃｏｎｔｒｏｌ（化合物もＢＡＦＦも添加しなかったもの）ではＴＮＦαが１１．３４ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦ（１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦだけをＢ細胞に添加したもの。）では、２３０．６４ｐｇ／ｍＬとＢＡＦＦ刺激によりＢ細胞が活性化し、ＴＮＦα分泌を亢進していることが分かる。

[0228] 一方、マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、４１．８８ｐｇ／ｍＬ、４５．０７ｐｇ／ｍＬであった。

[0229] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＢＡＦＦ刺激におけるＴＮＦα分泌を顕著に抑制することが分かった。この結果、過剰なＴＮＦαが抑制され、アレルギー性疾患が改善されると言える。

[0230] ＜実施例３８：ＢＡＦＦ刺激時のＩＬ－６分泌抑制効果＞

６週齢のオスＤＢＡ／１Ｊマウスから脾臓を採取し、Ｂ細胞を分取した。分取後、ＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、３時間後に１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦをそれぞれに添加した後、７日間培養した。７日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－６分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－６　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0231] 結果を図４３に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＩＬ－６分泌量（ｐｇ／ｍＬ）を表す。Ｃｏｎｔｒｏｌ（化合物もＢＡＦＦも添加しなかったもの）ではＩＬ－６が２６．０６ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１００ｎｇ／ｍＬ　ＢＡＦＦ（１００ｎｇ／ｍＬのＢＡＦＦだけをＢ細胞に添加したもの。）では、４５４．４７ｐｇ／ｍＬとＢＡＦＦ刺激によりＢ細胞が活性化し、ＩＬ－６分泌を亢進していることが分かる。

[0232] 一方、マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、７１．５２ｐｇ／ｍＬ、６１．３９ｐｇ／ｍＬであった。

[0233] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＢＡＦＦ刺激におけるＩＬ－６分泌を顕著に抑制することが分かった。この結果、過剰なＩＬ－６の分泌が抑制され、アレルギー性疾患が改善されると言える。

[0234] ＜実施例３９：炎症誘発モデルマウスでのＴｈ１細胞活性化抑制効果＞

Ｆｒｅｕｎｄ‘ｓ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ＡｊｕｖａｎｔおよびＢｏｖｉｎｅ　ｔｙｐｅ２　ｃｏｌｌａｇｅｎの等量混合物を６週齢のオスＤＢＡ／１Ｊマウス（清水実験材料）に０．１ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。２１日後に再度ＤＢＡ／１Ｊマウスに、上記混合物を０．１ｍＬ注射し、２次免疫を行った。２次免疫後からマンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、ノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇでマウスに２０日間連日経口投与した。２０日後、マウスから胸腺を採取し、Ｔｈ１細胞マーカーである抗ＣＤ４抗体と抗ＩＦＮγ抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＩＦＮγ（ＣＤ４陽性）の発現を測定した。

[0235] 結果を図４４に示す。いずれの図でも、横軸はＩＦＮγ（ＣＤ４陽性）の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線は炎症を誘発していないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は炎症を誘発させたもの（ｖｅｈｉｃｌｅ）、点線は炎症を誘発させたものに各化合物を投与したものを示す。炎症を誘発させていないＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ｖｅｈｉｃｌｅ群ではＩＦＮγ発現が顕著に増加し、Ｔｈ１細胞が活性化していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群（図４４（ａ））、ノラチリオール投与群（図４４（ｂ））ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著にＩＦＮγ発現量が低下し、ほぼＣｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールは炎症モデルマウスにおいてＴｈ１細胞の活性化を抑制することが分かった。

[0236] ＜実施例４０：炎症誘発モデルマウスでのＴｈ２細胞活性化抑制効果＞

Ｆｒｅｕｎｄ‘ｓ Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ＡｊｕｖａｎｔおよびＢｏｖｉｎｅ ｔｙｐｅ２ ｃｏｌｌａｇｅｎの等量混合物を６週齢のオスＤＢＡ／１Ｊマウス（清水実験材料）に０．１ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。２１日後に再度ＤＢＡ／１Ｊマウスに、上記混合物を０．１ｍＬ注射し、２次免疫を行った。２次免疫後からマンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、ノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇでマウスに２０日間連日経口投与した。２０日後、マウスから胸腺を採取し、Ｔｈ２細胞マーカーである抗ＣＤ４抗体と抗ＩＬ－４抗体を用いて染色し、ＢＤ ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＩＬ－４（ＣＤ４陽性）の発現を測定した。

[0237] 結果を図４５に示す。いずれの図でも横軸はＩＬ－４（ＣＤ４陽性）の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線は炎症を誘発していないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は炎症を誘発させたもの（ｖｅｈｉｃｌｅ）、点線は炎症を誘発させたものに各化合物を投与したものを示す。炎症を誘発させていないＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ｖｅｈｉｃｌｅ群ではＩＬ－４発現が顕著に増加し、Ｔｈ２細胞が活性化していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群（図４５（ａ））、ノラチリオール投与群（図４５（ｂ））で

はｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著にＩＬ－４発現量が低下し、ほぼＣｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールは炎症モデルマウスにおいてＴｈ２細胞の活性化を抑制することが分かった。

[0238] ＜実施例４１：炎症誘発モデルマウスでのＴｈ１７細胞活性化抑制効果＞

Ｆｒｅｕｎｄ‘ｓ Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ＡｊｕｖａｎｔおよびＢｏｖｉｎｅ ｔｙｐｅ２ ｃｏｌｌａｇｅｎの等量混合物を６週齢のオスＤＢＡ／１Ｊマウス（清水実験材料）に０．１ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。２１日後に再度ＤＢＡ／１Ｊマウスに、上記混合物を０．１ｍＬ注射し、２次免疫を行った。２次免疫後からマンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、ノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇでマウスに２０日間連日経口投与した。２０日後、マウスから胸腺を採取し、Ｔｈ１７細胞マーカーである抗ＣＤ４抗体と抗ＩＬ－１７Ａ抗体を用いて染色し、ＢＤ ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＩＬ－１７Ａ（ＣＤ４陽性）の発現を測定した。

[0239] 結果を図４６に示す。いずれの図でも横軸はＩＬ－１７Ａ（ＣＤ４陽性）の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線は炎症を誘発していないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は炎症を誘発させたもの（ｖｅｈｉｃｌｅ）、点線は炎症を誘発させたものに各化合物を投与したものを示す。炎症を誘発させていないＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ｖｅｈｉｃｌｅ群ではＩＬ－１７Ａ発現が顕著に増加し、Ｔｈ１７細胞が活性化していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群（図４６（ａ））、ノラチリオール投与群（図４６（ｂ））ではｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、顕著にＩＬ－１７Ａ発現量が低下し、ほぼＣｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールは炎症モデルマウスにおいてＴｈ１７細胞の活性化を抑制することが分かった。

[0240] ＜実施例４２：炎症誘発モデルマウスでのＴｒｅｇ細胞活性化促進効果＞

Ｆｒｅｕｎｄ‘ｓ Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ＡｊｕｖａｎｔおよびＢｏｖｉｎｅ ｔｙｐｅ２ ｃｏｌｌａｇｅｎの等量混合物を６週齢のオスＤＢＡ／１

Ｊマウス（清水実験材料）に０．１ｍＬ投与を行った（試験開始０日目とする）。２１日後に再度ＤＢＡ／１Ｊマウスに、上記混合物を０．１ｍＬ注射し、２次免疫を行った。２次免疫後からマンギフェリン８ａを１０ｍｇ／ｋｇ、ノラチリオールを１０ｍｇ／ｋｇでマウスに２０日間連日経口投与した。２０日後、マウスから胸腺を採取し、Ｔｒｅｇ細胞マーカーである抗ＣＤ４抗体、抗ＣＤ２５抗体と抗Ｆｏｘｐ３抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、Ｆｏｘｐ３（ＣＤ４陽性、ＣＤ２５陽性）の発現を測定した。

[0241] 結果を図４７に示す。いずれの図でも横軸はＦｏｘｐ３（ＣＤ４陽性、ＣＤ２５陽性）の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線は炎症を誘発していないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は炎症を誘発させたもの（ｖｅｈｉｃｌｅ）、点線は炎症を誘発させたものに各化合物を投与したものを示す。炎症を誘発させていないＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ｖｅｈｉｃｌｅ群ではＦｏｘｐ３発現が顕著に低下し、Ｔｒｅｇ細胞の活性が抑制されていることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群（図４７（ａ））、ノラチリオール投与群（図４７（ｂ））では、ｖｅｈｉｃｌｅ群と比較し、Ｆｏｘｐ３発現量がわずかに増加していた。すなわち、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールは炎症モデルマウスにおいてＴｒｅｇ細胞の活性化を促進することが分かった。

[0242] ＜実施例４３：Ｂ細胞における細胞増殖抑制効果＞

マウスＢ細胞を用いて化合物によるＢ細胞増殖抑制効果について検討を行った。

[0243] マウスから採取したＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳ（Ｌｉｐｏｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅ；リポポリサッカライド）をそれぞれに添加した後、３日間培養した。３日間培養後、トリパンブルーダイ法により、生細胞数を測定した。結果を図４８に示す。なお、ＬＰＳはアレルギー性炎症誘発剤

として使用した。

[0244] 図４８を参照して、横軸は各化合物の処理を示し、縦軸は細胞数（１×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ）を示す。試薬（化合物）の溶解に用いた０．５％ＤＭＳＯ ｉｎ ＰＢＳのみを添加したものをＣｏｎｔｒｏｌとした。１０μｇ／ｍＬのＬＰＳを投与したものをＬＰＳ投与群、ＬＰＳとマンギフェリン８ａを併用して投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、ＬＰＳとノラチリオールを併用して投与したものをノラチリオール投与群と呼ぶ。

[0245] Ｃｏｎｔｒｏｌの細胞数が１．６６×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬであるのに対し、ＬＰＳ投与群では４．２５×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬとＬＰＳ刺激によりＢ細胞が活性化し、細胞増殖が亢進しているのが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、１．１６×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、１．１６×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬであった。

[0246] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるＢ細胞増殖を顕著に抑制することが分かった。

[0247] ＜実施例４４：マクロファージにおける細胞増殖抑制効果＞

マウスマクロファージを用いて化合物によるマクロファージ細胞増殖抑制効果について検討を行った。

[0248] マウスから採取したマクロファージをＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のマクロファージに添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、３日間培養した。３日間培養後、トリパンブルーダイ法により、生細胞数を測定した。結果を図４９に示す。なお、ＬＰＳはアレルギー性炎症誘発剤として使用した。

[0249] 図４９を参照して、横軸は各化合物の処理を示し、縦軸は細胞数（１×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ）を示す。試薬（化合物）の溶解に用いた０．５％ＤＭＳＯ ｉｎ ＰＢＳのみを添加したものをＣｏｎｔｒｏｌとした。１０μｇ／ｍＬのＬＰＳを投与したものをＬＰＳ投与群、ＬＰＳとマンギフェリン８ａを併用して投与したものをマンギフェリン８ａ投与群、ＬＰＳとノラチリ

オールを併用して投与したものをノラチリオール投与群と呼ぶ。

[0250] Ｃｏｎｔｒｏｌの細胞数が１０．６５×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬであるのに対し、ＬＰＳ投与群では１９×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬとＬＰＳ刺激によりマクロファージが活性化し、細胞増殖が亢進しているのが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、８．５×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、７．５×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬであった。

[0251] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるマクロファージ細胞増殖を顕著に抑制することが分かった。

[0252] ＜実施例４５：成熟Ｂ細胞への分化抑制効果＞

マウスから採取したＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞をＢ細胞のマーカーである抗ＩｇＭ抗体および抗ＩｇＤ抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＩｇＭおよびＩｇＤの発現を測定した。なお、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性はプレＢ細胞、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性は未熟Ｂ細胞、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性は成熟Ｂ細胞を示す。

[0253] 結果を図５０および５１に示す。いずれの図でも横軸はＩｇＭの発現量を表し、縦軸はＩｇＤの発現量を表す。化合物およびＬＰＳ無添加のＣｏｎｔｒｏｌ（図５０（ａ））では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９６．７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が１．９１％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．２３９％に対し、ＬＰＳ添加群（図５０（ｂ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が３６．６％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が４１．８％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が２０．７％と成熟Ｂ細胞へ分化していることが分かる。

[0254] マンギフェリン８ａ投与群（図５１（ｃ））ではＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９７．６％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が１．８２％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．３５５％、ノラチリオール投与群（図５１（ｄ））

では、ＩｇＭ陰性ＩｇＤ陰性の集団が９７．７％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陰性の集団が２．１４％、ＩｇＭ陽性ＩｇＤ陽性の集団が０．０６５％と、いずれの化合物においても成熟Ｂ細胞の割合が顕著に減少していた。

[0255] すなわち、マンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳによるアレルギー性炎症でのプレＢ細胞から成熟Ｂ細胞への分化を抑制することが分かった。

[0256] ＜実施例４６：形質細胞分化抑制効果＞

マウスから採取したＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞を形質細胞のマーカーである抗ＣＤ１３８抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＣＤ１３８の発現を測定した。

[0257] 結果を図５２に示す。いずれの図でも横軸はＣＤ１３８の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線はＬＰＳも化合物も含まれていないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は１０μｇ／ｍＬのＬＰＳ添加、点線は１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと各化合物を添加したものを示す。化合物およびＬＰＳ無添加のＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ＬＰＳ添加群ではＣＤ１３８発現が顕著に増加していた。マンギフェリン８ａ投与群（図５２（ａ））、ノラチリオール投与群（図５２（ｂ））ではＬＰＳ添加群と比較し、顕著にＣＤ１３８発現量が低下し、ほぼＣｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳによるアレルギー性炎症での形質細胞への分化を抑制することが分かった。

[0258] ＜実施例４７：マクロファージ活性化抑制効果＞

マウスから採取した単球細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれぞれ別の単球細胞に添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれ添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞をマクロファー

ジのマーカーである抗ＣＤ１１ｂ抗体および抗Ｆ４／８０抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＣＤ１１ｂおよびＦ４／８０の発現を測定した。なお、ＣＤ１１ｂ陽性Ｆ４／８０陽性は活性化マクロファージを示す。

[0259] 結果を図５３および図５４に示す。いずれの図でも横軸はＣＤ１１ｂの発現量を表し、縦軸はＦ４／８０の発現量を表す。化合物（マンギフェリン８ａおよびノラチリオール）およびＬＰＳ無添加のＣｏｎｔｒｏｌ（図５３（ａ））では、ＣＤ１１ｂ陽性Ｆ４／８０陽性の集団が６．３８％に対し、ＬＰＳ添加群（図５３（ｂ））ではＣＤ１１ｂ陽性Ｆ４／８０陽性の集団が２６．８％と活性化マクロファージが増加していることが分かる。

[0260] マンギフェリン８ａ投与群（図５４（ｃ））ではＣＤ１１ｂ陽性Ｆ４／８０陽性の集団が２１．２％、ノラチリオール投与群（図５４（ｄ））では、ＣＤ１１ｂ陽性Ｆ４／８０陽性の集団が１１．６％と、いずれの化合物においても活性化マクロファージの割合が顕著に減少していた。

[0261] すなわち、マンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳによるアレルギー性炎症でのマクロファージ活性化を抑制することが分かった。

[0262] ＜実施例４８：Ｍ１マクロファージ活性化抑制効果＞

マウスから採取した単球細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれ添え別の単球細胞に添加し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、１０日間培養した。１０日間培養後、細胞をマクロファージのマーカーである抗ＣＤ１１ｂ抗体、抗Ｆ４／８０抗体、Ｍ１マクロファージのマーカーである抗ＣＤ８０抗体を用いて染色し、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａを用いて、ＣＤ８０（ＣＤ１１ｂ陽性およびＦ４／８０陽性）の発現を測定した。

[0263] 結果を図５５に示す。いずれの図でも横軸はＣＤ８０の発現量を表し、縦軸は細胞数を表す。また、パネル内の実線はＬＰＳも化合物も含まれていないＣｏｎｔｒｏｌ、破線は１０μｇ／ｍＬのＬＰＳ添加、点線は１０μｇ／

ｍＬのＬＰＳと各化合物を添加したものを示す。化合物およびＬＰＳ無添加のＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ＬＰＳ添加群ではＣＤ８０発現が顕著に増加していた。マンギフェリン８ａ投与群（図５５（ａ））、ノラチリオール投与群（図５５（ｂ））ではＬＰＳ添加群と比較し、顕著にＣＤ８０発現量が低下し、ほぼＣｏｎｔｒｏｌと同程度になっていた。すなわち、マンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳによるアレルギー性炎症でのＭ１マクロファージ活性化を抑制することが分かった。

[0264] ＜実施例４９：Ｂ細胞におけるＬＰＳ刺激時の化合物によるＮＩＫ活性抑制効果＞

６週齢のオスＢａｌｂ／ｃマウスから脾臓を採取し、Ｂ細胞を分取した。分取後、１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、ＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養したものをＣｏｎｔｒｏｌとした。また、Ｂ細胞を１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、１日間培養後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳを添加し、１時間培養したものを「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ」と命名した。さらに、Ｂ細胞を１００ｍｍ^{2}デッシュに播種し、１日間培養後に１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールを別々のＢ細胞に添加し、２３時間後に１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、１時間培養したものを用意した。なお、未処理のものを「Ｃｏｎｔｒｏｌ」とした。いずれも３７℃、５％CO_2条件下で培養した。

[0265] 細胞溶解液でタンパク質を抽出し、サンプルとした。各サンプルをＳＤＳ ＰＡＧＥ後、ＰＶＤＦ膜に転写し、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体、抗ＮＩＫ抗体、抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体および抗Ｌａｍｉｎ抗体を用いてアッセイを行った。

[0266] イムノブロッティングの結果を図５６に示す。横方向に試薬（化合物）として「Ｃｏｎｔｒｏｌ」、「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ」、「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　マンギフェリン８ａ」および「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　ノラチリオール」を示した。

[0267] 縦方向には抗体種を示した。具体的には、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体

の場合（「Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ」と記載）、抗ＮＩＫ抗体の場合（「ＮＩＫ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体（「ＮＦ－κＢｐ５２ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体（「ＮＦ－κＢｐ６５ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）および抗Ｌａｍｉｎ抗体（「Ｌａｍｉｎ」と記載）である。

[0268] 抗ＮＩＫ抗体の写真ではＣｏｎｔｒｏｌと比較し、ＮＩＫのバンドの濃さの低下は認められなかった。抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体の場合は、１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳでは、Ｃｏｎｔｒｏｌと比較し、増加していた。このことから、ＬＰＳ添加によりＮＩＫが活性化し、Ｂ細胞の分化および活性化を亢進していることがわかる。一方、抗ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＩＫ抗体の場合は、マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群のサンプルのイムノブロテッィングの結果は薄くなった。したがって、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールはＮＩＫのリン酸化を抑制しているといえる。

[0269] 次に、細胞核内物質に対する抗ＮＦ－κＢｐ５２抗体（「ＮＦ－κＢｐ５２ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、抗ＮＦ－κＢｐ６５抗体（「ＮＦ－κＢｐ６５ｎｕｃｌｅａｒ」と記載）、および抗Ｌａｍｉｎ抗体（「Ｌａｍｉｎ」と記載）を参照する。Ｌａｍｉｎは、全ての化合物に係らず存在しているが、核内のＮＦ－κＢｐ５２は１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳと比較してマンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群で薄くなっているのが確認できた。また、核内のＮＦ－κＢｐ６５についても１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳと比較して、全ての化合物で、減少した（影が薄くなった）。

[0270] ラミン（Ｌａｍｉｎ）は、細胞核内で構造の維持と転写の調節を行う繊維状タンパク質であり、核内タンパク質の内部標準（ローディングコントロール）として検出している。したがって、全てのサンプルで核内タンパク質のローディングコントロールを検出している状態で、各化合物を添加した場合には核内のＮＦ－κＢｐ６５やＮＦ－κＢｐ５２は存在しない若しくは、存在しても非常に少ないことを示している。すなわち、マンギフェリン８ａ、ノラチリオールはＮＩＫ阻害剤であると言える。

[0271] ＜実施例５０：Ｂ細胞におけるＴＮＦα分泌抑制効果＞

マウスＢ細胞を用いてＬＰＳ刺激時のＴＮＦα分泌に対する化合物の抑制の検討を行った。

[0272] マウスＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれぞれ別のＢ細胞に添加し、１日間培養後、それぞれに１０μｇ／ｍＬのＬＰＳを添加した後、２日間培養した。

[0273] したがって、サンプルは無処理の「Ｃｏｎｔｒｏｌ」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのマンギフェリン８ａが添加された「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　マンギフェリン８ａ」と１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのノラチリオールが添加された「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　ノラチリオール」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳだけが添加された（「１０μｇ／Ｌ　ＬＰＳ」とした。）の４種類を用意した。

[0274] これらのサンプルを２日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＴＮＦα分泌量を測定した。この測定にはマウスＴＮＦα　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0275] 結果を図５７に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＴＮＦα分泌量を表す。ＣｏｎｔｒｏｌではＴＮＦαが１５．１３ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳでは、２９６．３１ｐｇ／ｍＬとＬＰＳ刺激によりＢ細胞が活性化し、ＴＮＦα分泌を亢進していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、５９．３１ｐｇ／ｍＬ、６４．１３ｐｇ／ｍＬであった。

[0276] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるＴＮＦα分泌を顕著に抑制することが分かった。

[0277] ＜実施例５１：Ｂ細胞におけるＩＬ－６分泌抑制効果＞

マウスＢ細胞を用いてＬＰＳ刺激時のＩＬ－６分泌に対する化合物の抑制の検討を行った。

[0278] マウスＢ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれぞれ別のＢ細胞

に添加し、１日間培養後、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、２日間培養した。

[0279] したがって、サンプルは無処理の「Ｃｏｎｔｒｏｌ」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのマンギフェリン８ａが添加された「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　マンギフェリン８ａ」と１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのノラチリオールが添加された「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭ　ノラチリオール」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳだけが添加された（「１０μｇ／Ｌ　ＬＰＳ」と呼ぶ。）の４種類を用意した。

[0280] これらのサンプルを２日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－６分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－６　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0281] 結果を図５８に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＩＬ－６分泌量を表す。Ｃｏｎｔｒｏｌ ではＩＬ－６が９．４６ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳでは、２４６．１３ｐｇ／ｍＬとＬＰＳ刺激によりＢ細胞が活性化し、ＩＬ－６分泌を亢進していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、５４．１３ｐｇ／ｍＬ、５６．１３ｐｇ／ｍＬであった。

[0282] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるＩＬ－６分泌を顕著に抑制することが分かった。

[0283] ＜実施例５２：マクロファージにおけるＴＮＦα分泌抑制効果＞

マウスマクロファージを用いてＬＰＳ刺激時のＴＮＦα分泌に対する化合物の抑制の検討を行った。

[0284] マウスマクロファージをＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれぞれ別のマクロファージに添加し、１日間培養後、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳをそれぞれに添加した後、２日間培養した。

[0285] したがって、サンプルは無処理の「Ｃｏｎｔｒｏｌ」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのマンギフェリン８ａが添加された「１０μｇ／ｍＬ

ＬＰＳ＋１０μＭ　マンギフェリン８ａ」と１０μｇ／ｍＬのＬＰＳと１０μＭのノラチリオールが添加された「１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳ＋１０μＭノラチリオール」と、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳだけが添加された（「１０μｇ／Ｌ　ＬＰＳ」と呼ぶ。）の４種類を用意した。

[0286] 各サンプルは、２日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＴＮＦα分泌量を測定した。この測定にはマウスＴＮＦα　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0287] 結果を図５９に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＴＮＦα分泌量を表す。Ｃｏｎｔｒｏｌ ではＴＮＦαが２４．１１ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳでは、４２１．１３ｐｇ／ｍＬとＬＰＳ刺激によりマクロファージが活性化し、ＴＮＦα分泌を亢進していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、６５．１３ｐｇ／ｍＬ、６８．１３ｐｇ／ｍＬであった。

[0288] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるＴＮＦα分泌を顕著に抑制することが分かった。

[0289] ＜実施例５３：マウスマクロファージにおけるＩＬ－６分泌抑制効果＞

マウスマクロファージを用いてＬＰＳ刺激時のＩＬ－６分泌に対する化合物の抑制の検討を行った。

[0290] マウスマクロファージをＲＰＭＩ１６４０培地にて１日培養した。その後、１０μＭのマンギフェリン８ａ、１０μＭのノラチリオールをそれぞれ別のマクロファージに添加し、１日間培養後、１０μｇ／ｍＬのＬＰＳ（Ｌｉｐｏｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅ：リポポリサッカライド）をそれぞれに添加した後、２日間培養した。２日間培養後、培養上清を回収し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）によってＩＬ－６分泌量を測定した。この測定にはマウスＩＬ－６　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ）を用いて行った。

[0291] 結果を図６０に示す。横軸はサンプル群を表し、縦軸はＩＬ－６分泌量を表す。Ｃｏｎｔｒｏｌ ではＩＬ－６が１３．１３ｐｇ／ｍＬであるのに対し、１０μｇ／ｍＬ　ＬＰＳでは、３２１．１３ｐｇ／ｍＬとＬＰＳ刺激によ

りマクロファージが活性化し、ＩＬ－６分泌を亢進していることが分かる。マンギフェリン８ａ投与群、ノラチリオール投与群ではそれぞれ、６９．１６ｐｇ／ｍＬ、６４．１３ｐｇ／ｍＬであった。

[0292] 以上のようにマンギフェリン８ａおよびノラチリオールの投与はＬＰＳ刺激におけるＩＬ－６分泌を顕著に抑制することが分かった。

[0293] ｐ５２およびｐ６５は炎症シグナルであり、これらの物質が核内に移行すると、炎症誘発性あるいは抗炎症性のタンパク質の発現を調節するとされている。したがって、ｐ５２の核内移行を抑制するということは、炎症が生じにくくしていると考えられ、図１－図６０に示した実施例の結果とも一致する。また、ＢＡＦＦ等によるＮＩＫ／ＮＦ－κＢｐ５２経路およびＮＩＫ／ＮＦ－κＢｐ６５経路活性化はアレルギー性疾患に係るＢ細胞分化、Ｂ細胞活性化および抗体産生、Ｔ細胞活性化、マクロファージ活性化に係るとされている。つまり、これらの経路を阻害することは、Ｂ細胞分化、抗体産生の抑制および形質細胞から未熟Ｂ細胞への脱分化を促進、Ｔ細胞およびマクロファージの活性化を抑制していると考えられ、図１－図６０に示した実施例とも一致する。

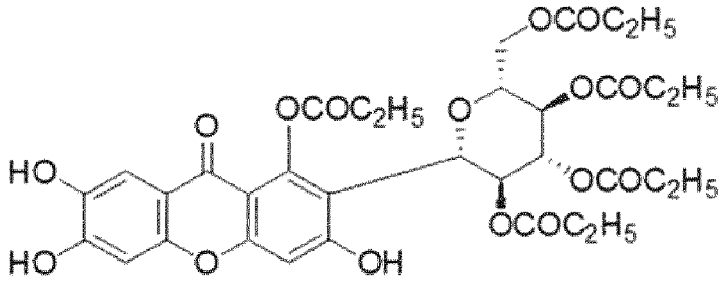
産業上の利用可能性

[0294] 本発明に係るアレルギー性疾患の改善用医薬組成物は、選択的ＮＩＫ阻害剤としてＮＦ－κＢ　ｐ５２、ＮＦ－κＢｐ６５が活性化し発症するアレルギー性疾患に対して有用な医薬組成物とすることができる。

請求の範囲

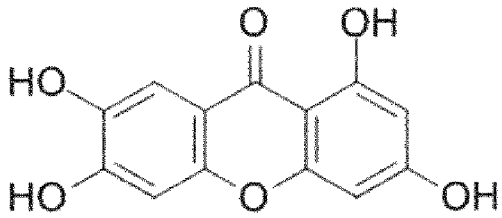
[請求項1] キサントン骨格を有するマンギフェリン８ａ（（１）式）、ノラチリオール（（２）式）、マンギフェリン（（３）式）、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン（（４）式）、キサントヒドロール（（５）式）、α－マンゴスチン（（６）式）、γ－マンゴスチン（（７）式）のうちの少なくとも１種の化合物を有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[化100]



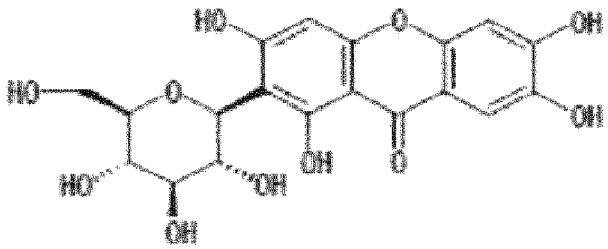
・・・(1)

[化101]



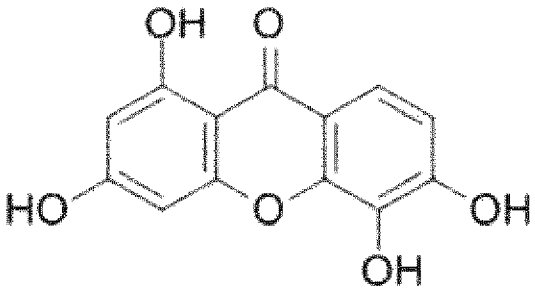
・・・(2)

[化102]



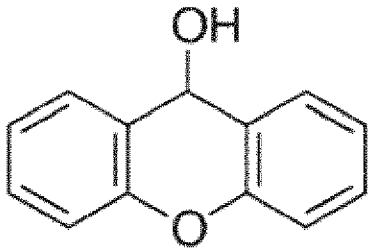
・・・(3)

[化103]



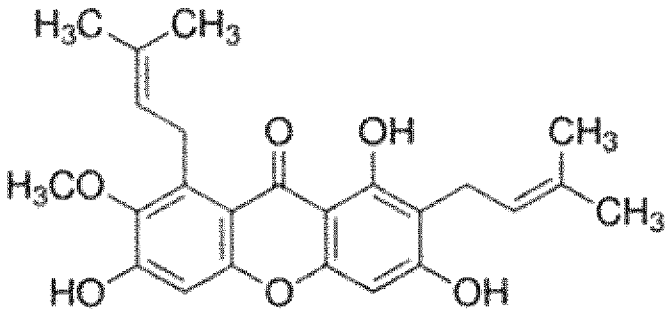
・・・（4）

[化104]



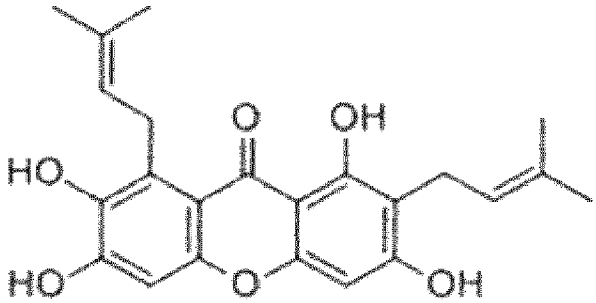
・・・（5）

[化105]



・・・（6）

[化106]



・・・（7）

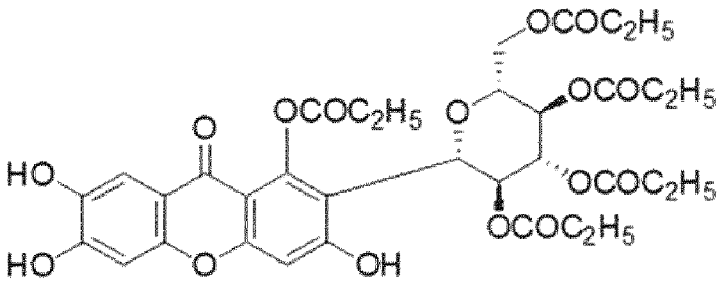
[請求項2] 前記アレルギー性疾患は、ＢＡＦＦ過剰発現が関与するアレルギー性疾患である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[請求項3] 前記アレルギー性疾患は、ＮＦ－κＢ活性化が関与するアレルギー性疾患である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[請求項4] 前記アレルギー性疾患は、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、金属アレルギー、薬物アレルギー、アナフィラキシー、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性気管支炎、接触性皮膚炎の少なくとも１つのアレルギー性疾患である請求項１乃至３の何れか一の請求項に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

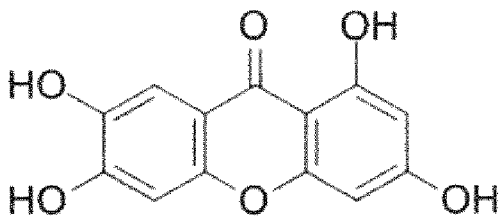
[請求項5] キサントン骨格を有するマンギフェリン８ａ（（１）式）、ノラチリオール（（２）式）、マンギフェリン（（３）式）、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン（（４）式）、キサントヒドロール（（５）式）、α－マンゴスチン（（６）式）、γ－マンゴスチン（（７）式）のうちの少なくとも１種の化合物を有効成分とするＮＩＫ阻害剤。

[化107]



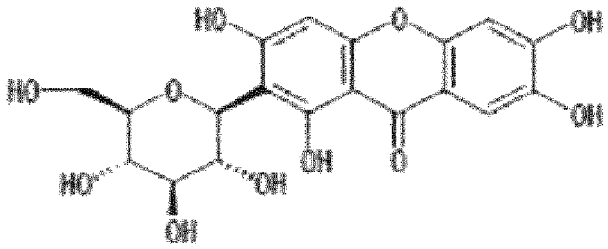
・・・(1)

[化108]



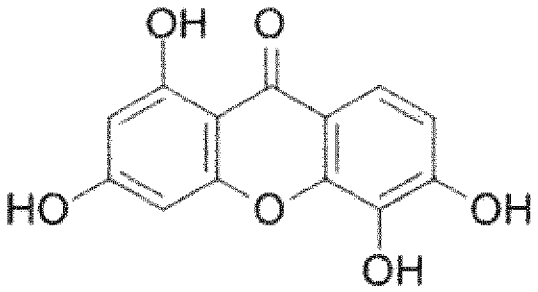
・・・(2)

[化109]



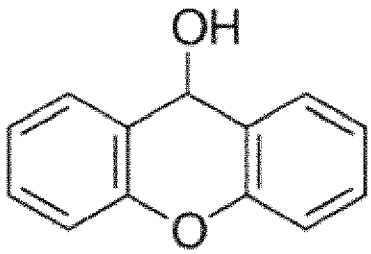
・・・(3)

[化110]



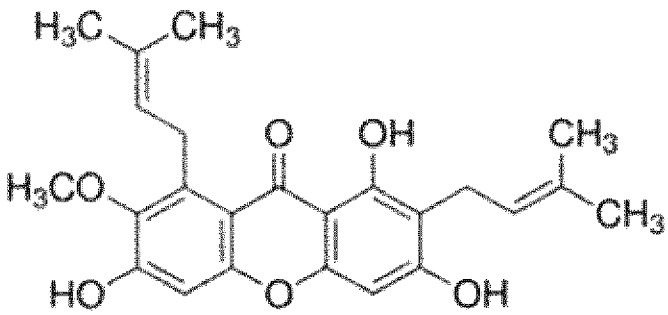
・・・(4)

[化111]



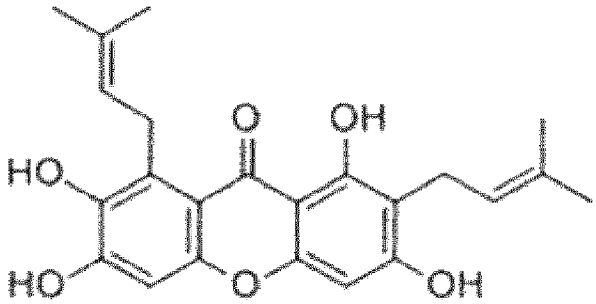
・・・(5)

[化112]



・・・(6)

[化113]



・・・(7)

[請求項6] 形質細胞の分化を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項7] 形質細胞をＢ細胞に脱分化させる請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項8] Ｂ細胞の増殖を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項9] マクロファージの増殖を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項10] マクロファージの活性化を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

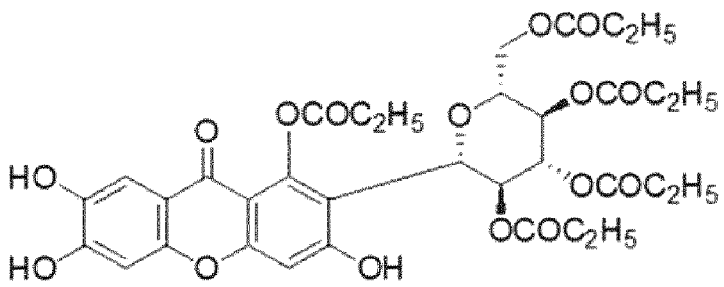
[請求項11] Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞の活性化を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項12] Ｔｒｅｇ細胞の活性化を調節する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

[請求項13] ＴＮＦα、ＩＬ－６、ＢＡＦＦ、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７およびＴＳＬＰ産生を抑制する請求項５に記載されたＮＩＫ阻害剤。

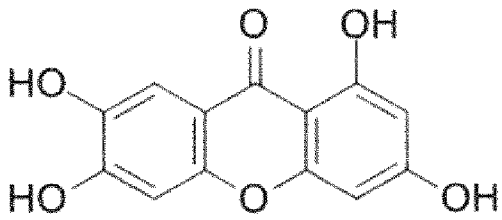
[請求項14] キサントン骨格を有するマンギフェリン８ａ（（１）式）、ノラチリオール（（２）式）、マンギフェリン（（３）式）、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントン（（４）式）、キサントヒドロール（（５）式）、α－マンゴスチン（（６）式）、γ－マンゴスチン（（７）式）のうちの少なくとも１種の化合物を含む加工食品。

[化114]



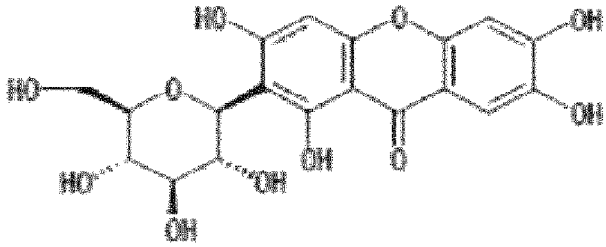
・・・(1)

[化115]



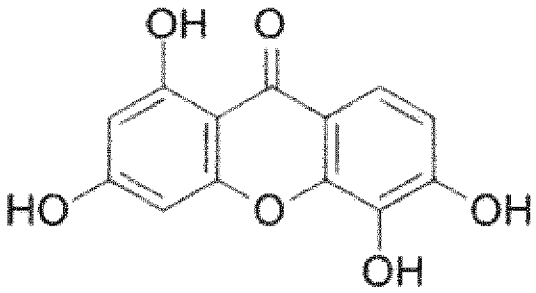
・・・(2)

[化116]



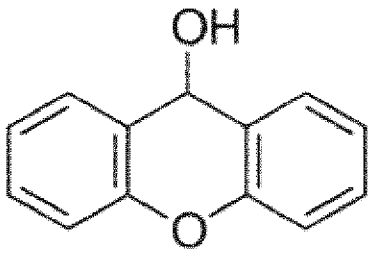
・・・(3)

[化117]



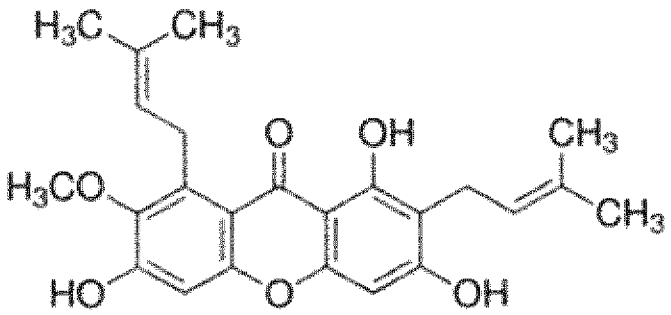
・・・(4)

[化118]



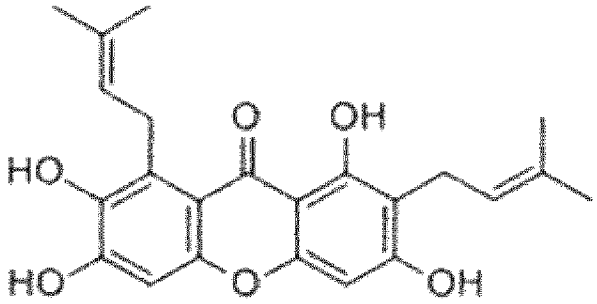
・・・(5)

[化119]



・・・(6)

[化120]



・・・(7)

[請求項15] 前記有効成分がノラチリオールで、前記アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

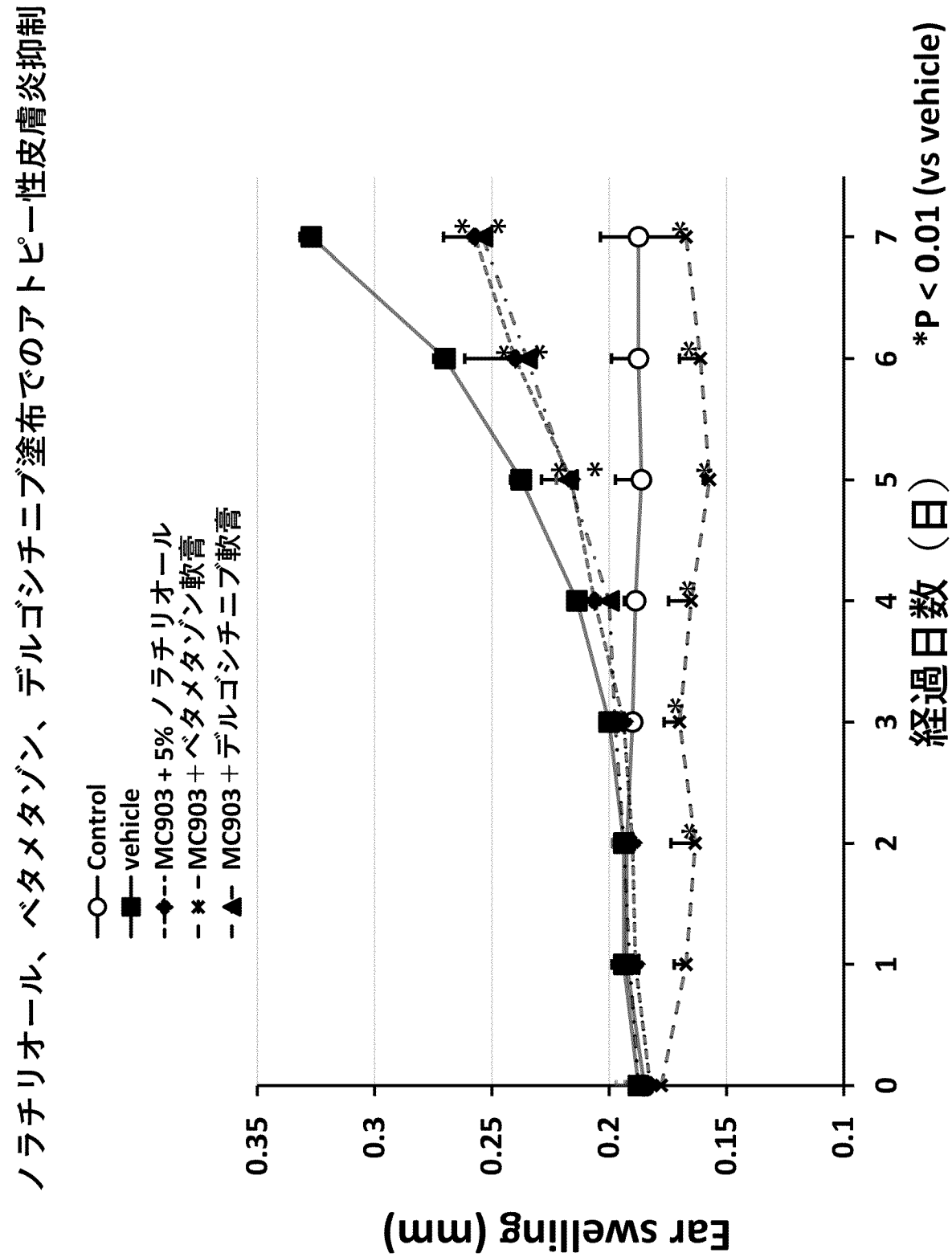
[請求項16] 前記有効成分がノラチリオールまたはマンギフェリン８ａで、前記アレルギー性疾患がアトピー性鼻炎である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[請求項17] 前記有効成分がノラチリオールまたはマンギフェリン８ａで、前記アレルギー性疾患が気管支喘息である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[請求項18] 前記有効成分がノラチリオールまたはマンギフェリン８ａで、前記アレルギー性疾患が食物アレルギーである請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

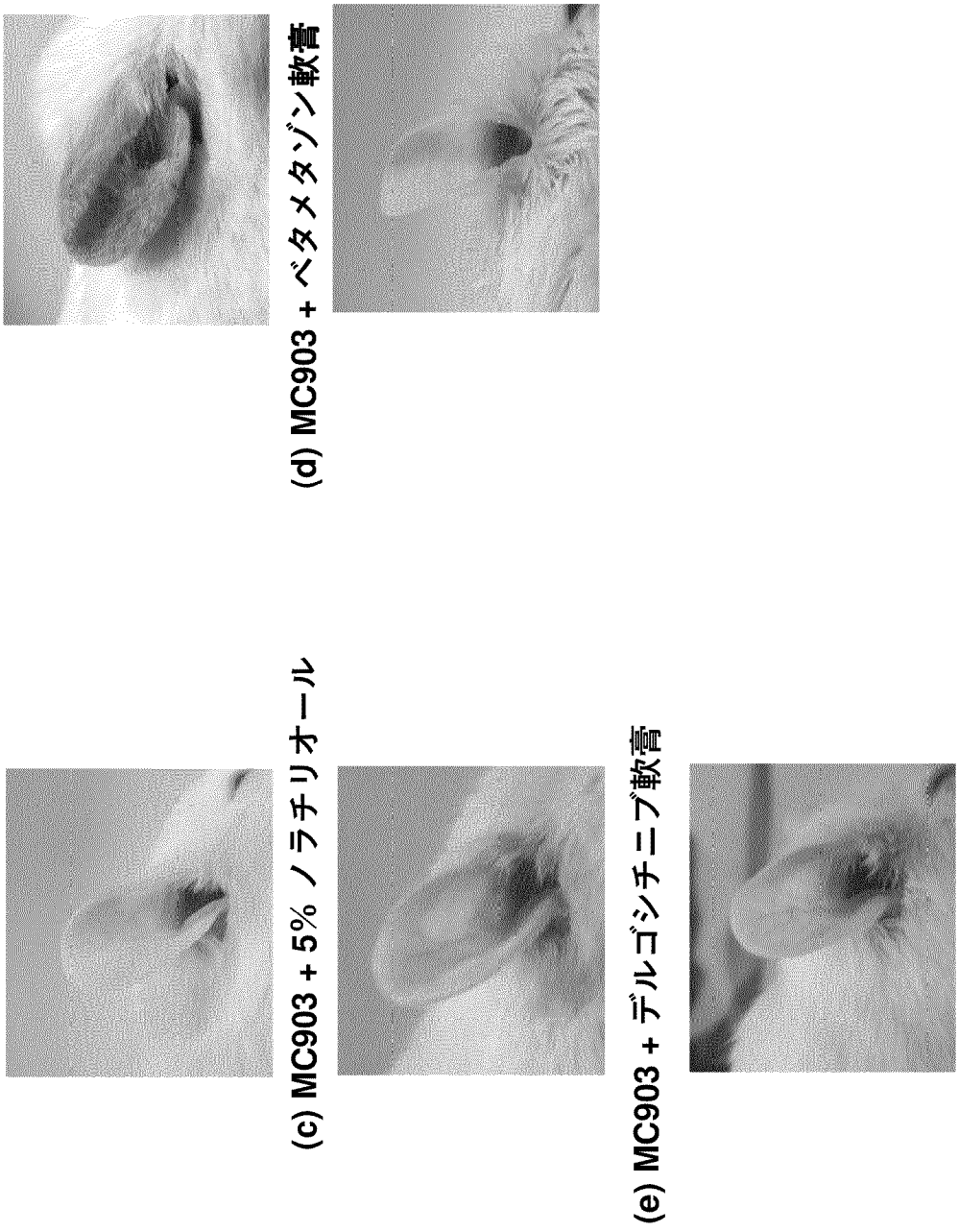
[請求項19] 前記有効成分がノラチリオールまたはマンギフェリン８ａで、前記アレルギー性疾患が花粉症である請求項１に記載されたアレルギー性疾患の改善用医薬組成物。

[図1]

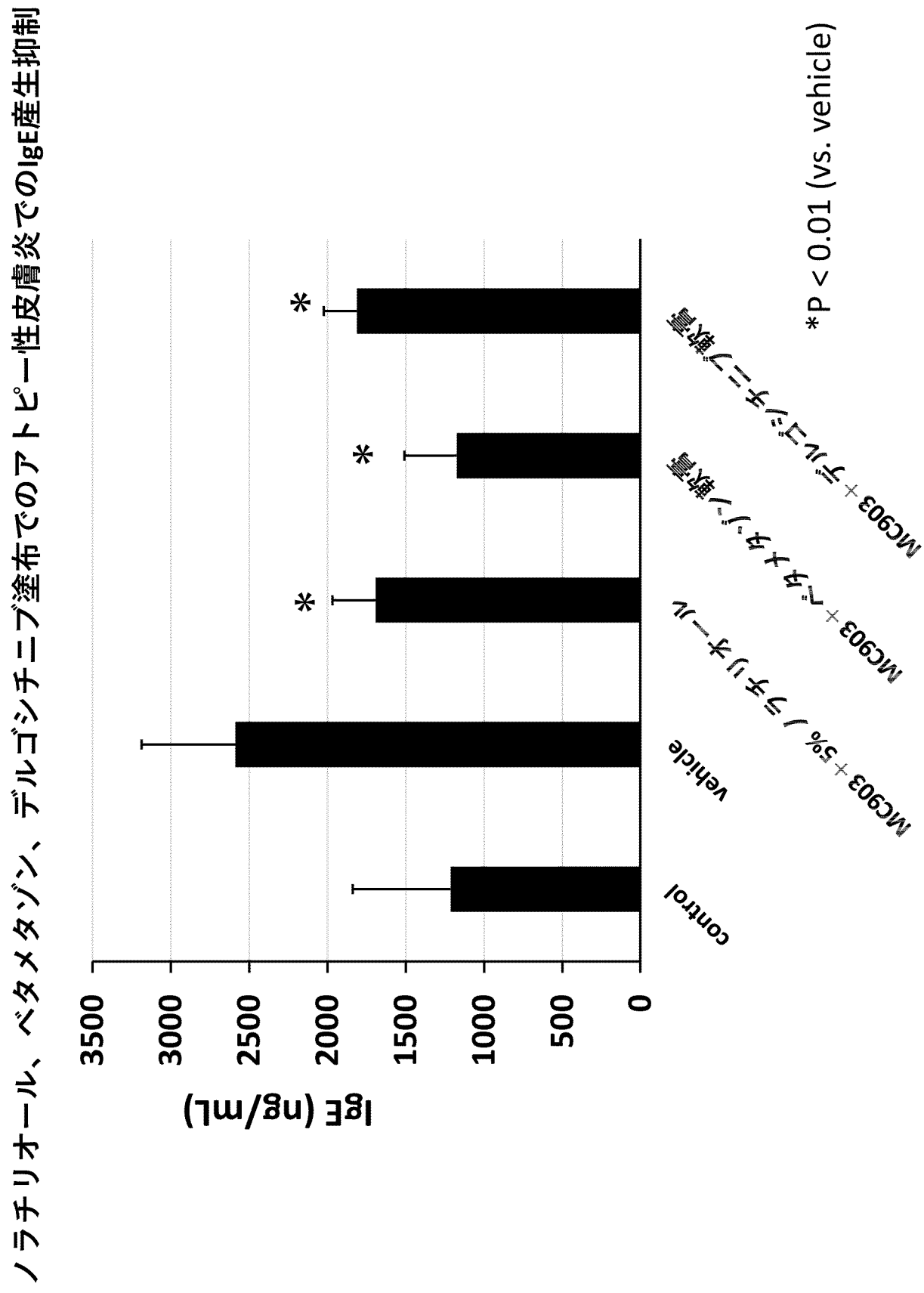

ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎抑制
Control
vehicle
MC903 + 5% ノラチリオール
MC903 ＋ベタメタゾン軟膏
MC903 ＋デルゴシチニブ軟膏
Ear swelling (mm)
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0
1
2
3
4
5
6
7
経過日数（日）
*P < 0.01 (vs vehicle)

[図2]

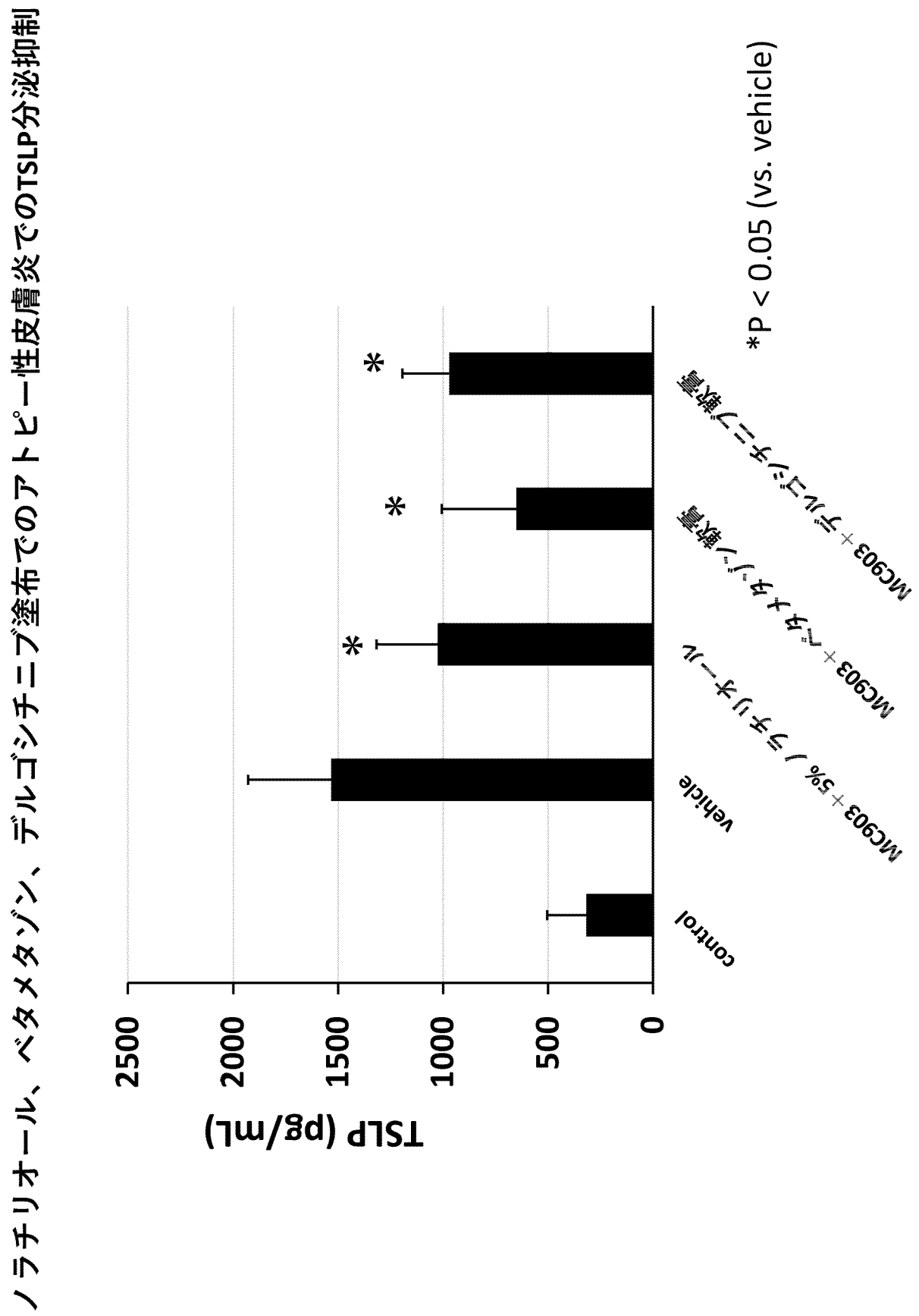
ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎抑制(MC903塗布後7日目の代表的なマウス耳介の写真)



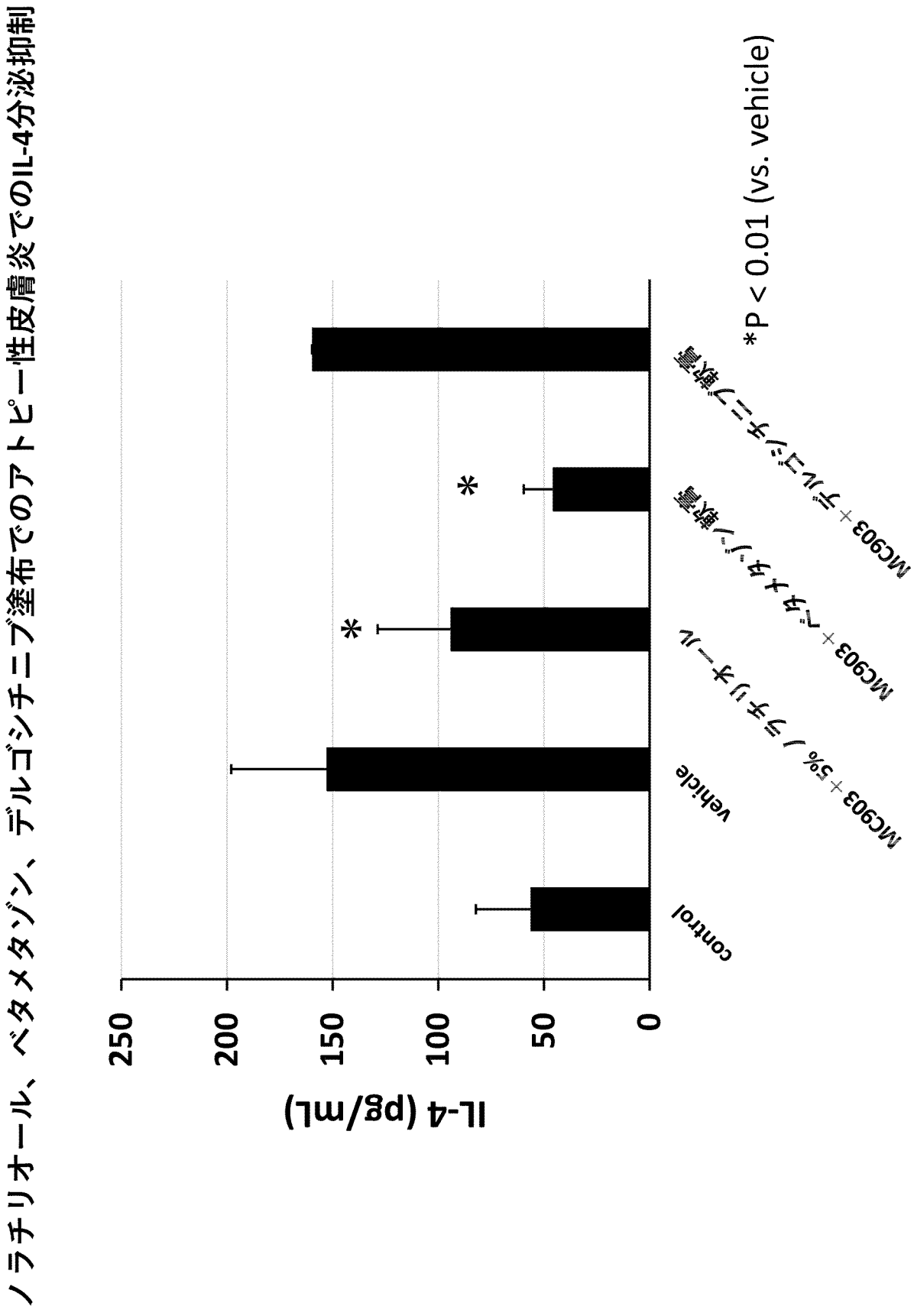
[図3]


ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎でのIgE産生抑制
IgE (ng/mL)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
control
vehicle
MC903＋5%ノラチリオール
MC903＋ベタメタゾン軟膏
MC903＋デルゴシチニブ軟膏
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

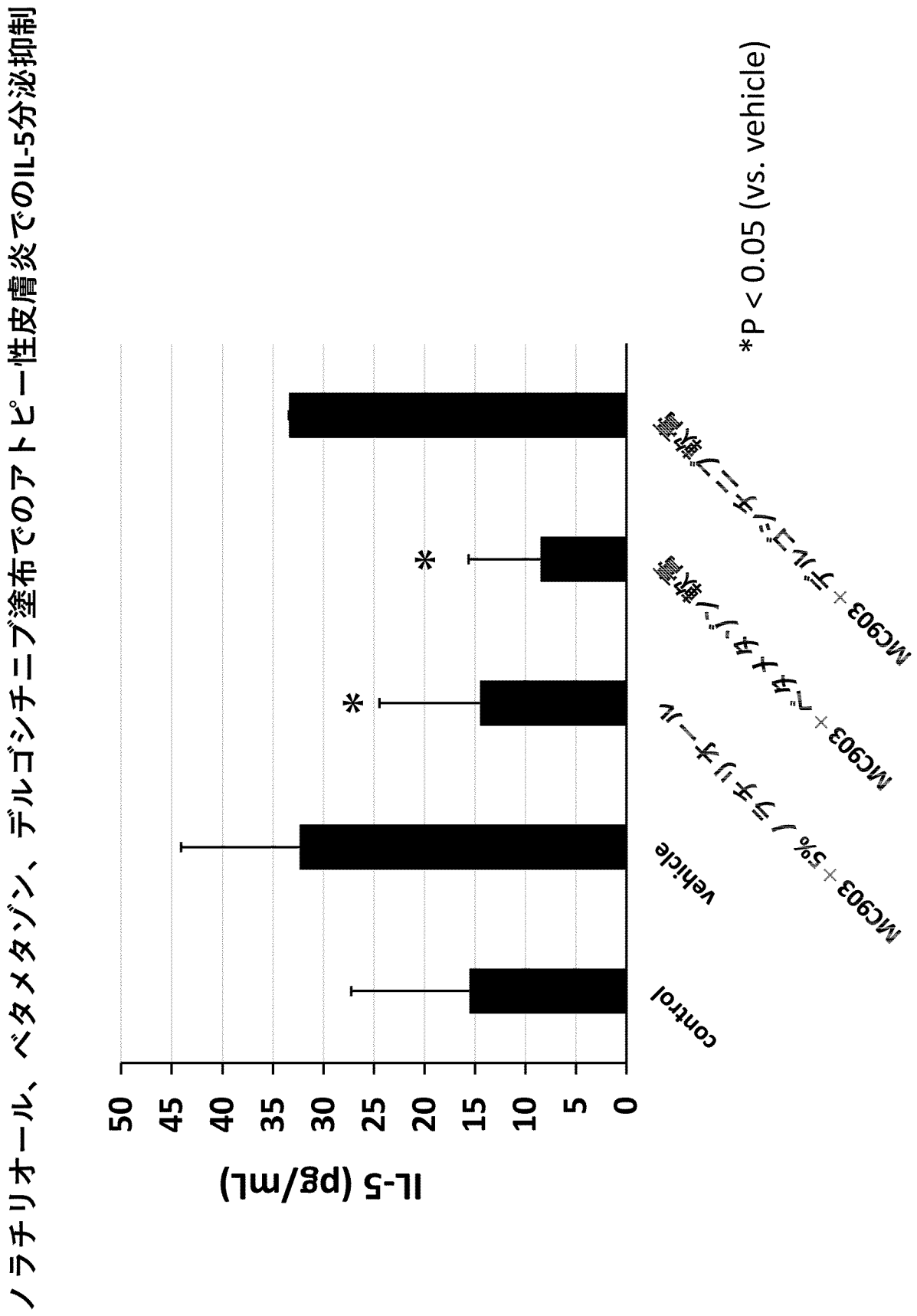
[図4]


ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎でのTSLP分泌抑制
TSLP (pg/mL)
2500
2000
1500
1000
500
0
control
vehicle
MC903＋5% ノラチリオール
MC903＋ベタメタゾン軟膏
MC903＋デルゴシチニブ軟膏
*
*
*
*P < 0.05 (vs. vehicle)

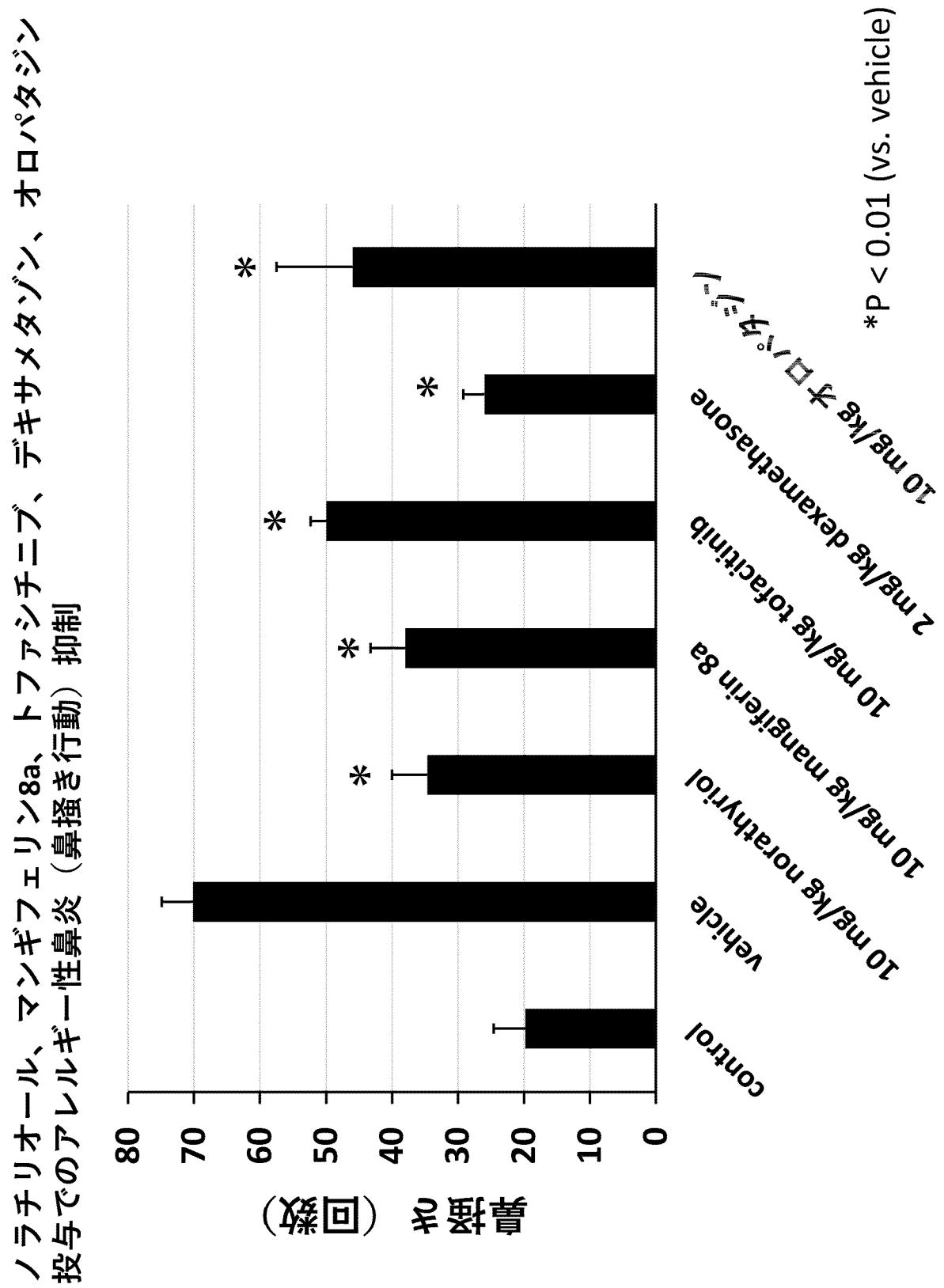
[図5]


ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎でのIL-4分泌抑制
IL-4 (pg/mL)
250
200
150
100
50
0
control
vehicle
MC903＋5%ノラチリオール
MC903＋ベタメタゾン軟膏
MC903＋デルゴシチニブ軟膏
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

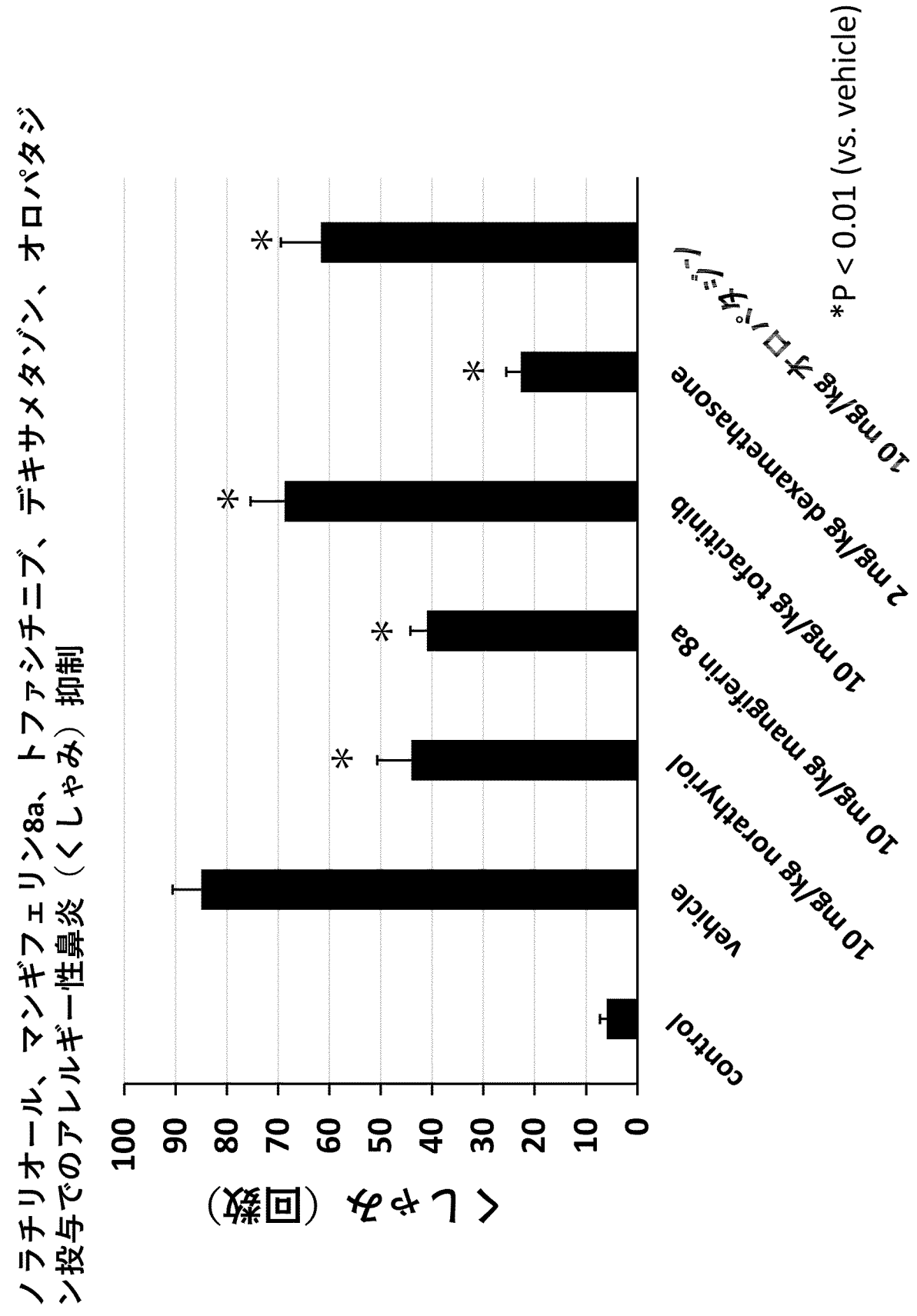
[図6]


ノラチリオール、ベタメタゾン、デルゴシチニブ塗布でのアトピー性皮膚炎でのIL-5分泌抑制
IL-5 (pg/mL)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
control
vehicle
MC903＋5%ノラチリオール
MC903＋ベタメタゾン軟膏
MC903＋デルゴシチニブ軟膏
*
*
*P < 0.05 (vs. vehicle)

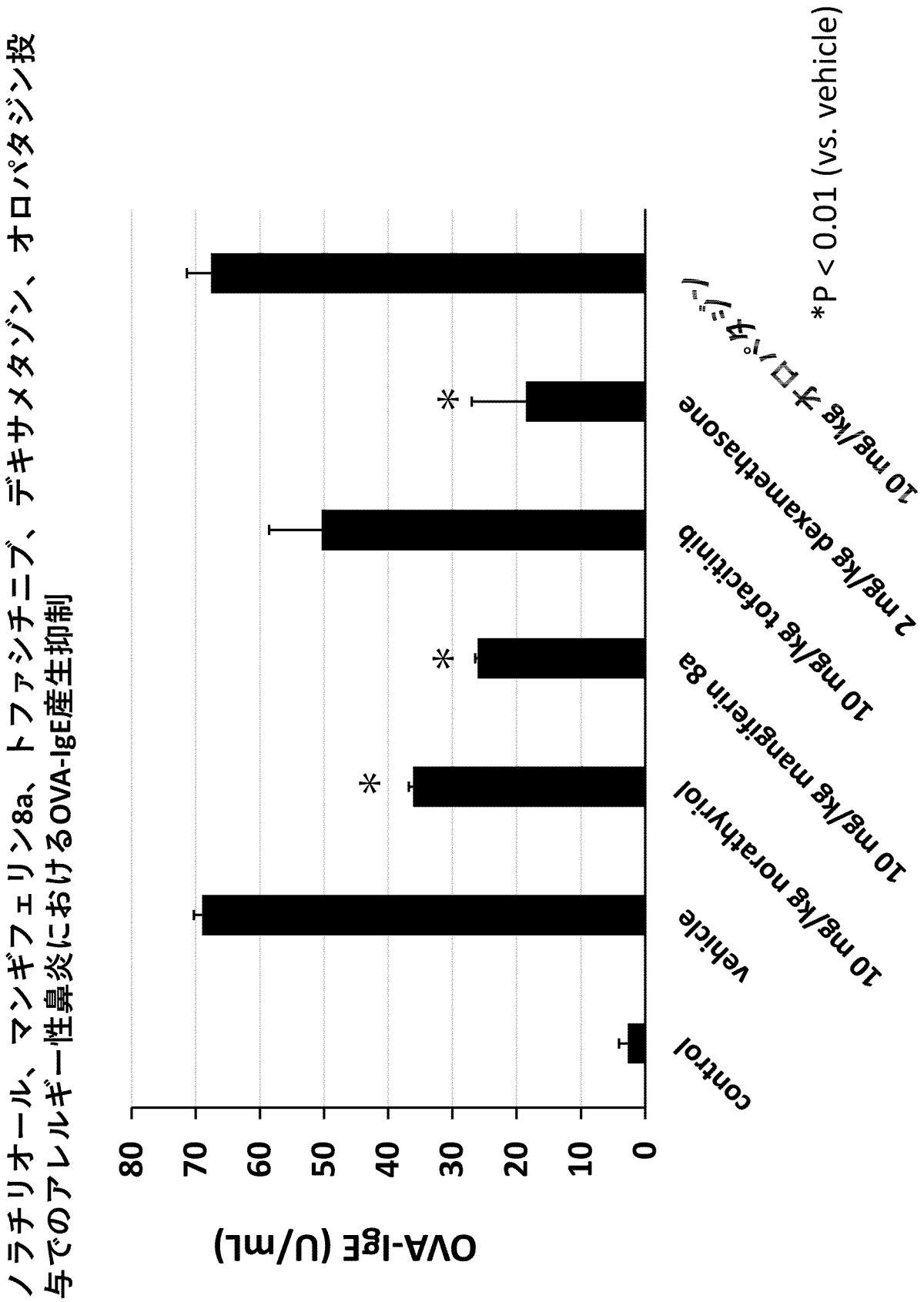
[図7]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与でのアレルギー性鼻炎（鼻掻き行動）抑制
鼻掻き（回数）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
control
vehicle
10 mg/kg noratthyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

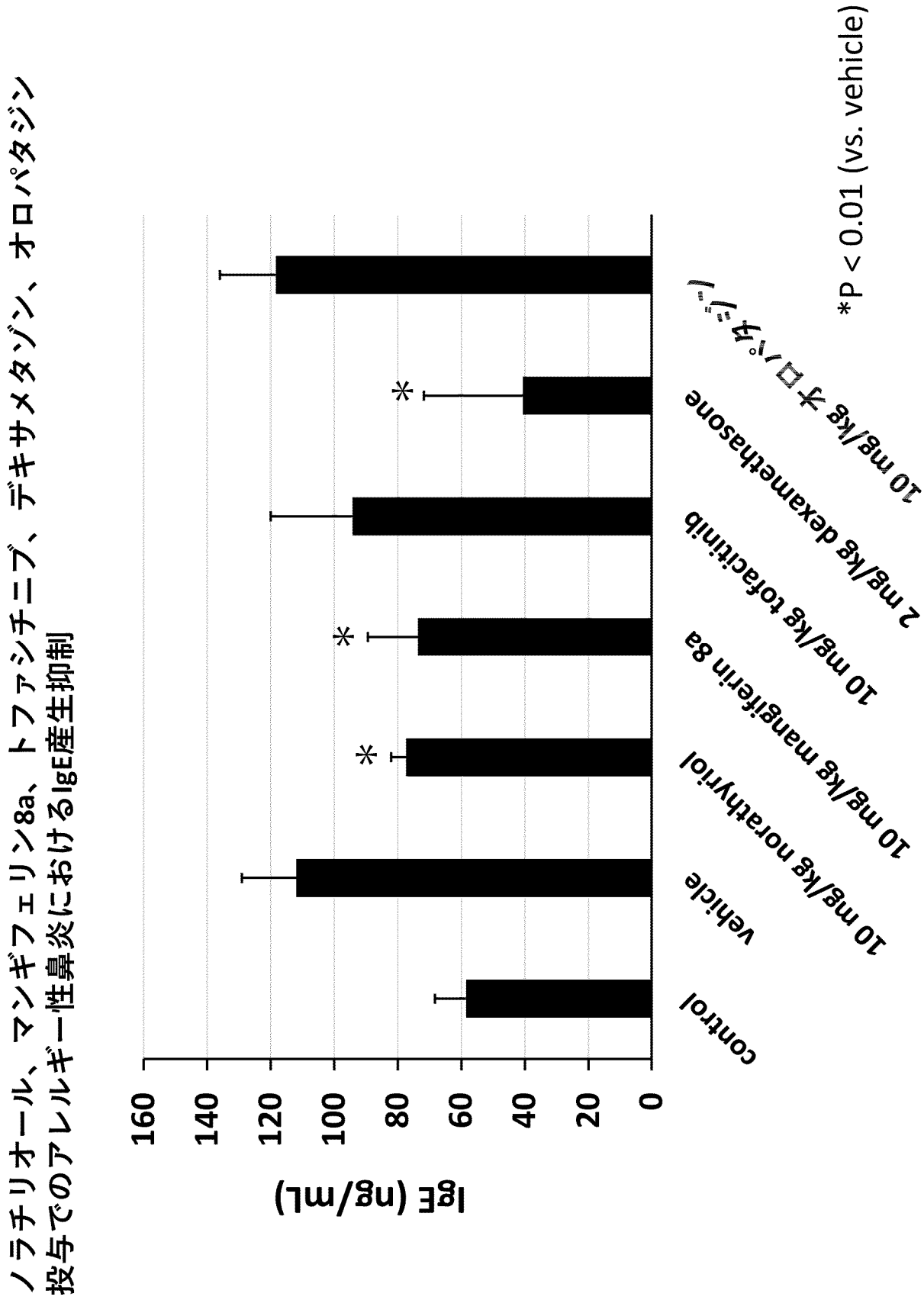
[図8]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与でのアレルギー性鼻炎（くしゃみ）抑制
くしゃみ（回数）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*P < 0.01 (vs. vehicle)

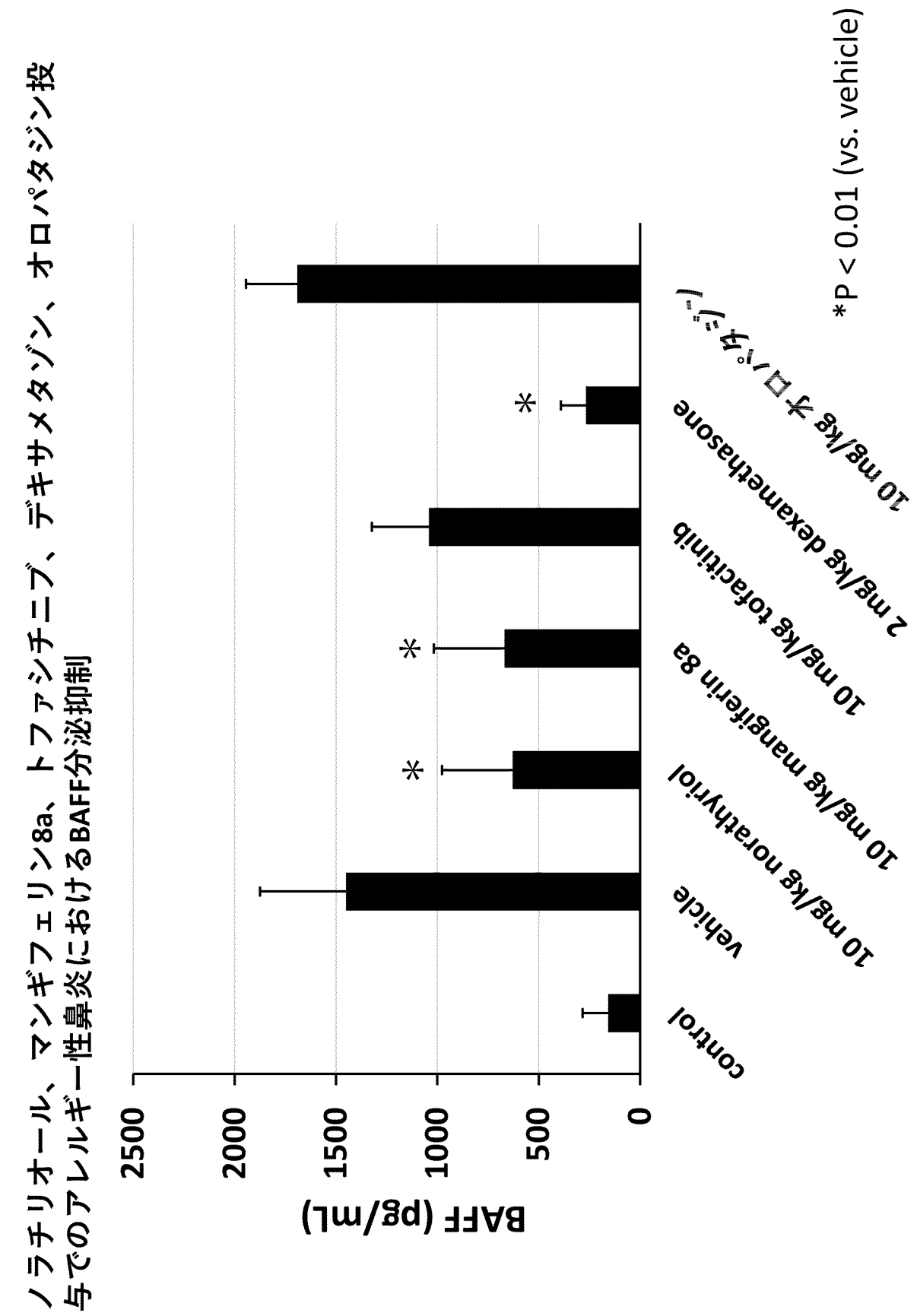
[図9]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与でのアレルギー性鼻炎におけるOVA-IgE産生抑制
OVA-IgE (U/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg manglifein 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

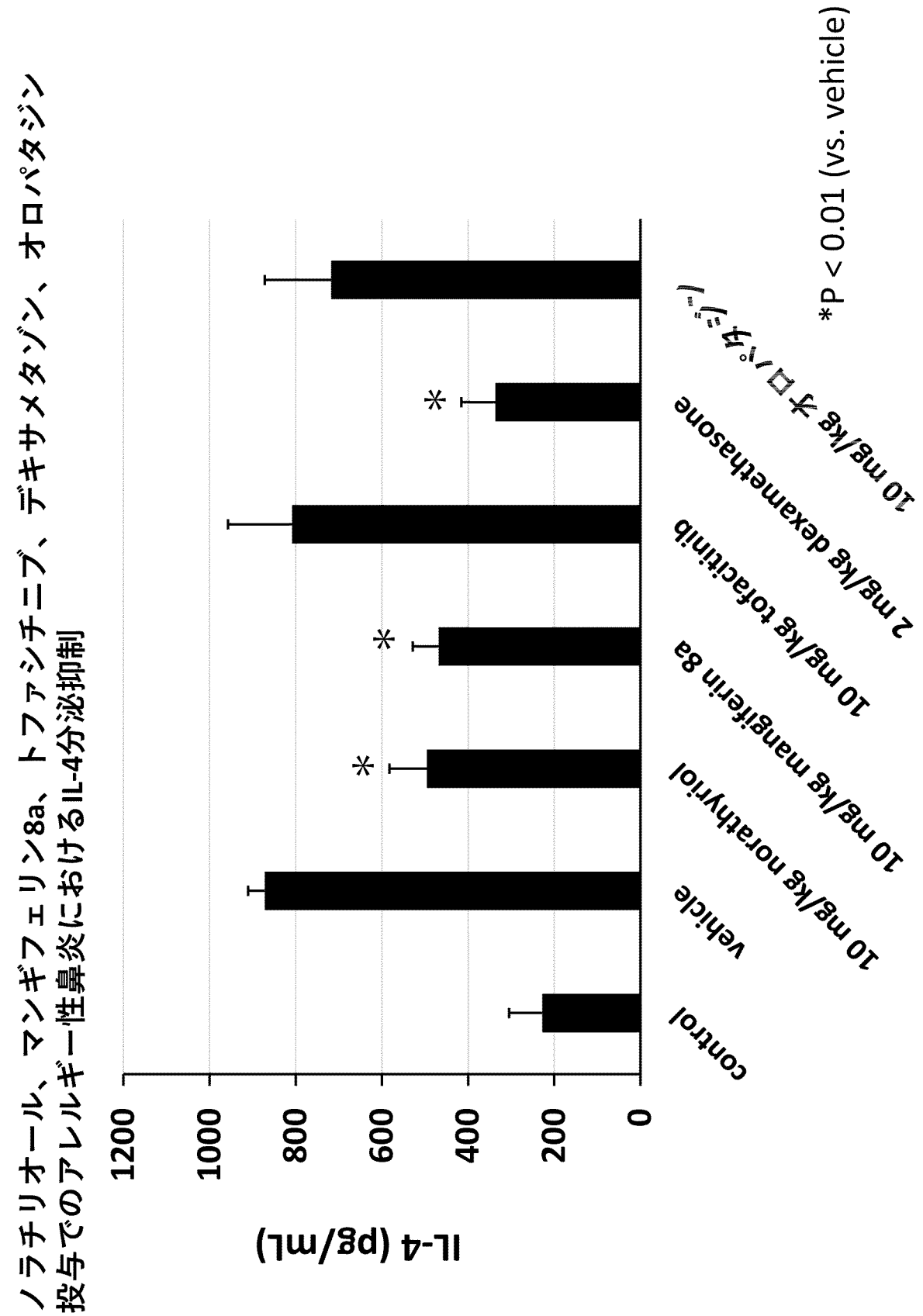
[図10]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与でのアレルギー性鼻炎におけるIgE産生抑制
IgE (ng/mL)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

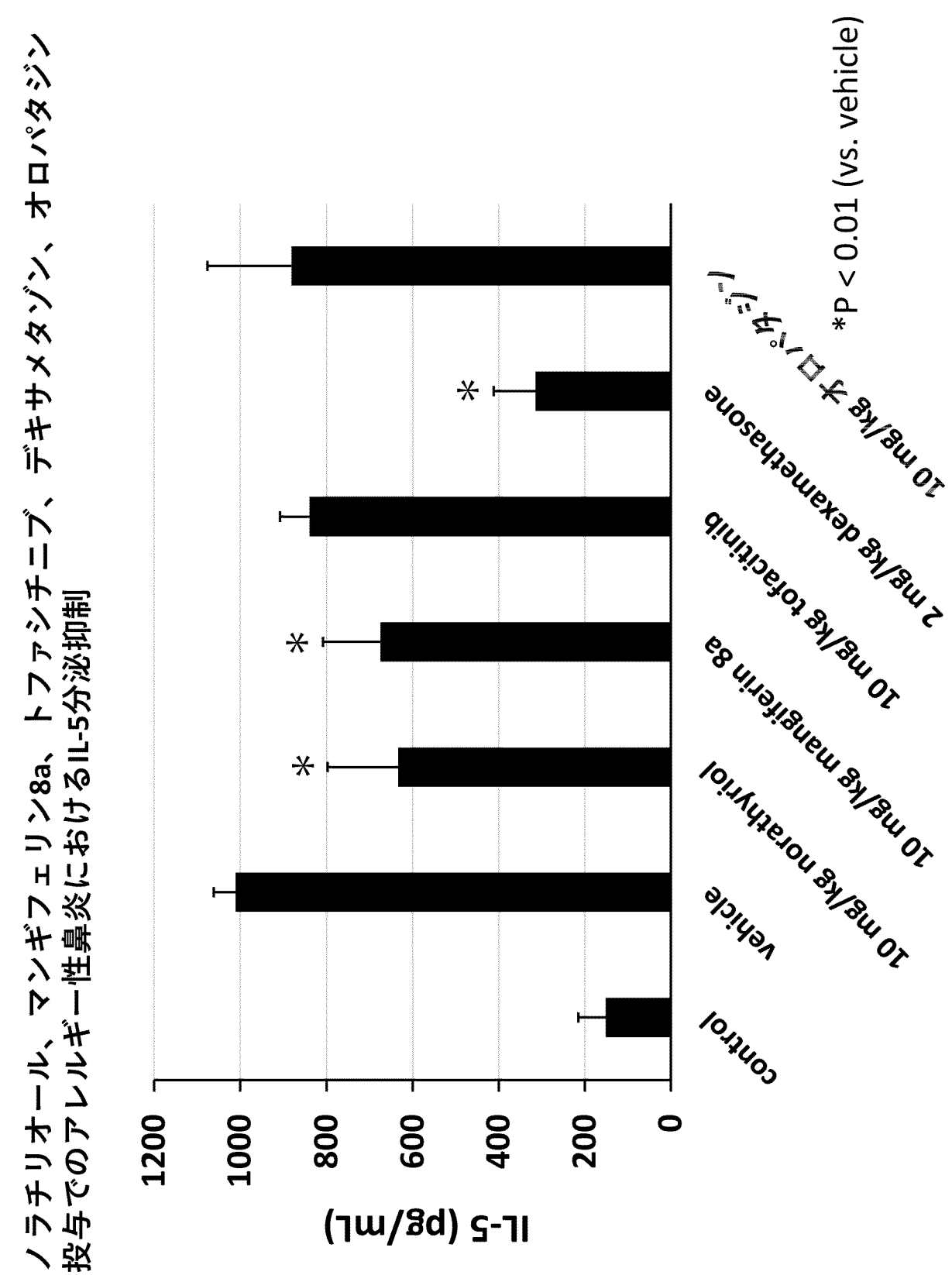
[図11]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与でのアレルギー性鼻炎におけるBAFF分泌抑制
BAFF (pg/mL)
2500
2000
1500
1000
500
0
control
vehicle
10 mg/kg noratthyriol
10 mg/kg manbiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

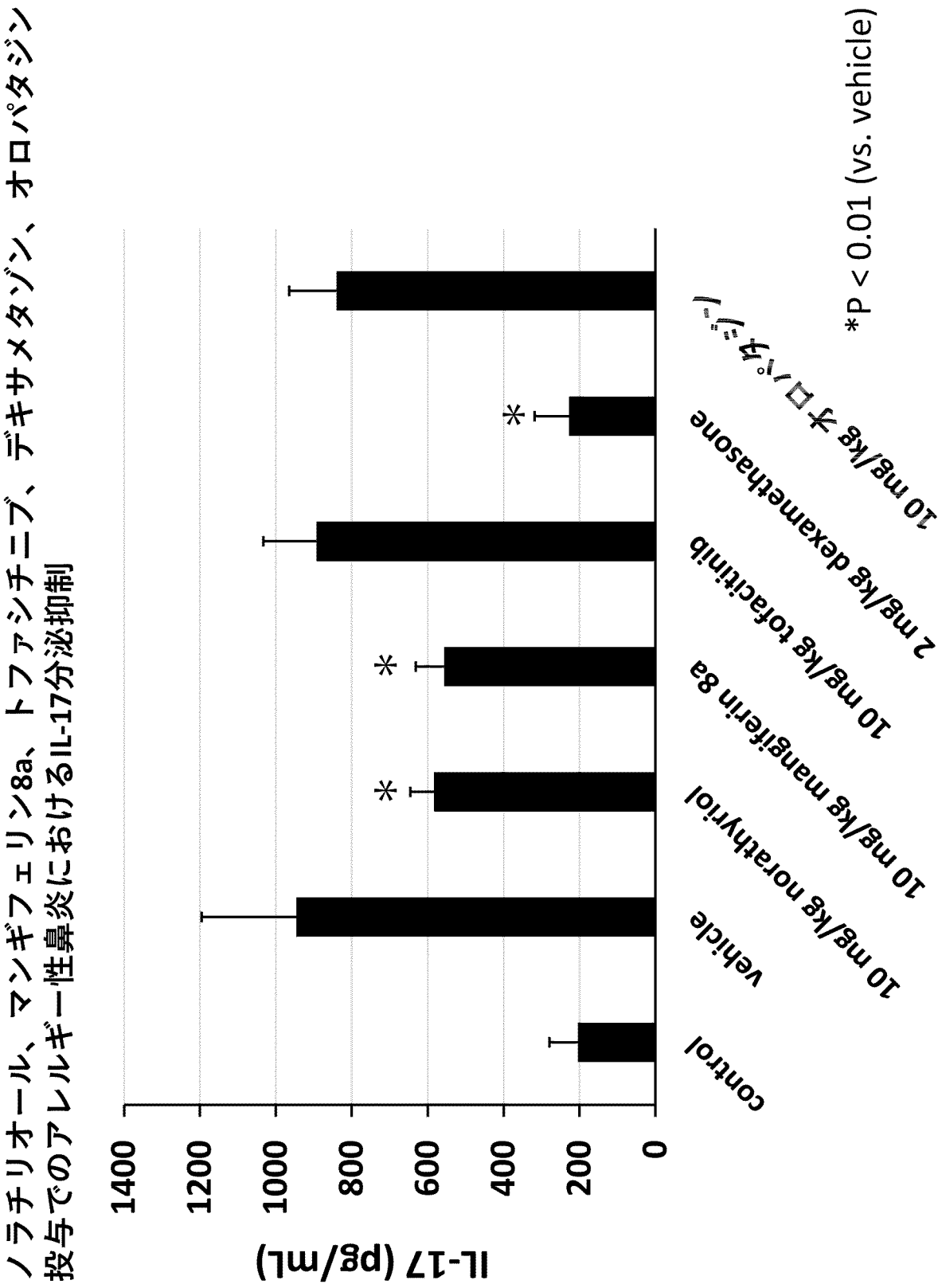
[図12]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与でのアレルギー性鼻炎におけるIL-4分泌抑制
IL-4 (pg/mL)
1200
1000
800
600
400
200
0
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

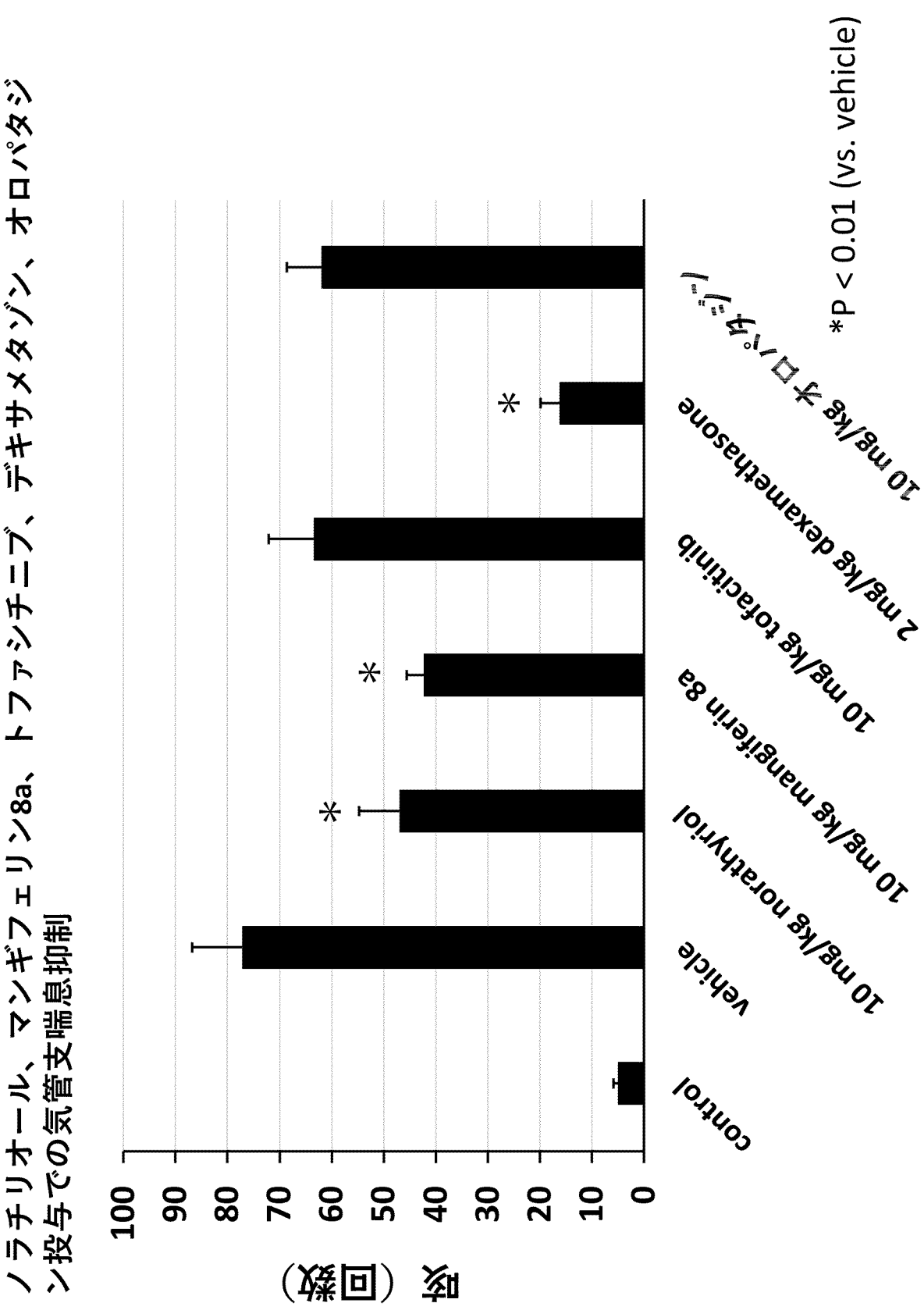
[図13]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与でのアレルギー性鼻炎におけるIL-5分泌抑制
IL-5 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

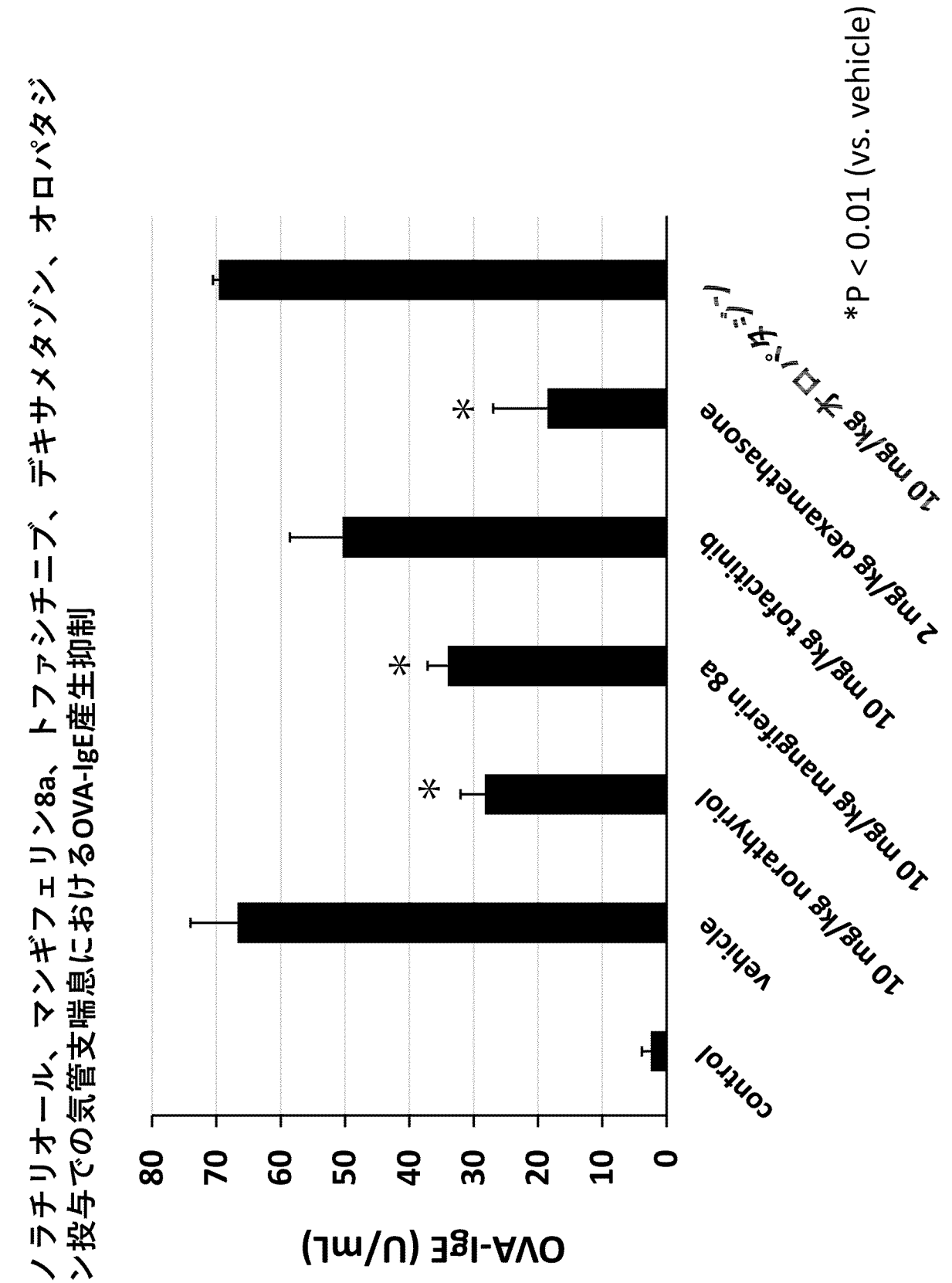
[図14]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与でのアレルギー性鼻炎におけるIL-17分泌抑制
IL-17 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
control
vehicle
10 mg/kg noratthyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

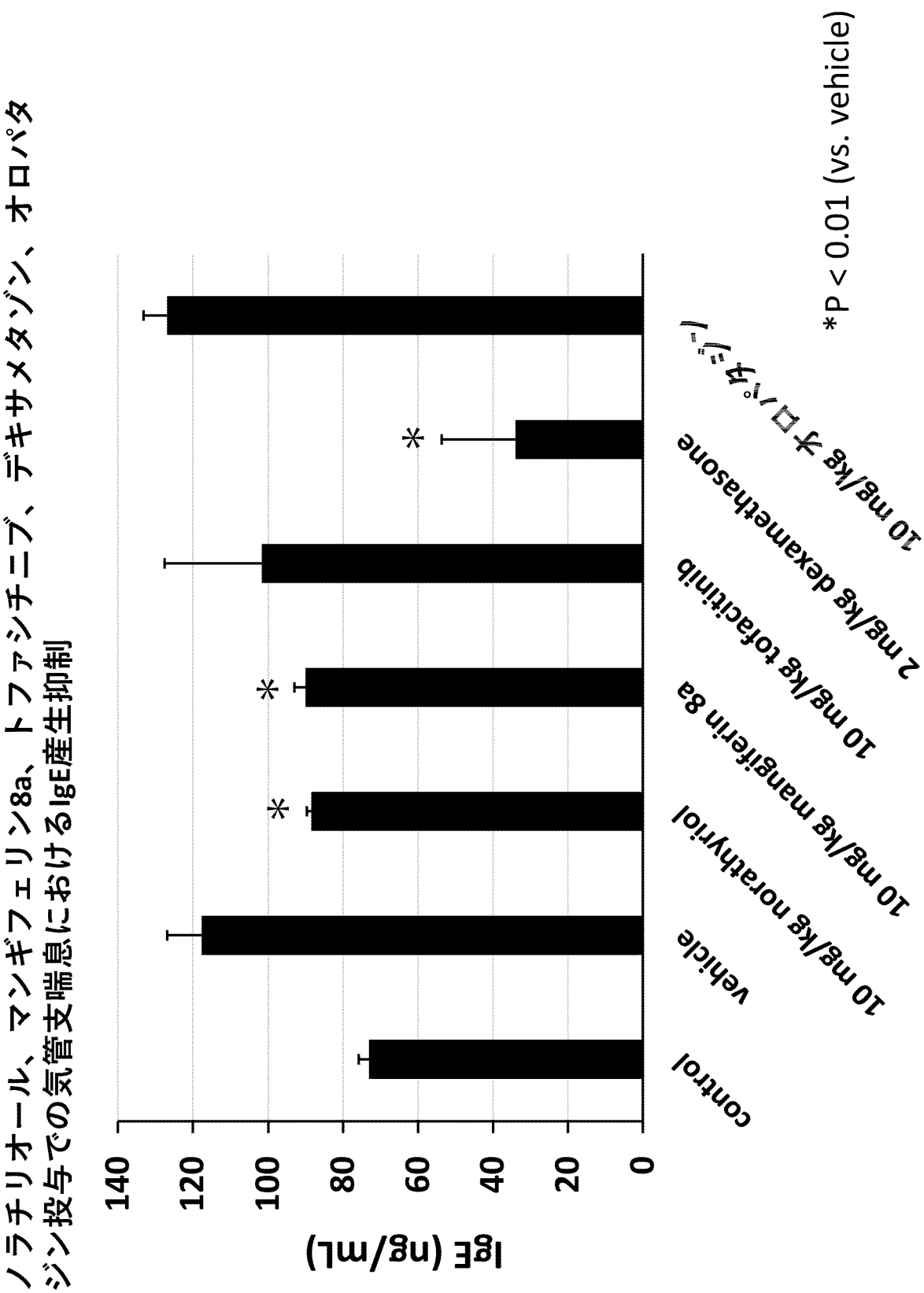
[図15]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息抑制
咳（回数）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg manglferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

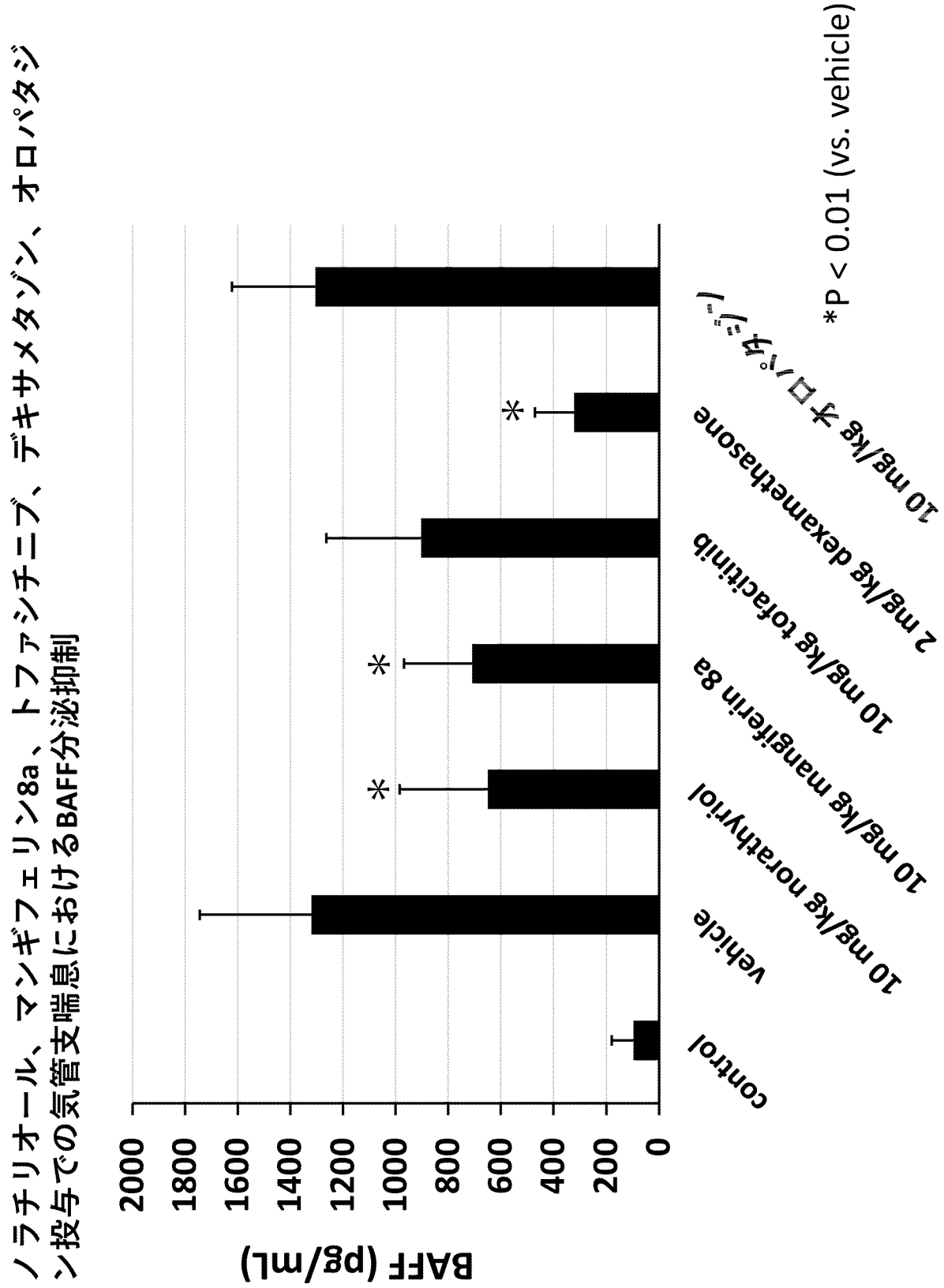
[図16]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるOVA-IgE産生抑制
OVA-IgE (U/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

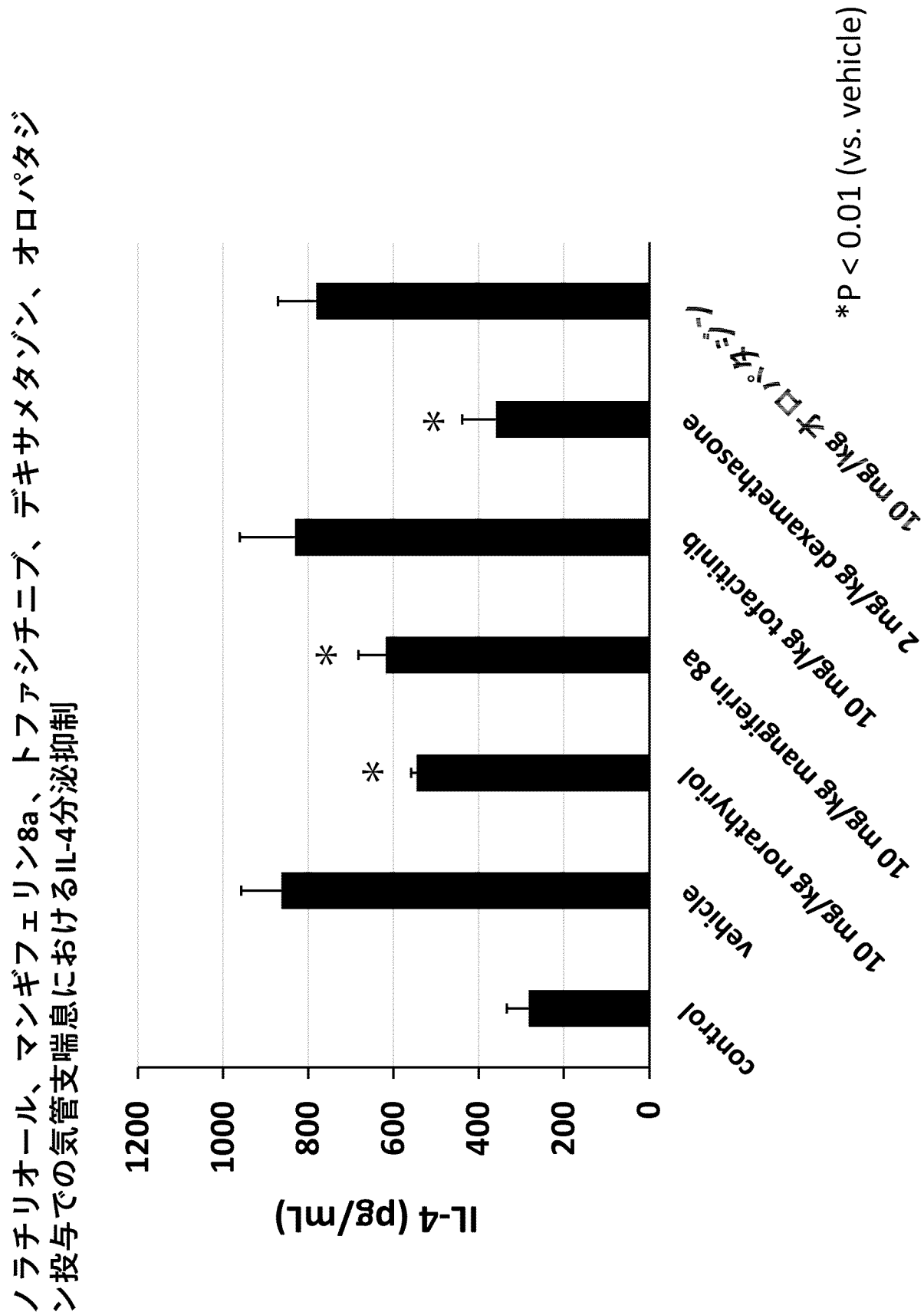
[図17]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるIgE産生抑制
IgE (ng/mL)
0
20
40
60
80
100
120
140
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

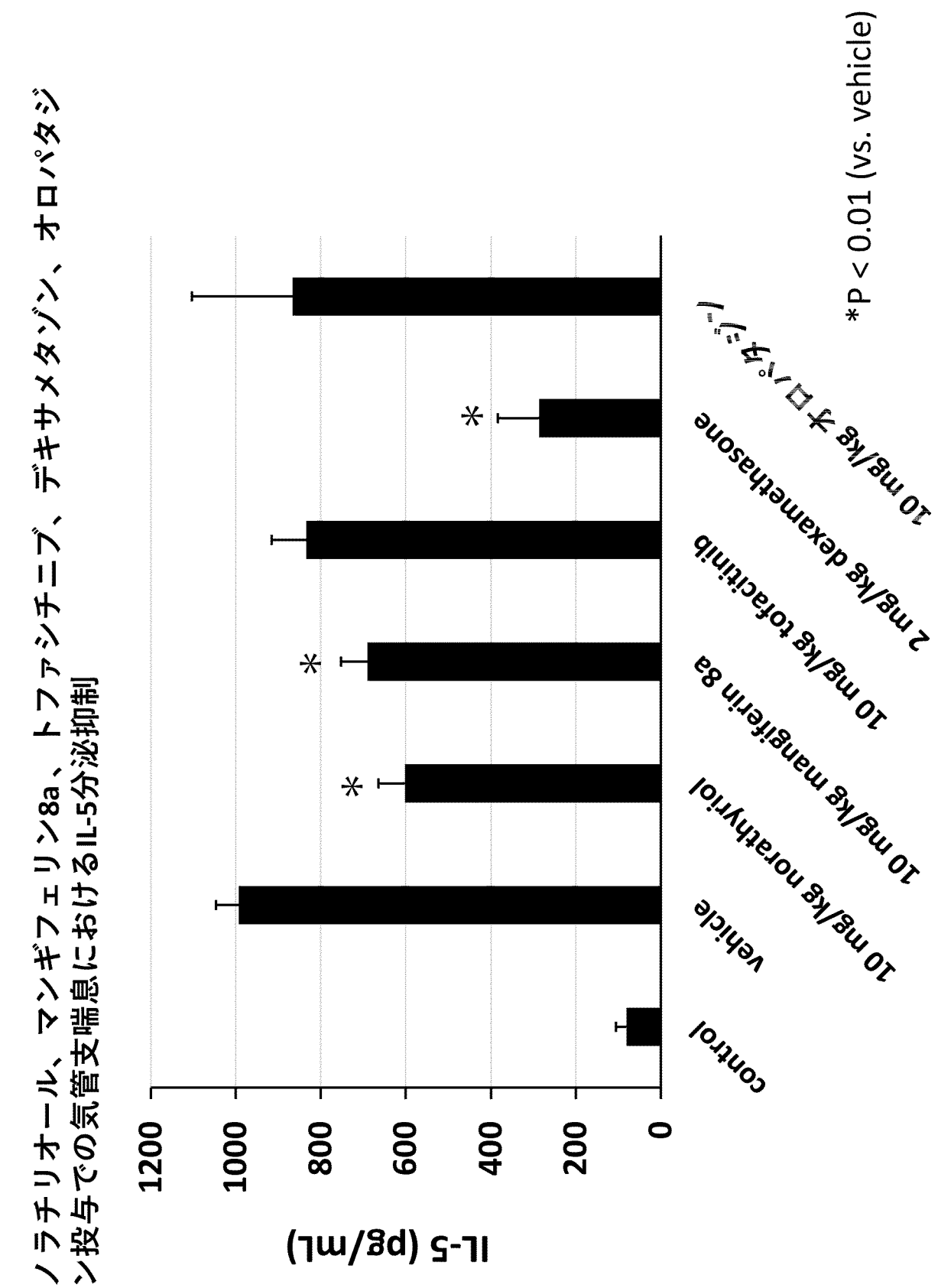
[図18]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるBAFF分泌抑制
BAFF (pg/mL)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
control
vehicle
10 mg/kg noratthyriol
10 mg/kg manbiterin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

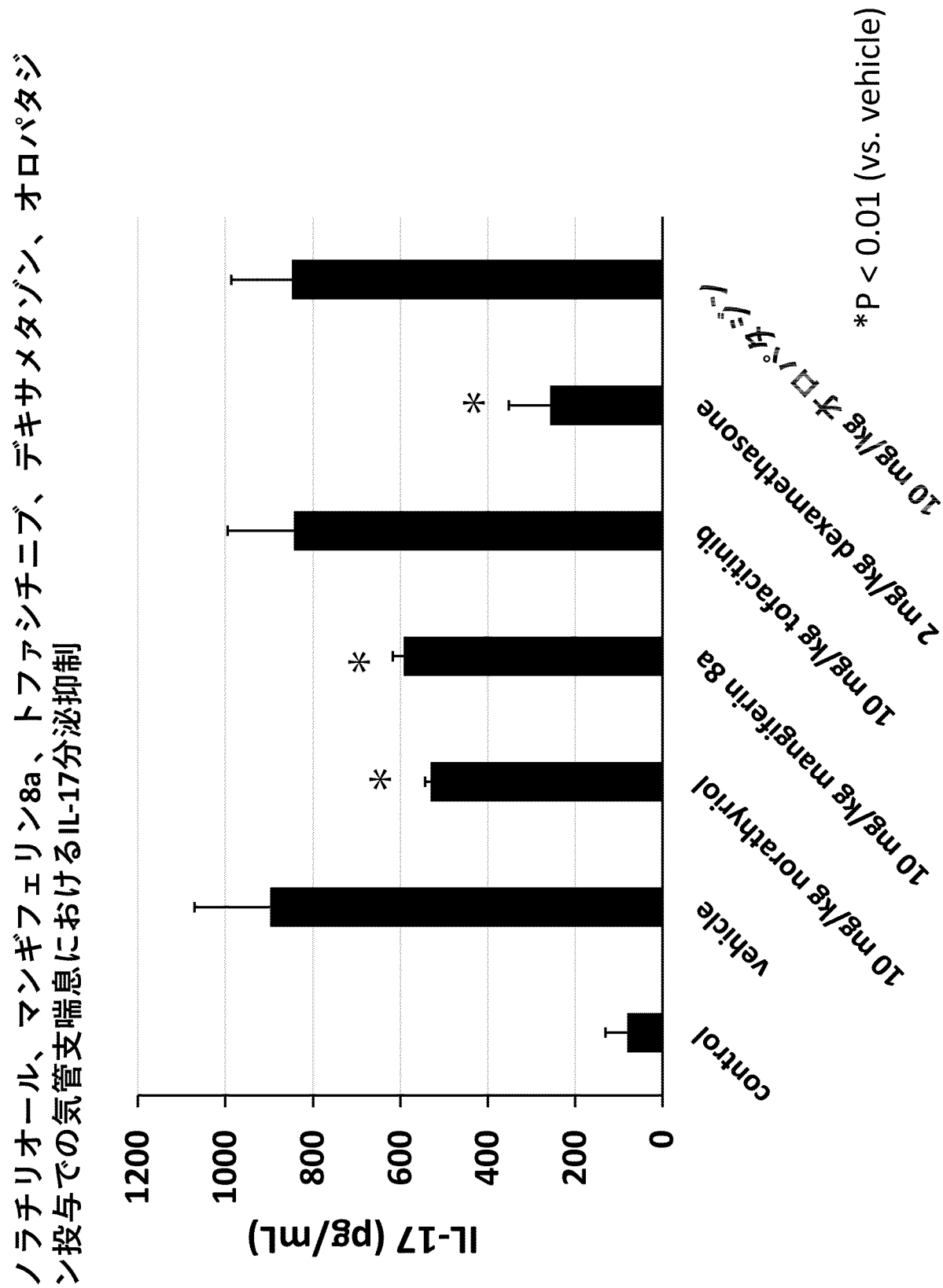
[図19]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるIL-4分泌抑制
IL-4 (pg/mL)
1200
1000
800
600
400
200
0
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*P < 0.01 (vs. vehicle)

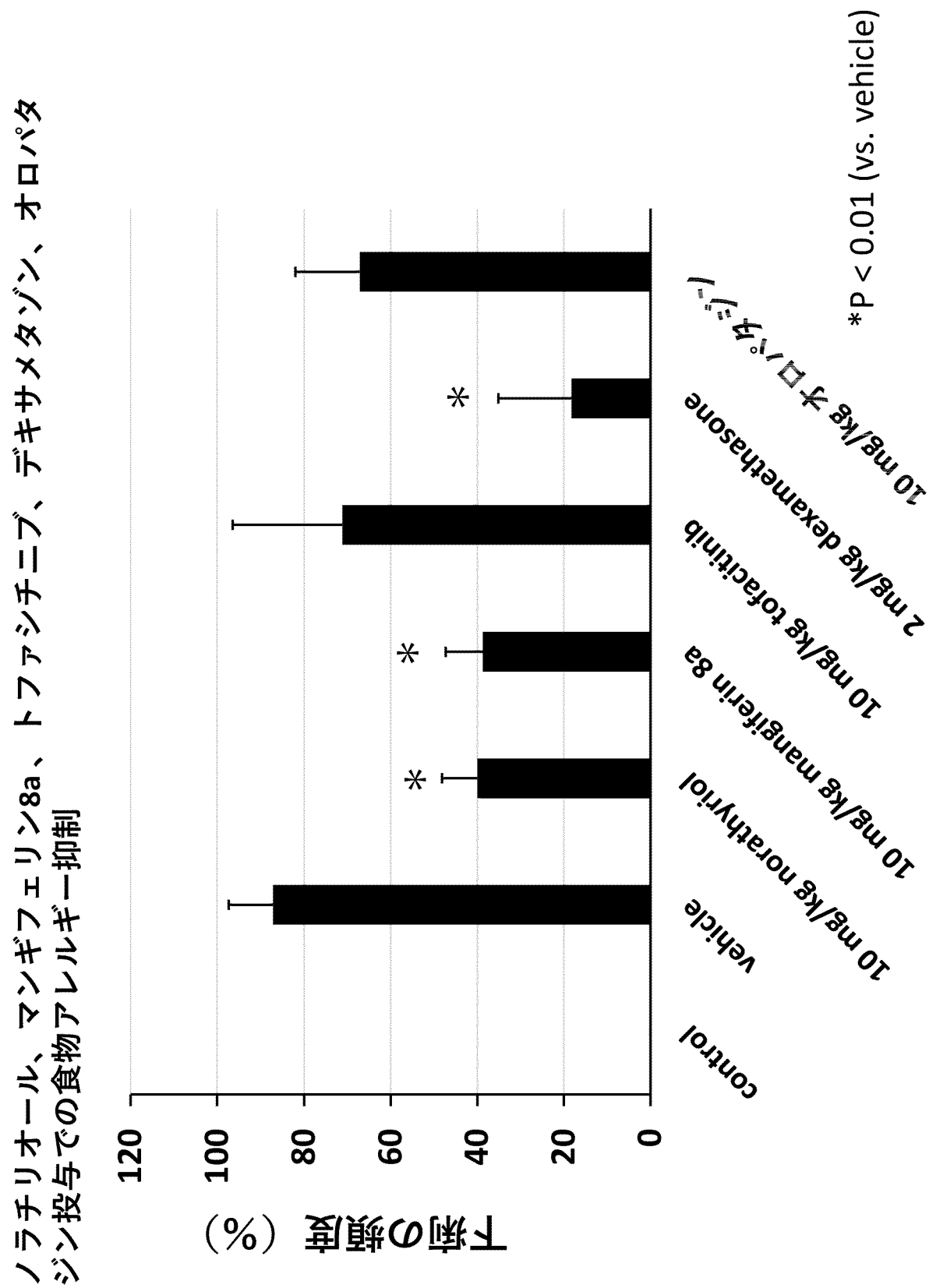
[図20]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるIL-5分泌抑制
IL-5 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

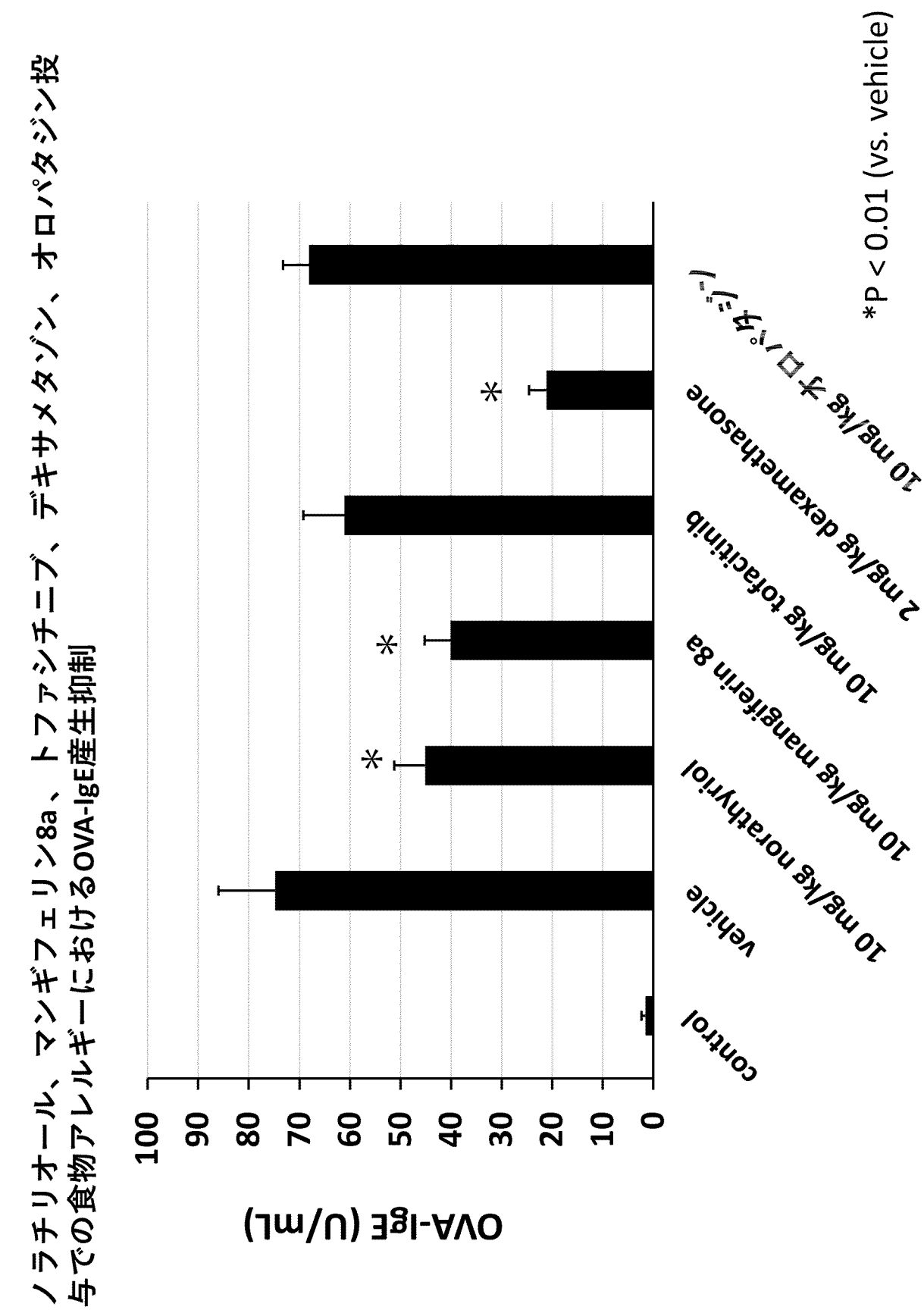
[図21]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での気管支喘息におけるIL-17分泌抑制
IL-17 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

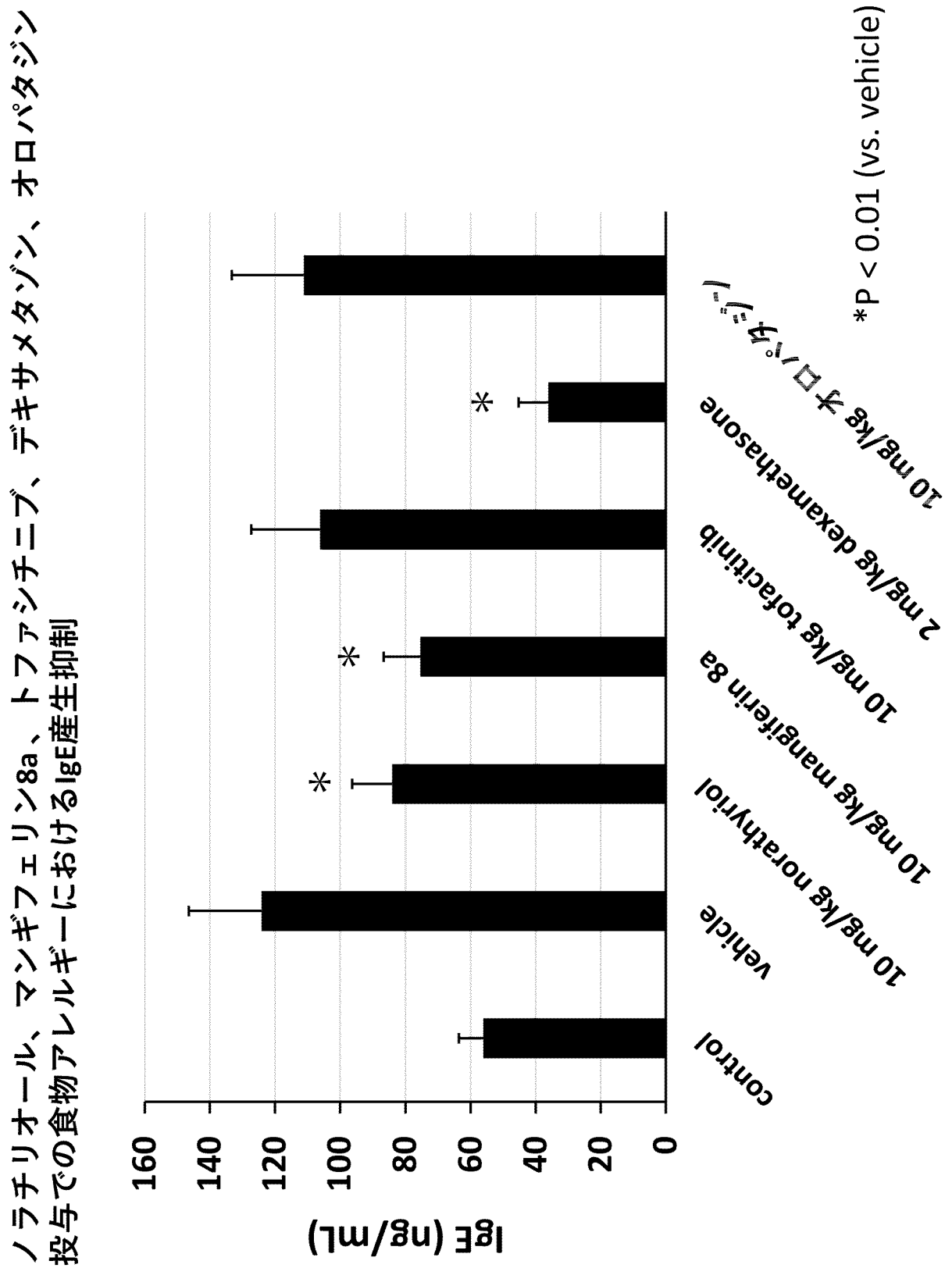
[図22]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での食物アレルギー抑制
下痢の頻度（%）
0
20
40
60
80
100
120
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*P < 0.01 (vs. vehicle)

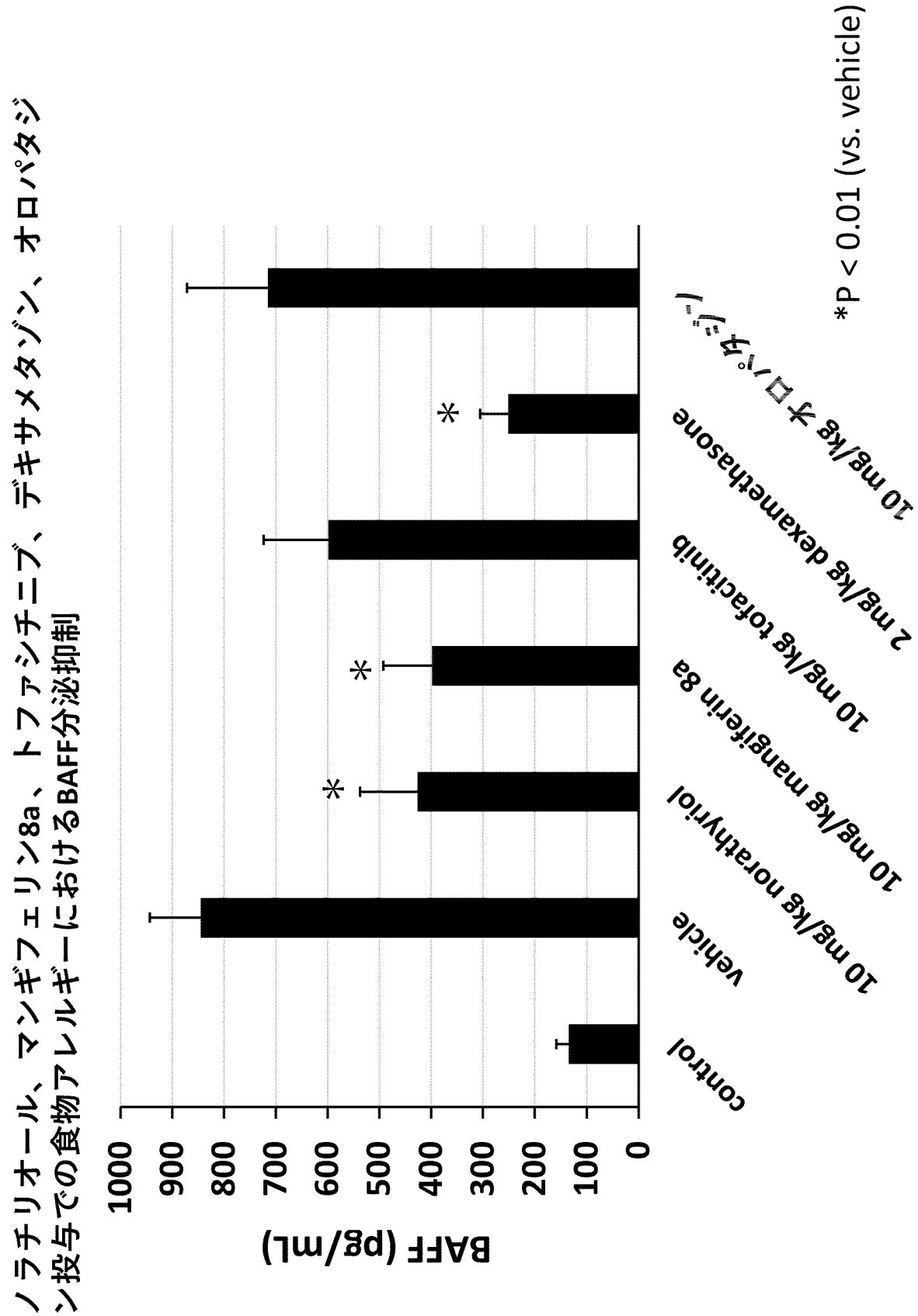
[図23]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での食物アレルギーにおけるOVA-IgE産生抑制
OVA-IgE (U/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg manbiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

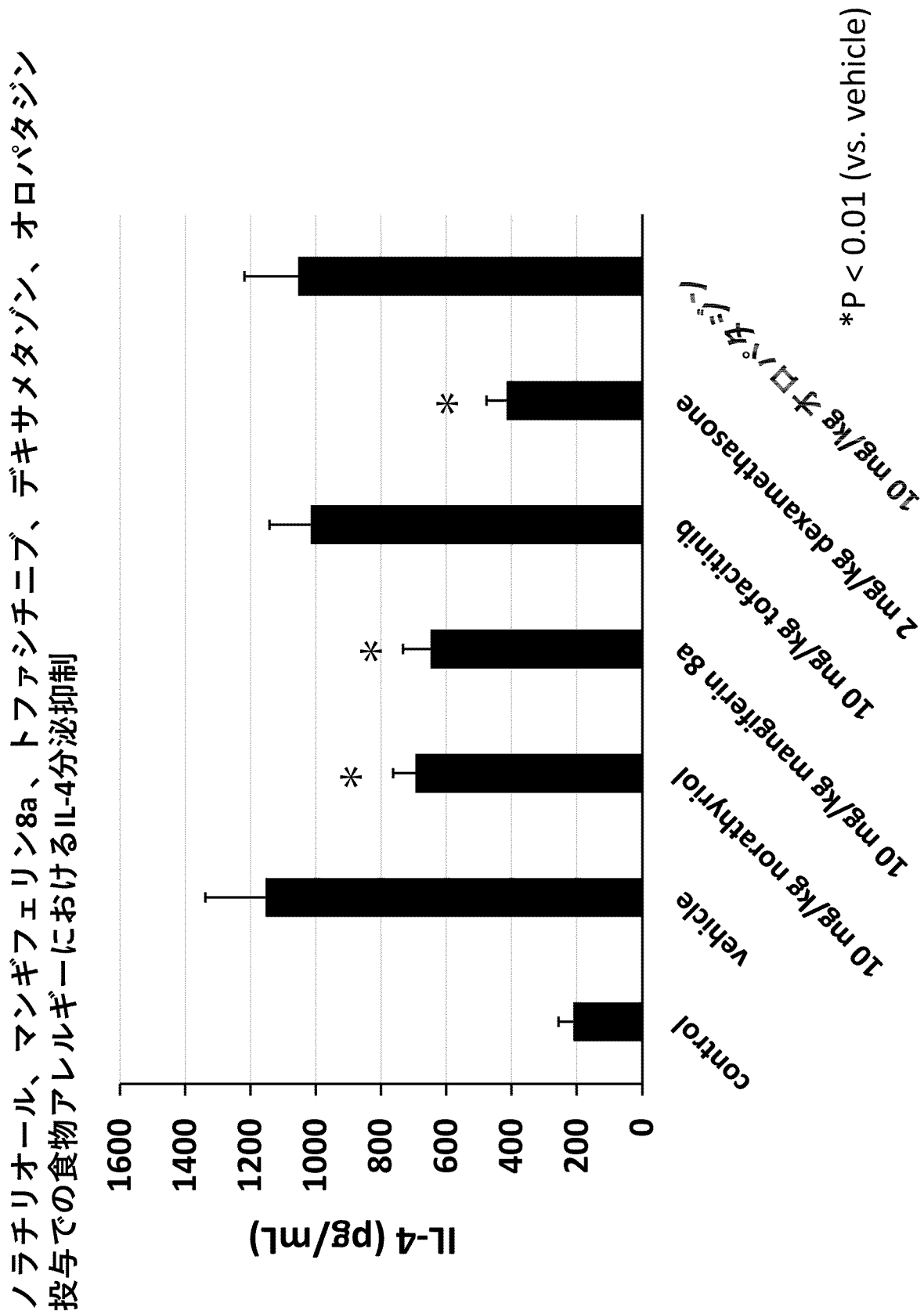
[図24]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与での食物アレルギーにおけるIgE産生抑制
IgE (ng/mL)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

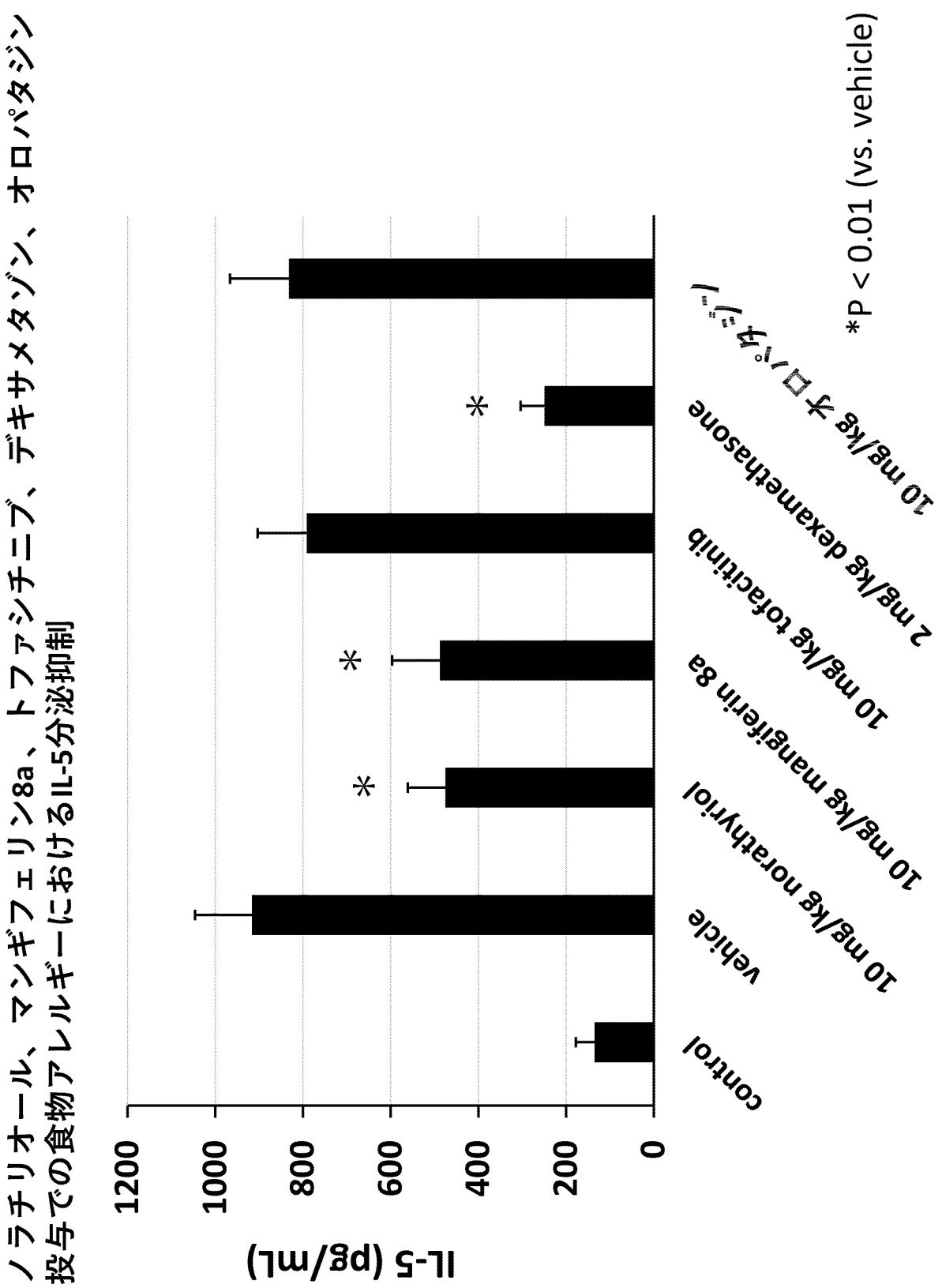
[図25]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン投与での食物アレルギーにおけるBAFF分泌抑制
BAFF (pg/mL)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

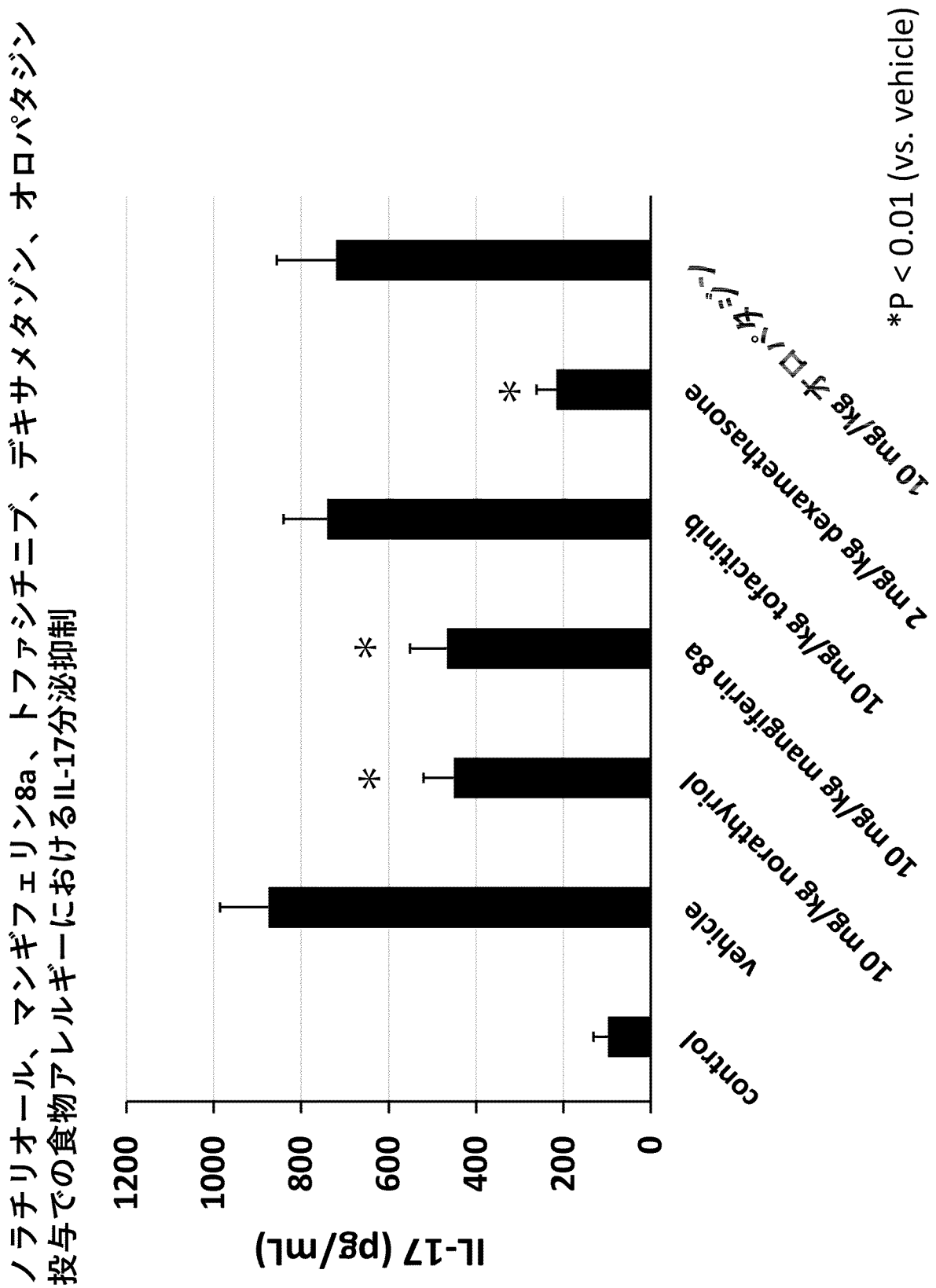
[図26]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与での食物アレルギーにおけるIL-4分泌抑制
IL-4 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

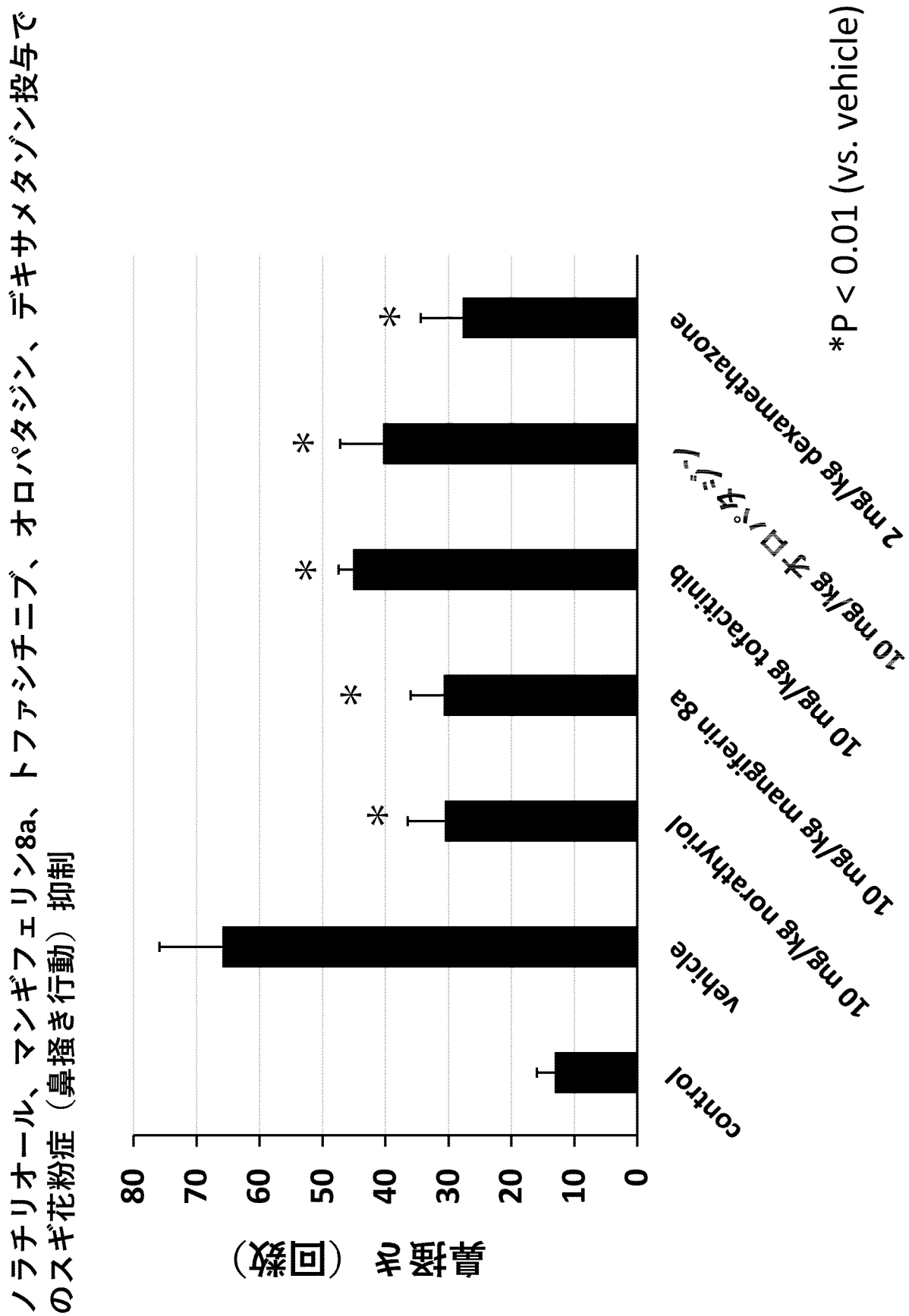
[図27]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与での食物アレルギーにおけるIL-5分泌抑制
IL-5 (pg/mL)
1200
1000
800
600
400
200
0
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

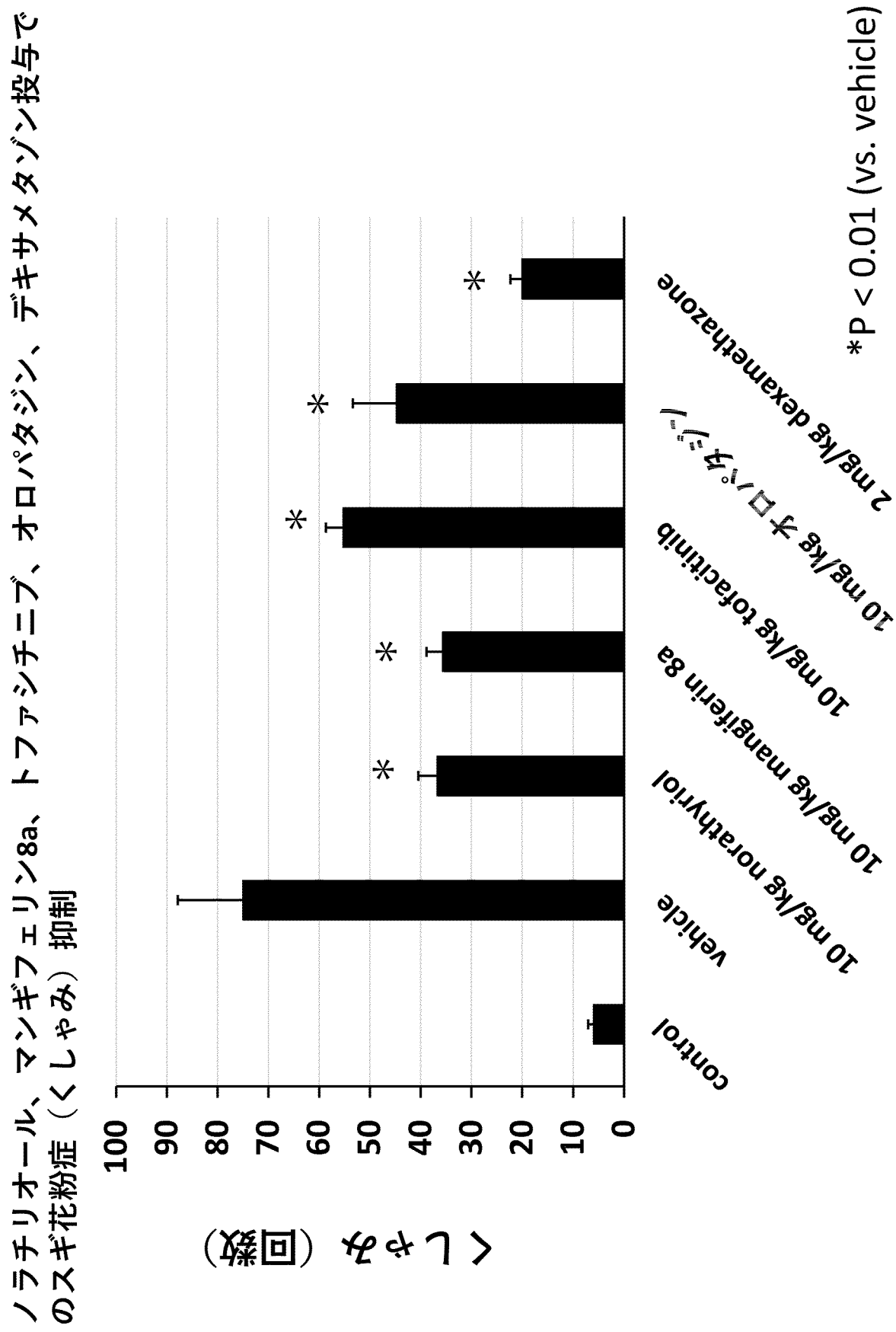
[図28]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、デキサメタゾン、オロパタジン
投与での食物アレルギーにおけるIL-17分泌抑制
IL-17 (pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
2 mg/kg dexamethasone
10 mg/kg オロパタジン
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

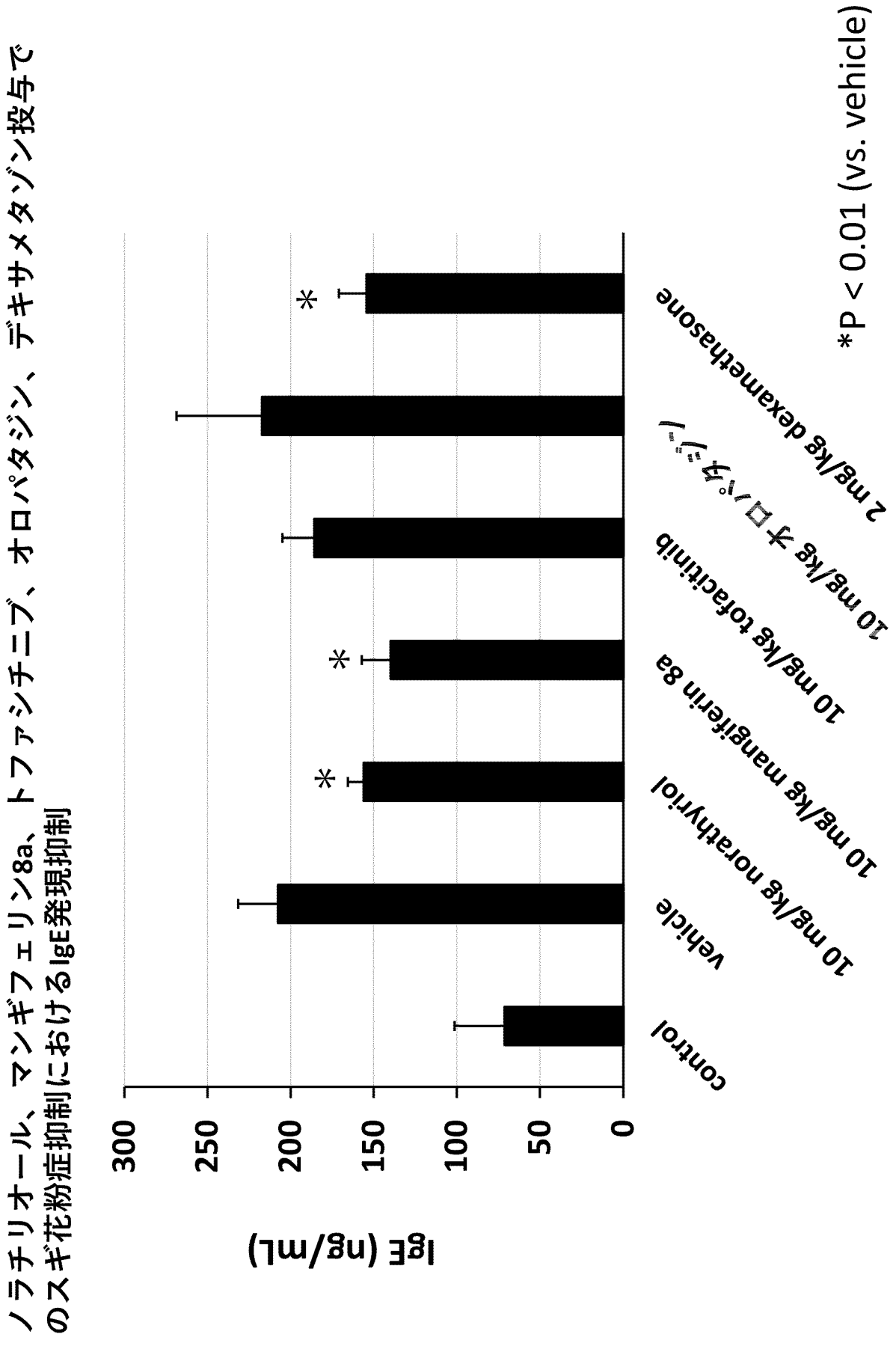
[図29]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症（鼻掻き行動）抑制
鼻掻き（回数）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
control
vehicle
10 mg/kg noratenyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethazone
*
*
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

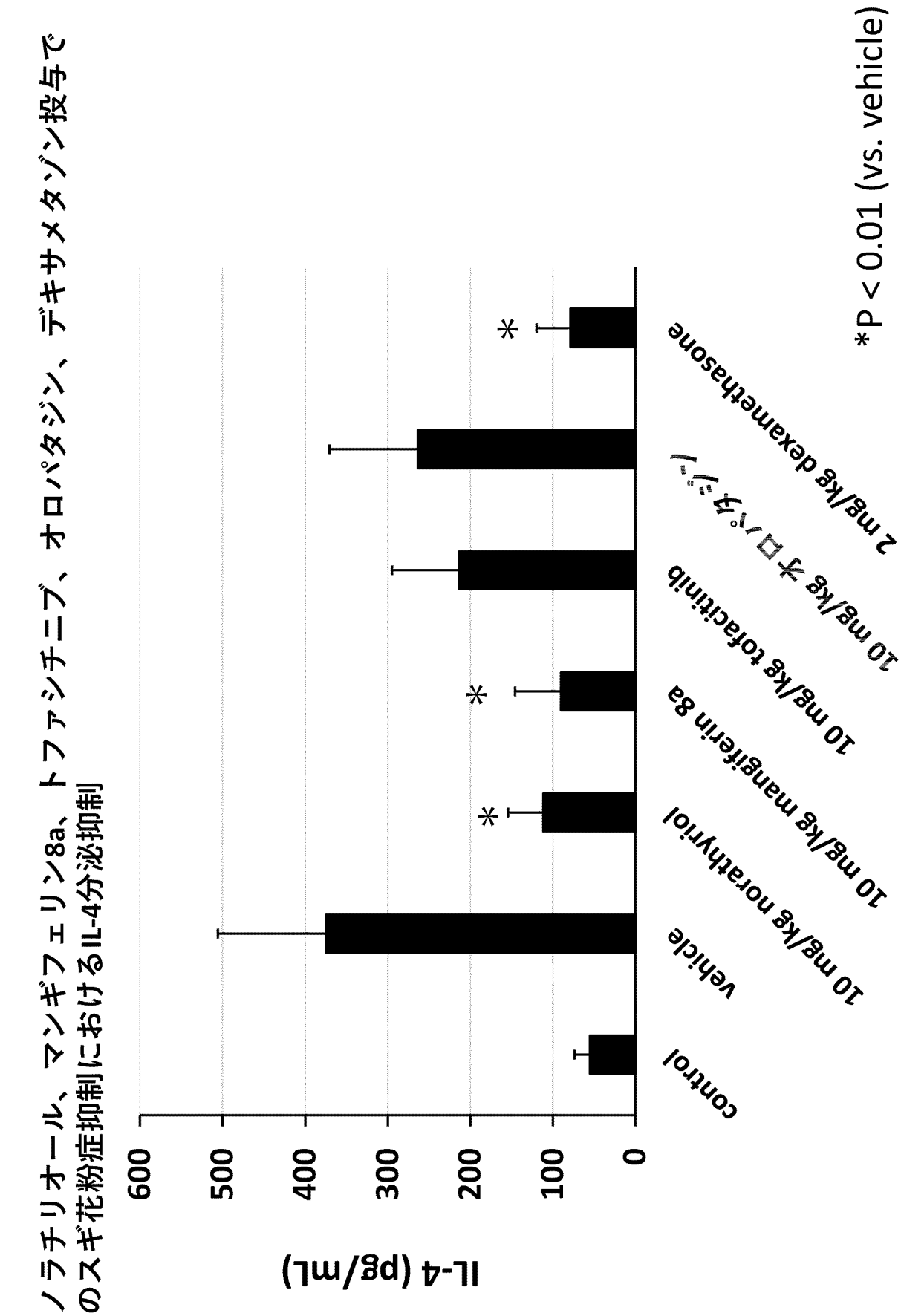
[図30]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症（くしゃみ）抑制
くしゃみ（回数）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg manglferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethazone
*
*
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

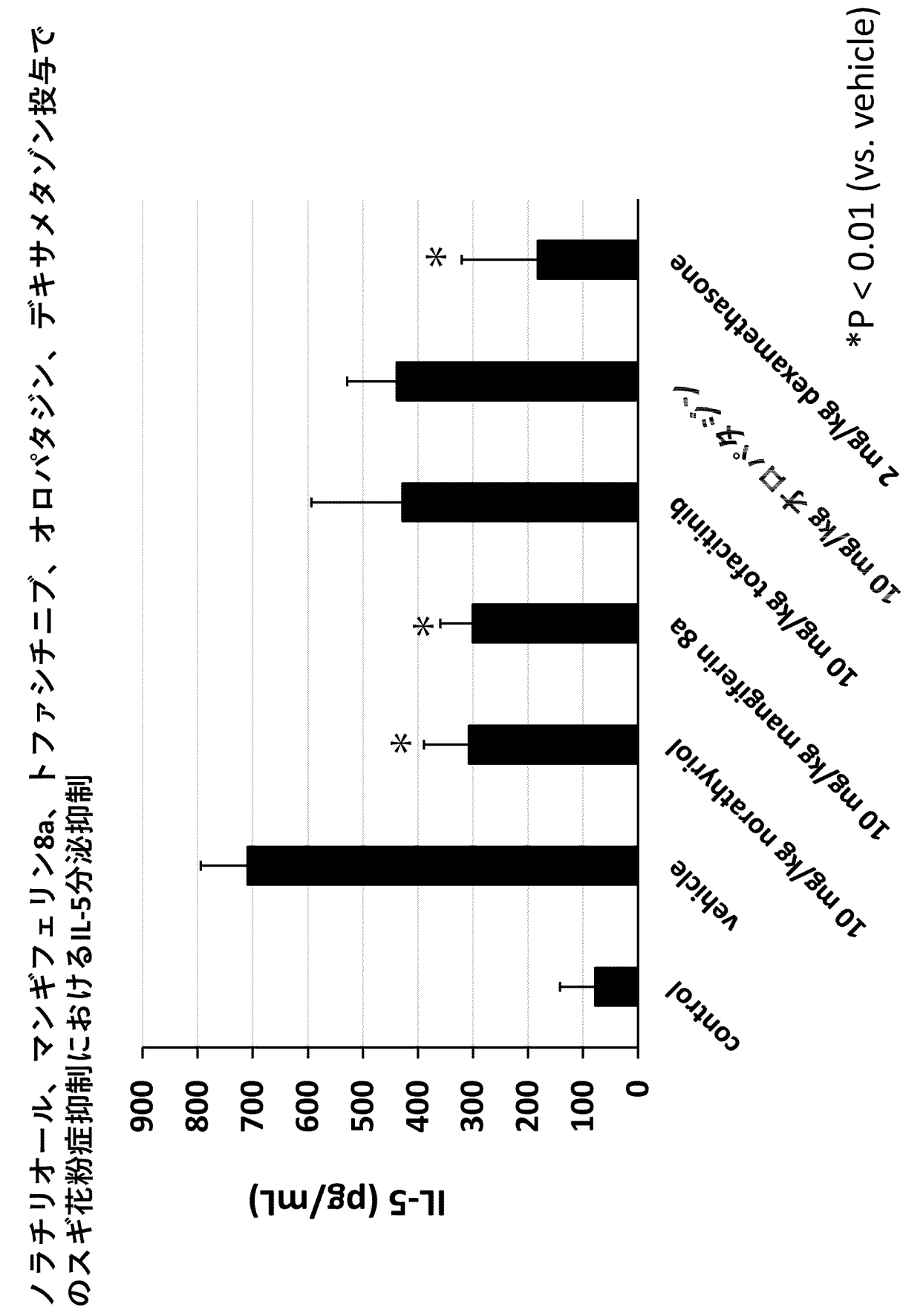
[図31]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症抑制におけるIgE発現抑制
IgE (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
control
vehicle
10 mg/kg noratthyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethasone
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

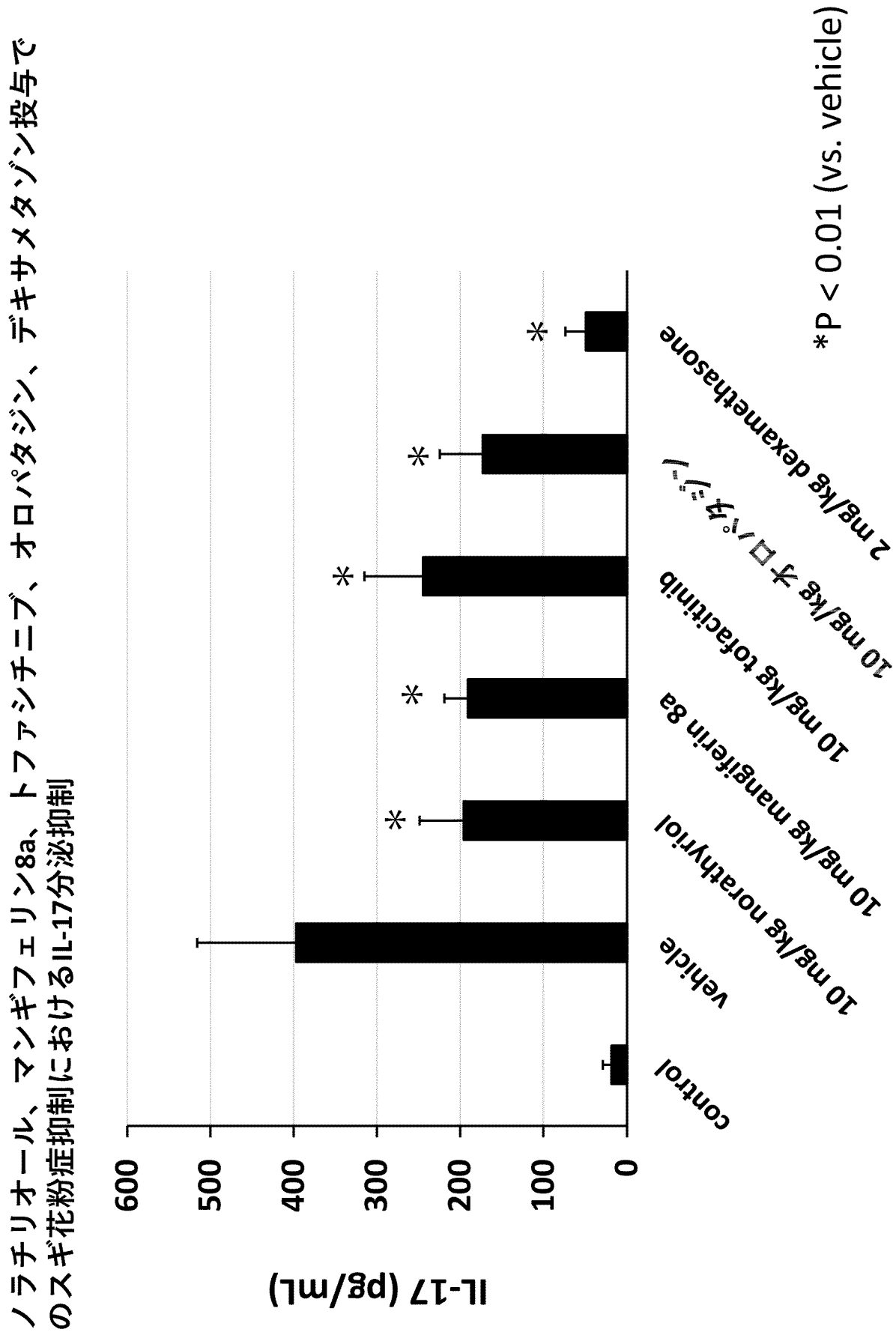
[図32]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症抑制におけるIL-4分泌抑制
IL-4 (pg/mL)
600
500
400
300
200
100
0
control
vehicle
10 mg/kg noratyriol
10 mg/kg manbiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethasone
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

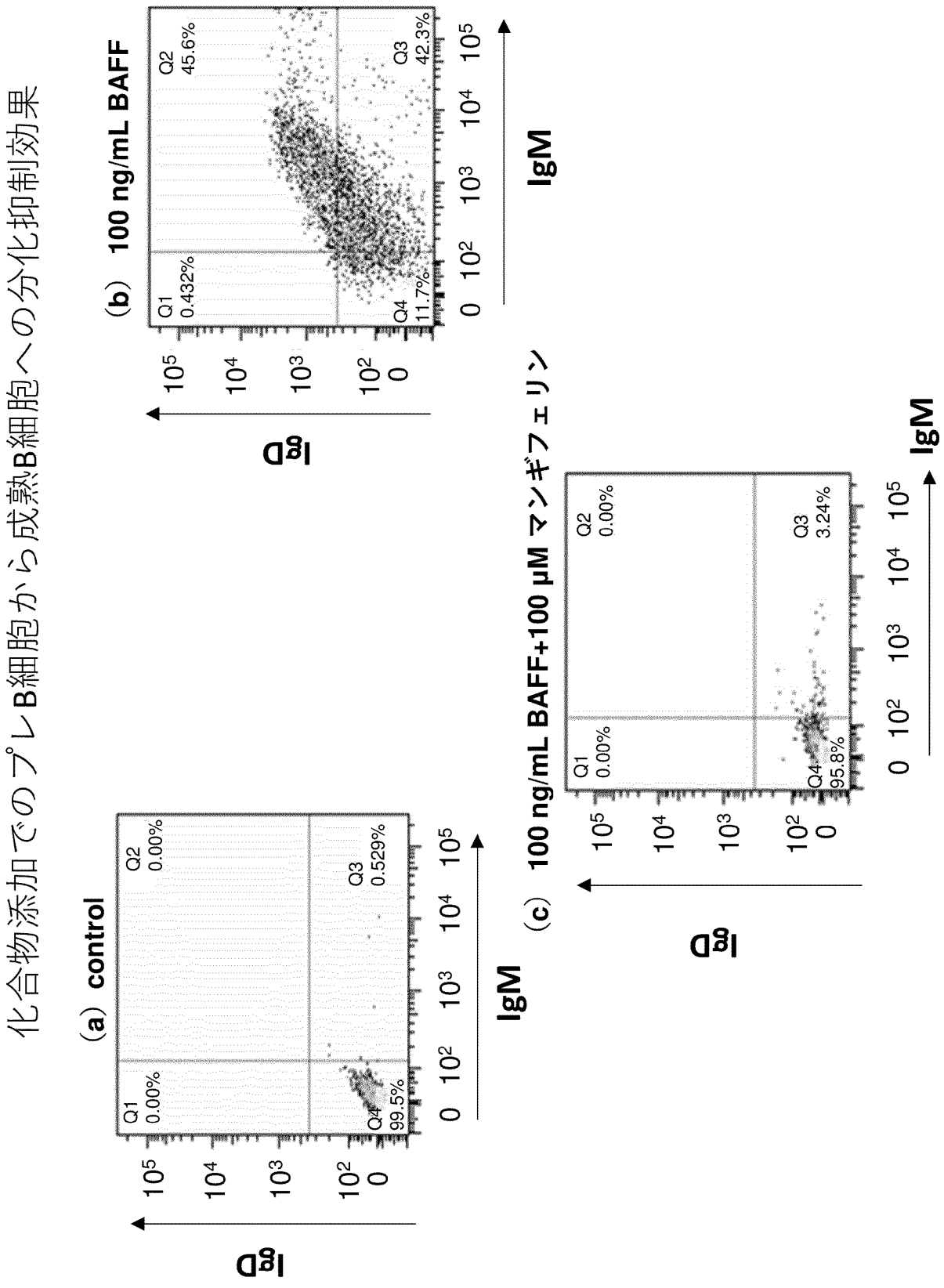
[図33]


ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症抑制におけるIL-5分泌抑制
IL-5 (pg/mL)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethasone
*
*
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

[図34]

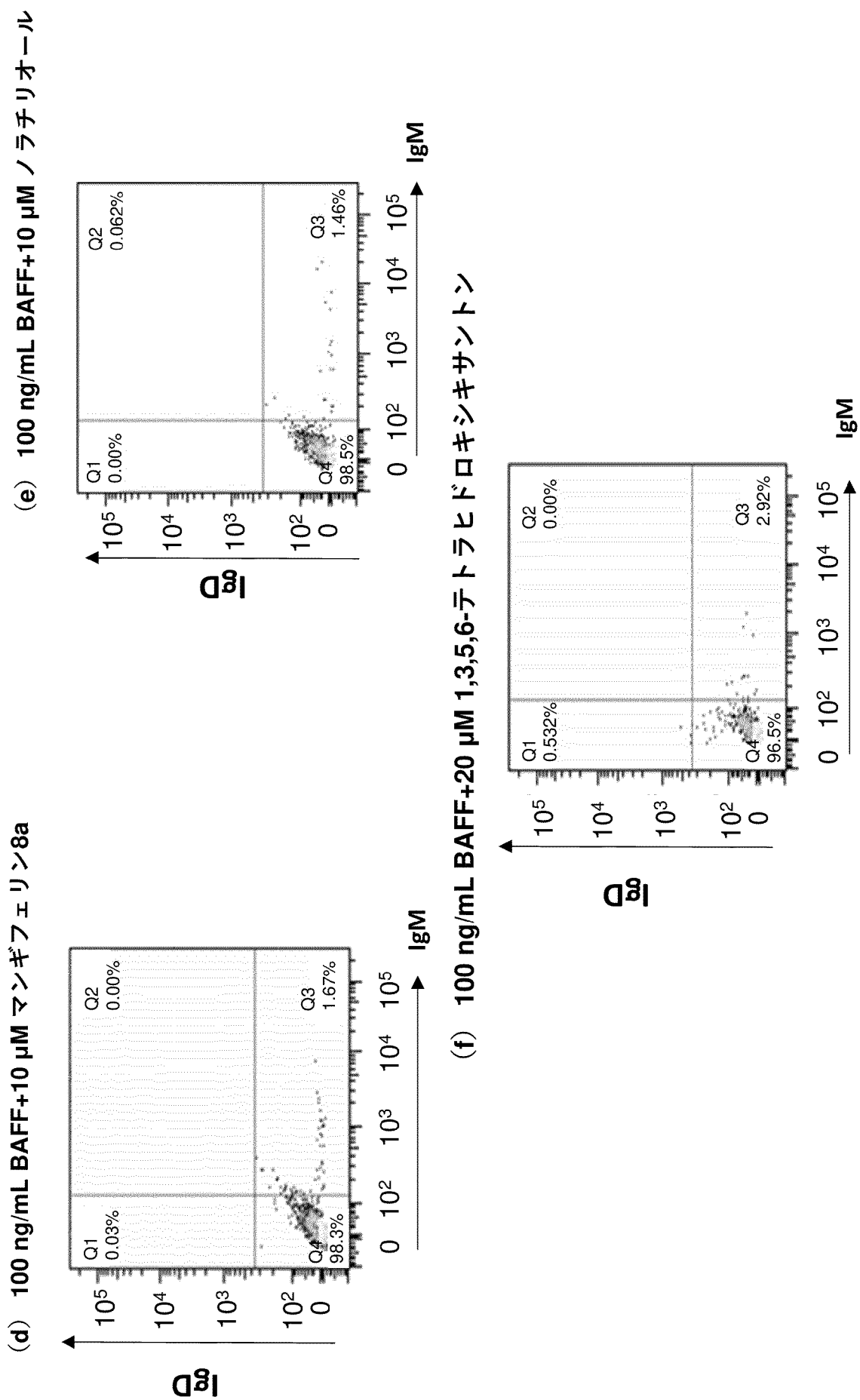

ノラチリオール、マンギフェリン8a、トファシチニブ、オロパタジン、デキサメタゾン投与でのスギ花粉症抑制におけるIL-17分泌抑制
IL-17 (pg/mL)
600
500
400
300
200
100
0
control
vehicle
10 mg/kg norathyriol
10 mg/kg mangiferin 8a
10 mg/kg tofacitinib
10 mg/kg オロパタジン
2 mg/kg dexamethasone
*
*P < 0.01 (vs. vehicle)

[図35]


化合物添加でのプレB細胞から成熟B細胞への分化抑制効果
(a) control
(b) 100 ng/mL BAFF
(c) 100 ng/mL BAFF+100 μM マンギフェリン
IgD
IgM
Q1 0.00%
Q2 0.00%
Q3 0.529%
Q4 99.5%
Q1 0.432%
Q2 45.6%
Q3 42.3%
Q4 11.7%
Q1 0.00%
Q2 0.00%
Q3 3.24%
Q4 95.8%

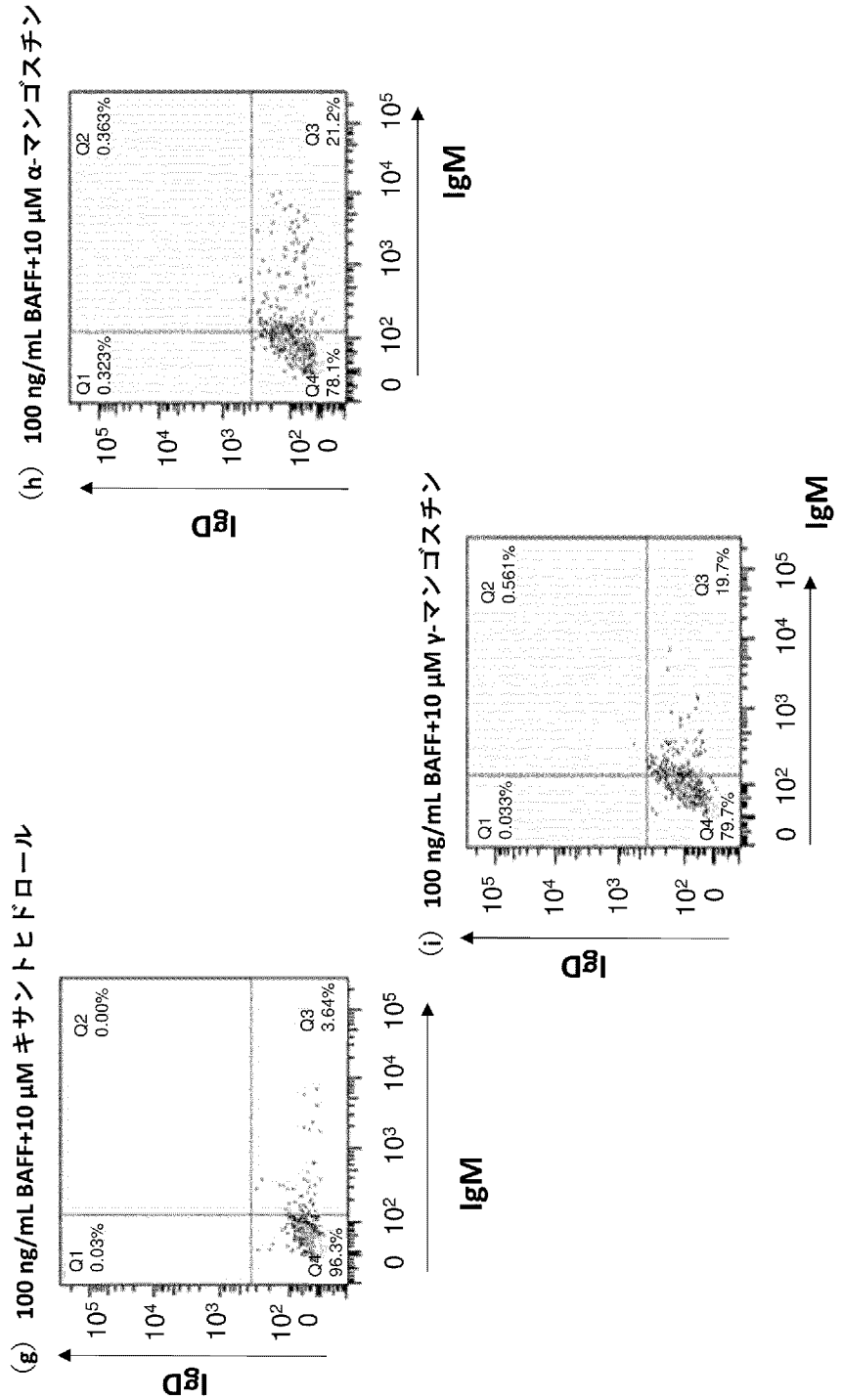
[図36]

化合物添加でのプレB細胞から成熟B細胞への分化抑制効果

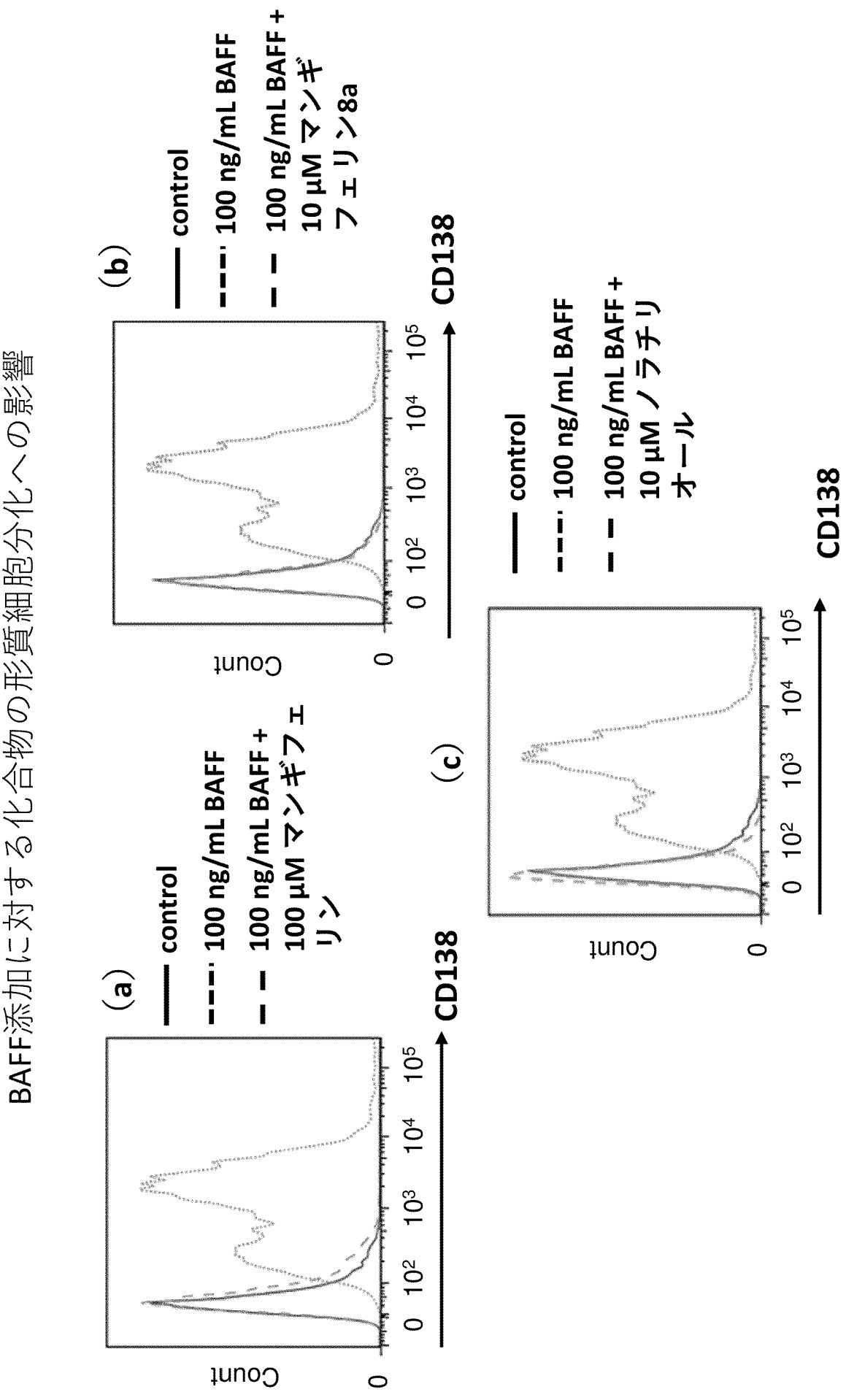


[図37]

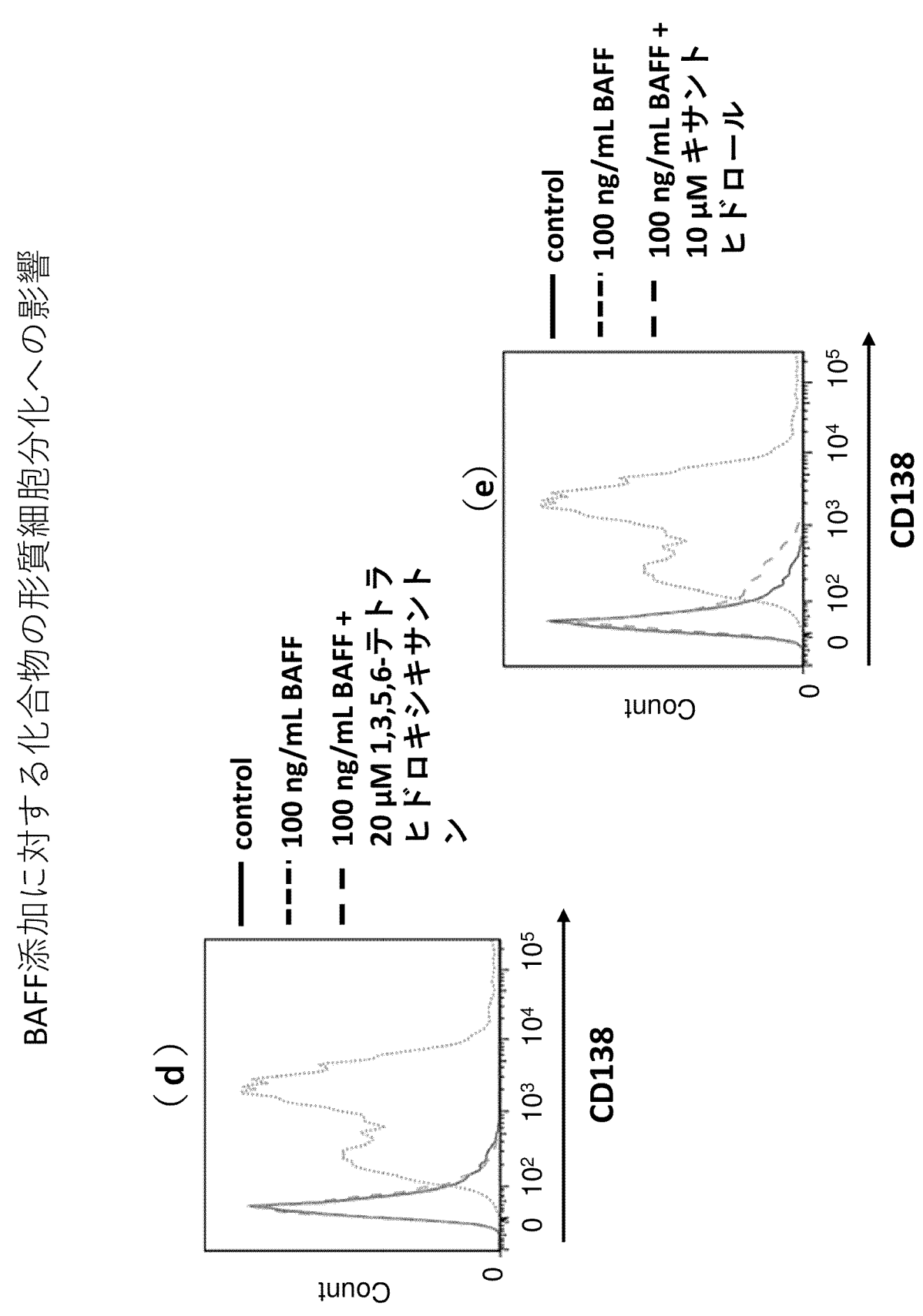
化合物添加でのプレB細胞から成熟B細胞への分化抑制効果



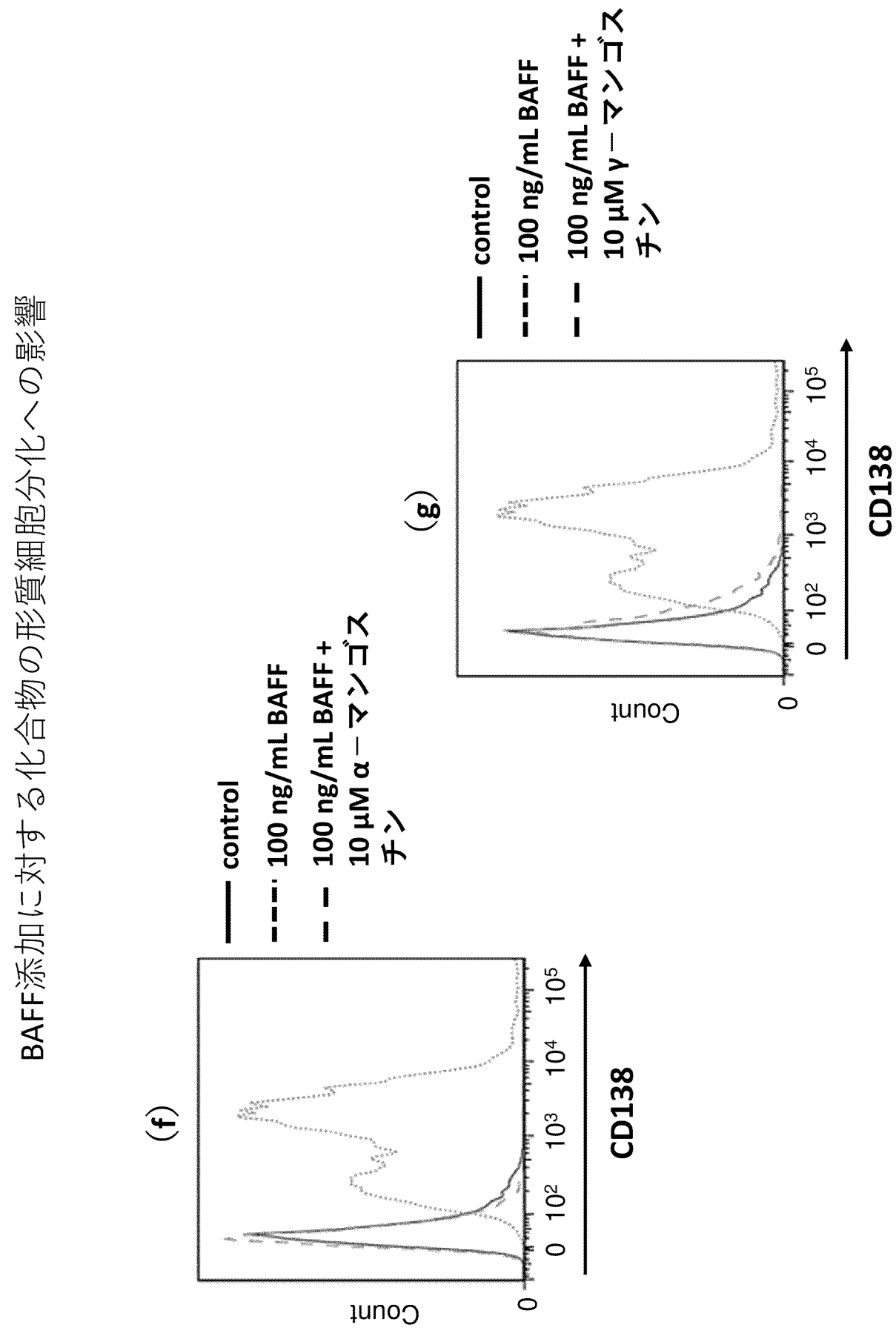
[図38]


BAFF添加に対する化合物の形質細胞分化への影響
(a)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 100 μM マンギフェリン
(b)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 10 μM マンギフェリン8a
(c)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 10 μM ノラチリオール
Count
CD138
0
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵

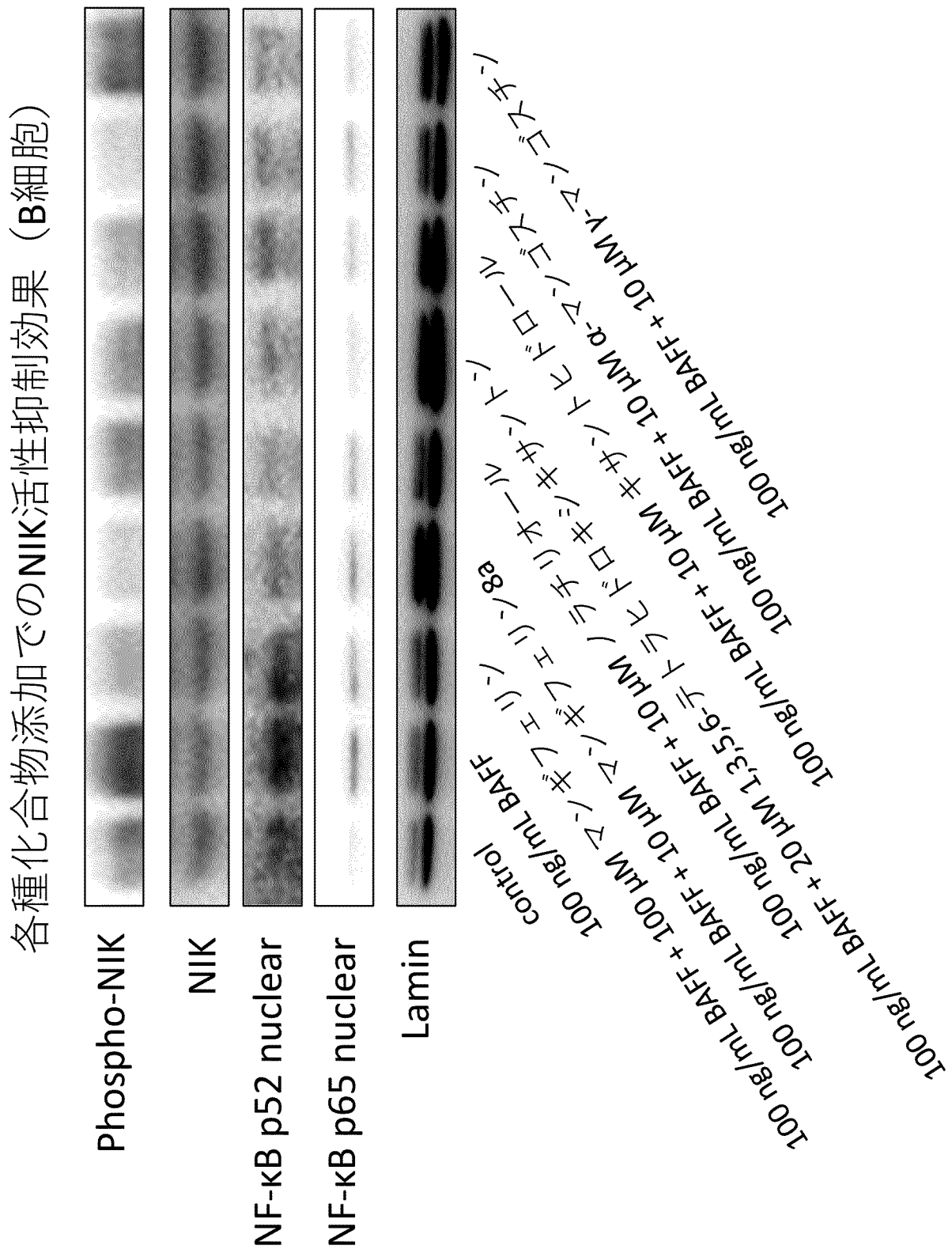
[図39]


BAFF添加に対する化合物の形質細胞分化への影響
(d)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF +
20 μM 1,3,5,6-テトラヒドロキシキサントン
Count
0
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵
CD138
(e)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF +
10 μM キサントヒドロール
Count
0
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵
CD138

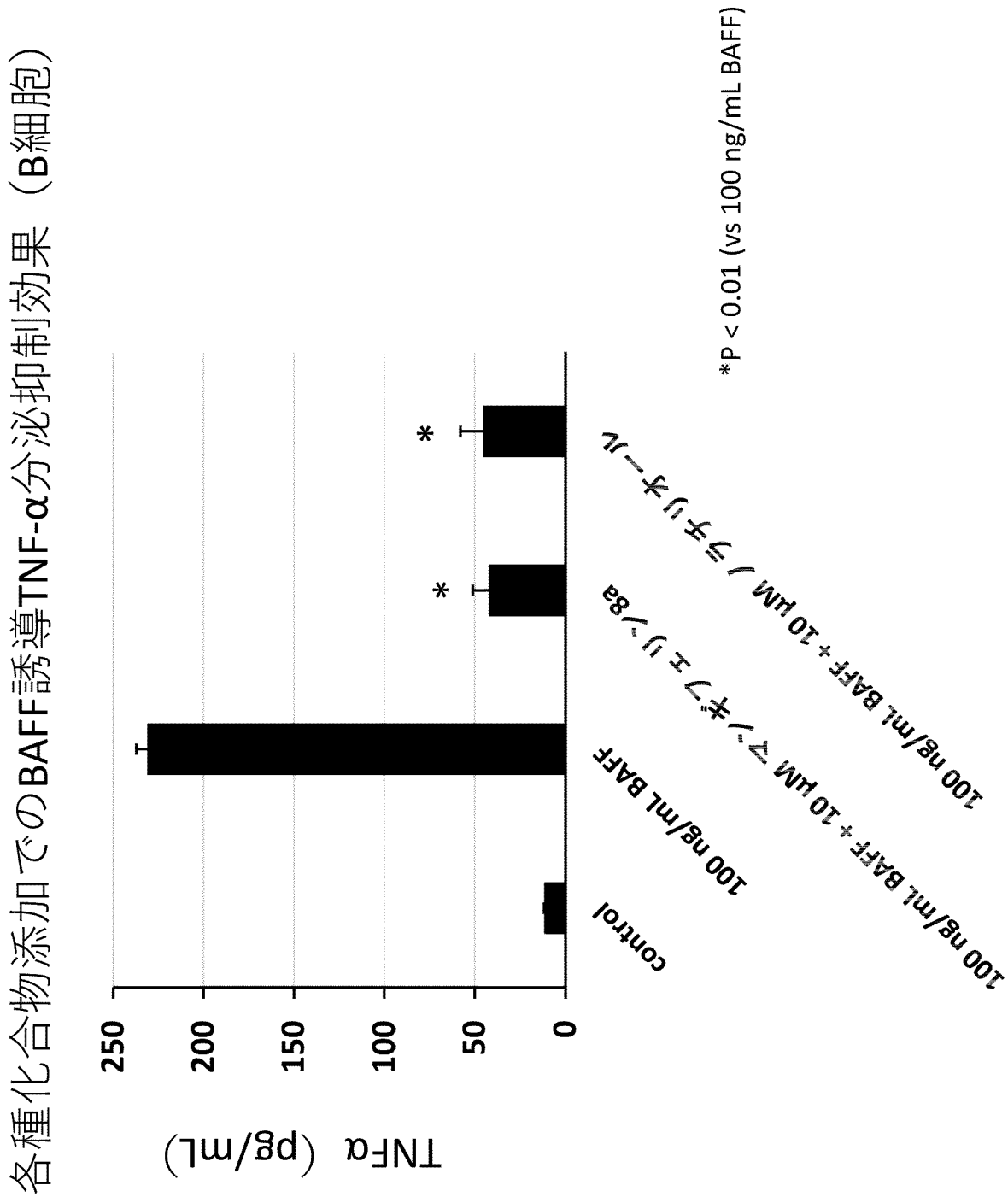
[図40]


BAFF添加に対する化合物の形質細胞分化への影響
(f)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF +
10 μM α－マンゴスチン
Count
0
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵
CD138
(g)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF +
10 μM γ－マンゴスチン
Count
0
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵
CD138

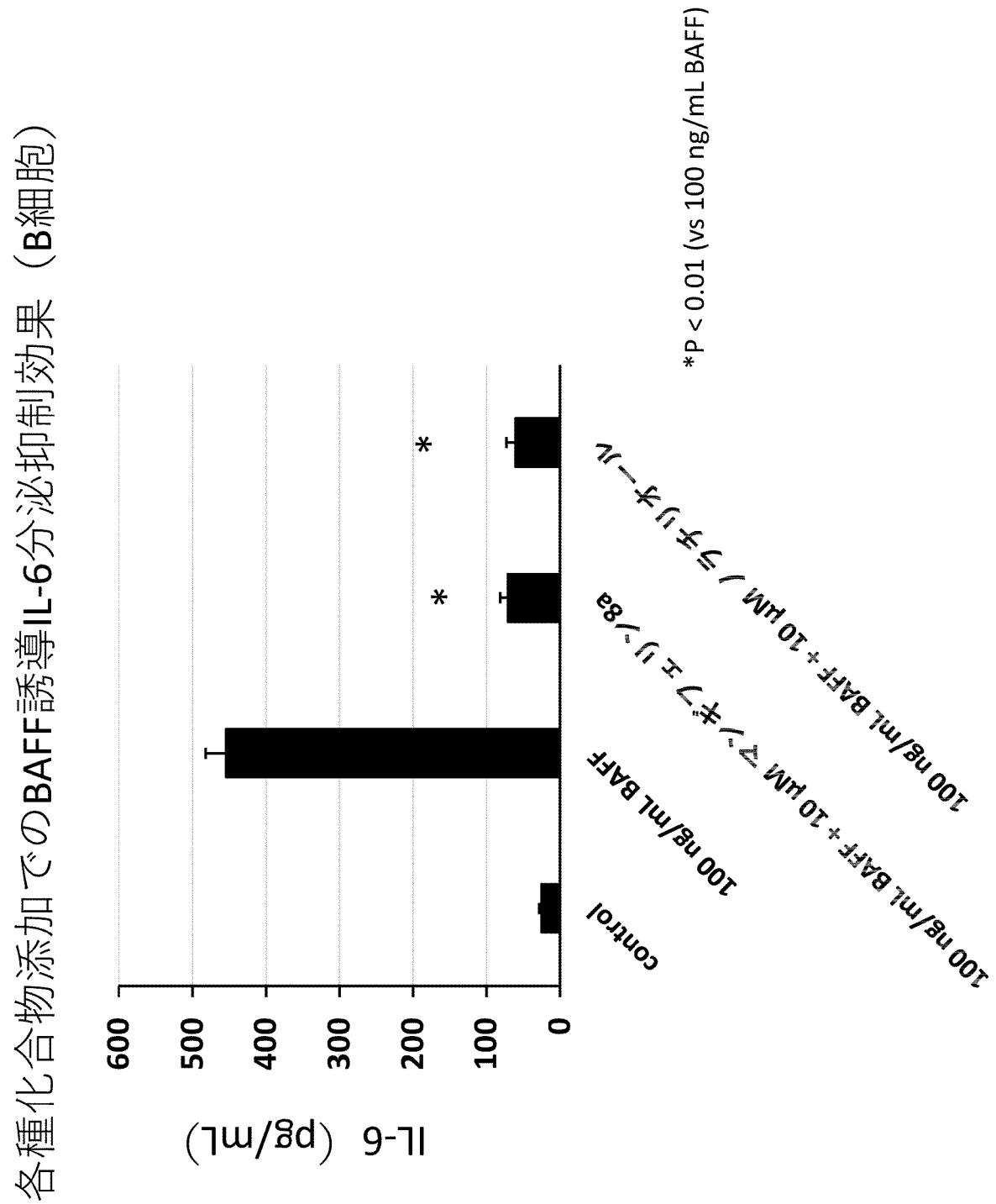
[図41]


各種化合物添加でのNIK活性抑制効果（B細胞）
Phospho-NIK
NIK
NF-κB p52 nuclear
NF-κB p65 nuclear
Lamin
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 100 μM ベンゼンスルホンアミド
100 ng/mL BAFF + 10 μM ベンゼンスルホンアミド
100 ng/mL BAFF + 20 μM 1,3,5,6-テトラヒドロキシキサントン
100 ng/mL BAFF + 10 μM キナゾリンスルホンアミド
100 ng/mL BAFF + 10 μM α-ナフトフラボン
100 ng/mL BAFF + 10 μM ベンゾチアゾール

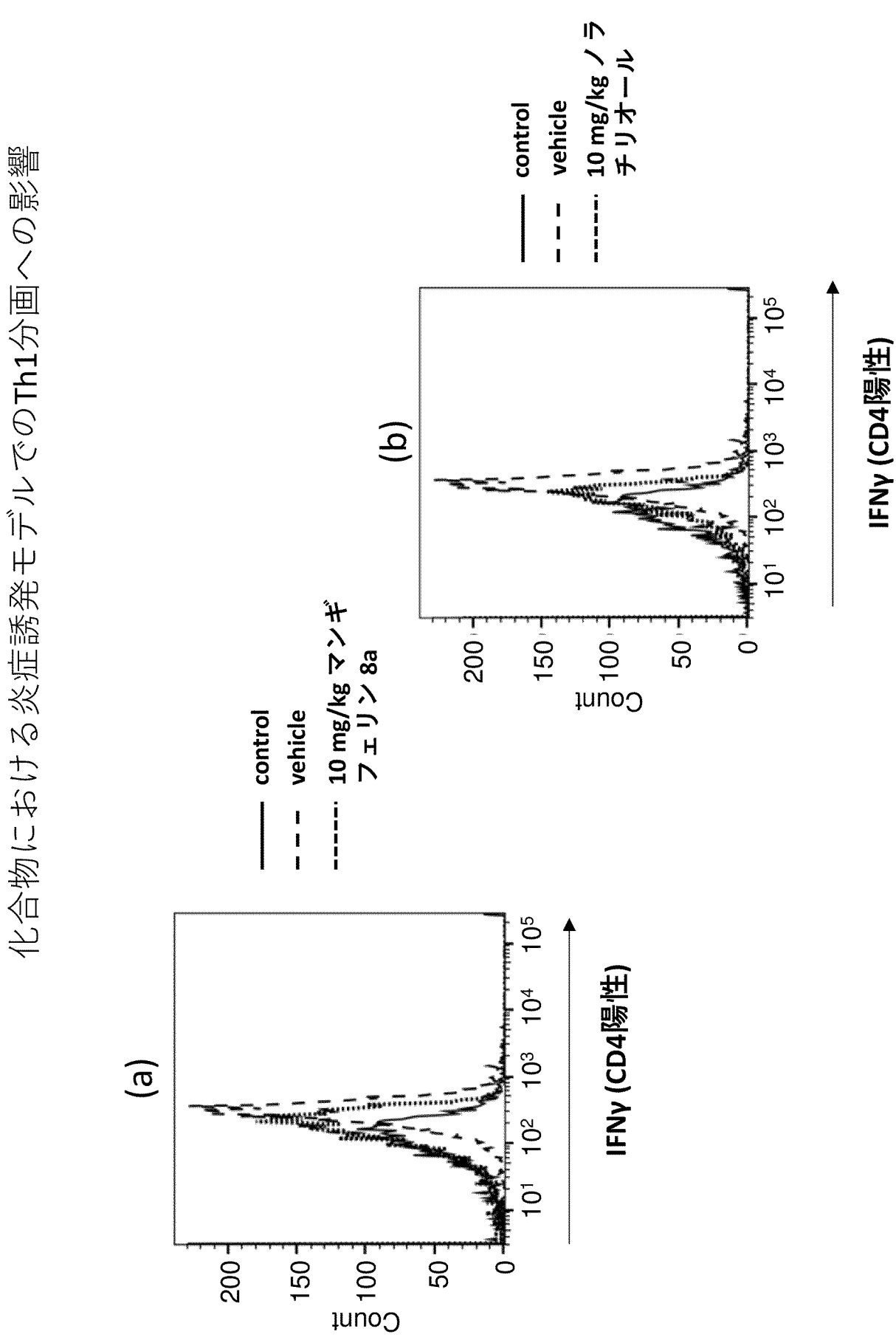
[図42]


各種化合物添加でのBAFF誘導TNF-α分泌抑制効果（B細胞）
TNFα (pg/mL)
250
200
150
100
50
0
*
*
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 10 μM ベリムマブ
100 ng/mL BAFF + 10 μM ブリスチャー
*P < 0.01 (vs 100 ng/mL BAFF)

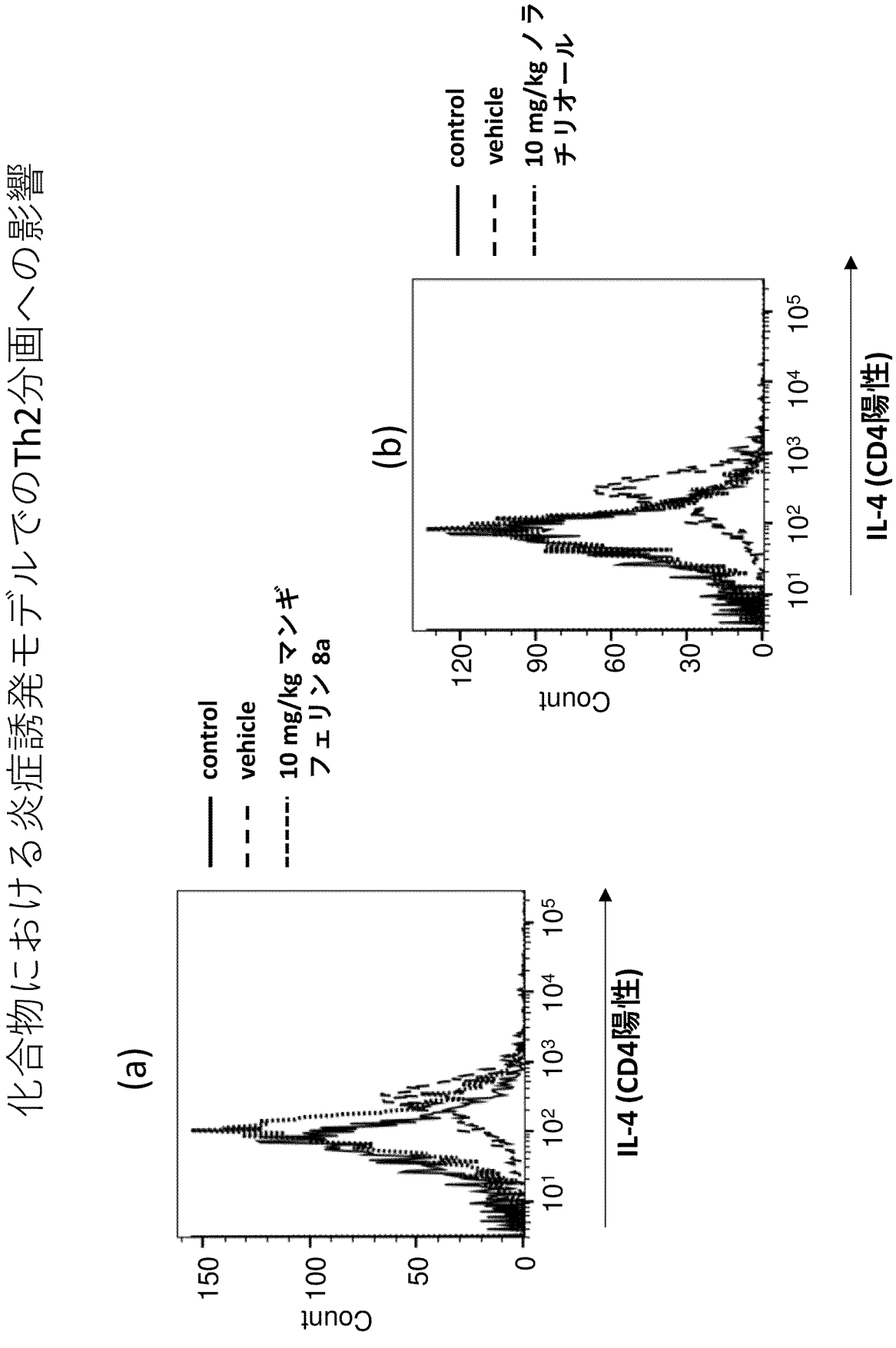
[図43]


各種化合物添加でのBAFF誘導IL-6分泌抑制効果（B細胞）
IL-6 (pg/mL)
600
500
400
300
200
100
0
*
*
*P < 0.01 (vs 100 ng/mL BAFF)
control
100 ng/mL BAFF
100 ng/mL BAFF + 10 μM ベリチニブ/8a
100 ng/mL BAFF + 10 μM ソラチドリブ

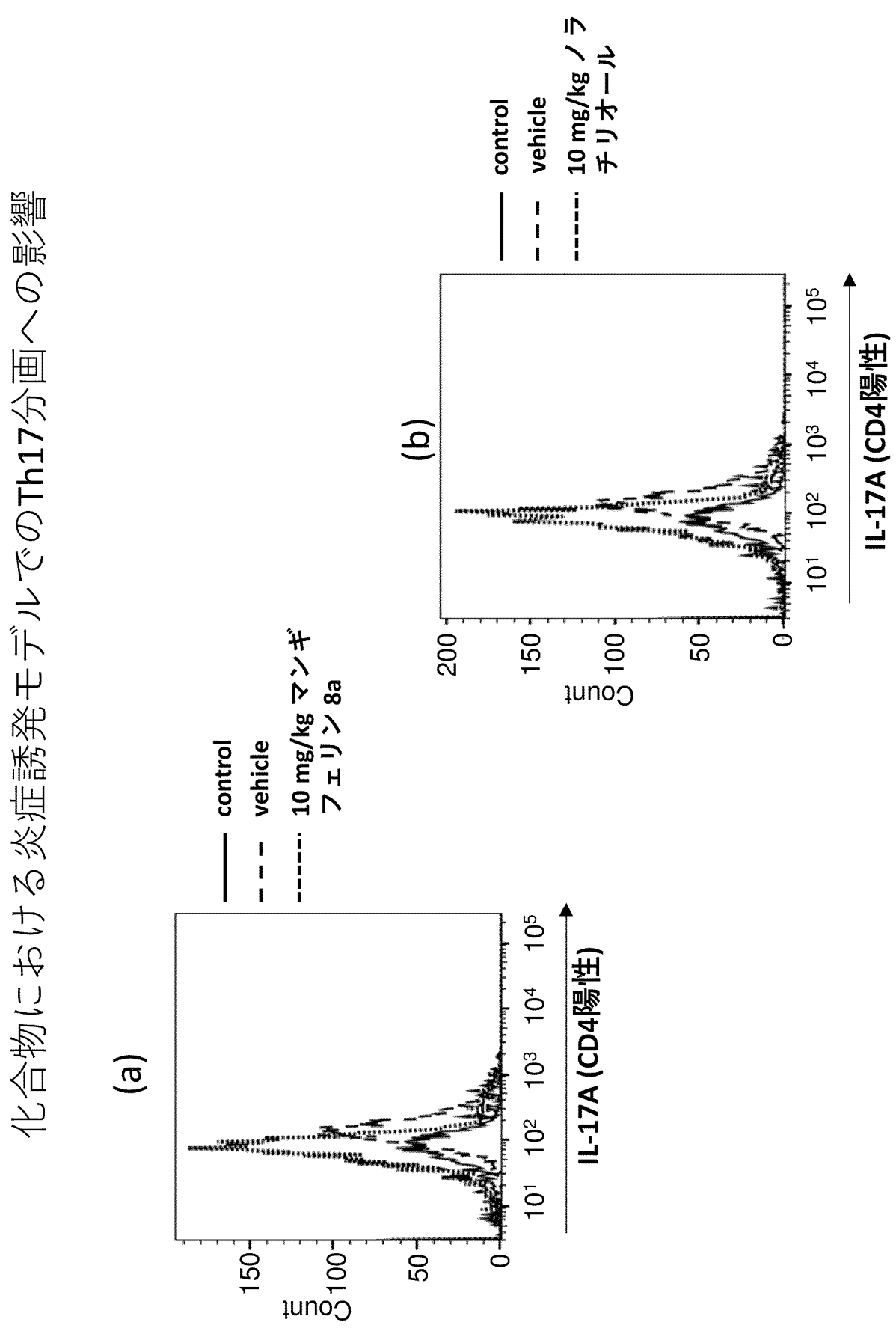
[図44]


化合物における炎症誘発モデルでのTh1分画への影響
(a)
(b)
Count
IFNγ (CD4陽性)
control
vehicle
10 mg/kg マンギフェリン 8a
10 mg/kg ノラチリオール

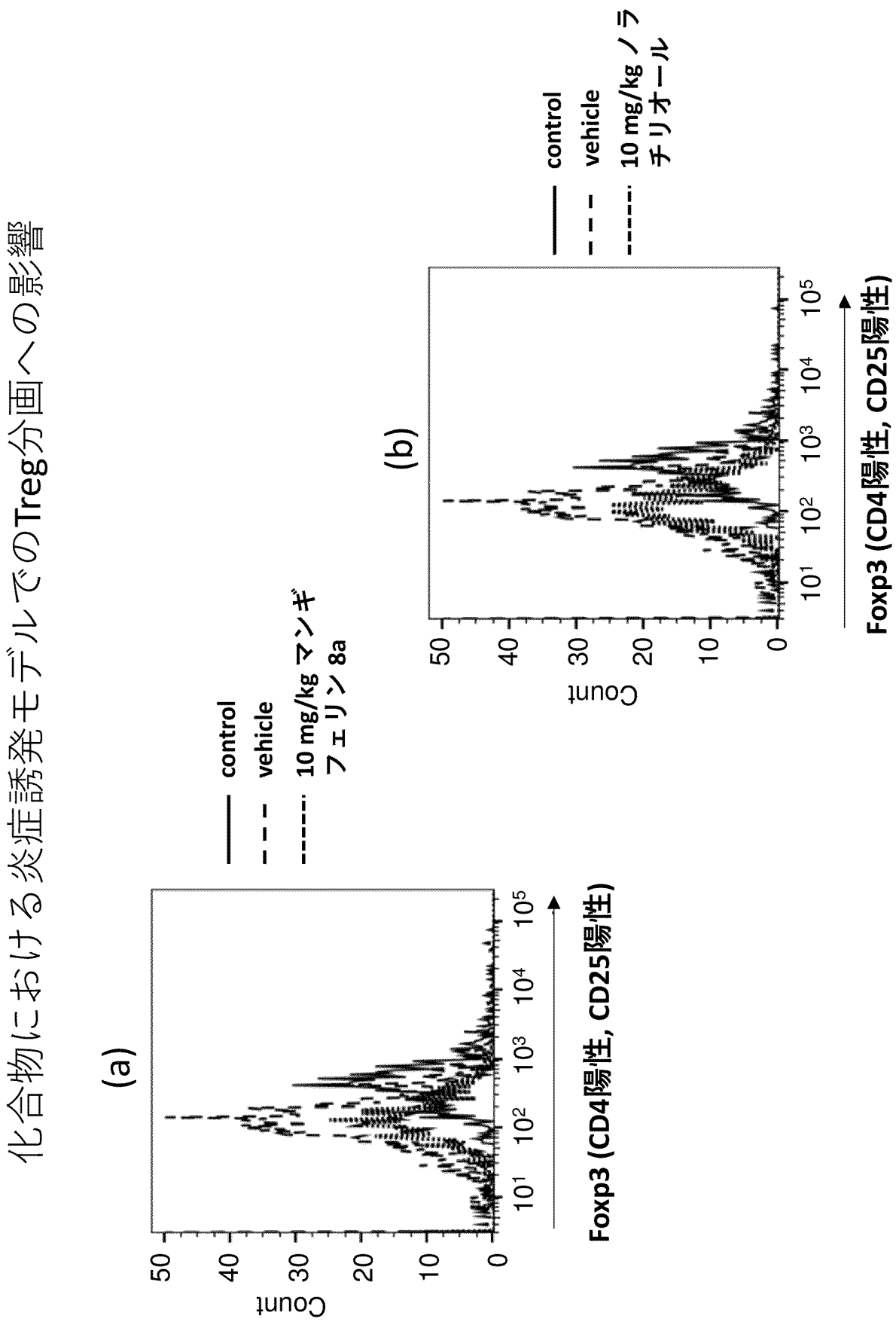
[図45]


化合物における炎症誘発モデルでのTh2分画への影響
(a)
(b)
control
vehicle
10 mg/kg マンギフェリン 8a
10 mg/kg ノラチリオール
Count
IL-4 (CD4陽性)
0
30
60
90
120
50
100
150
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5

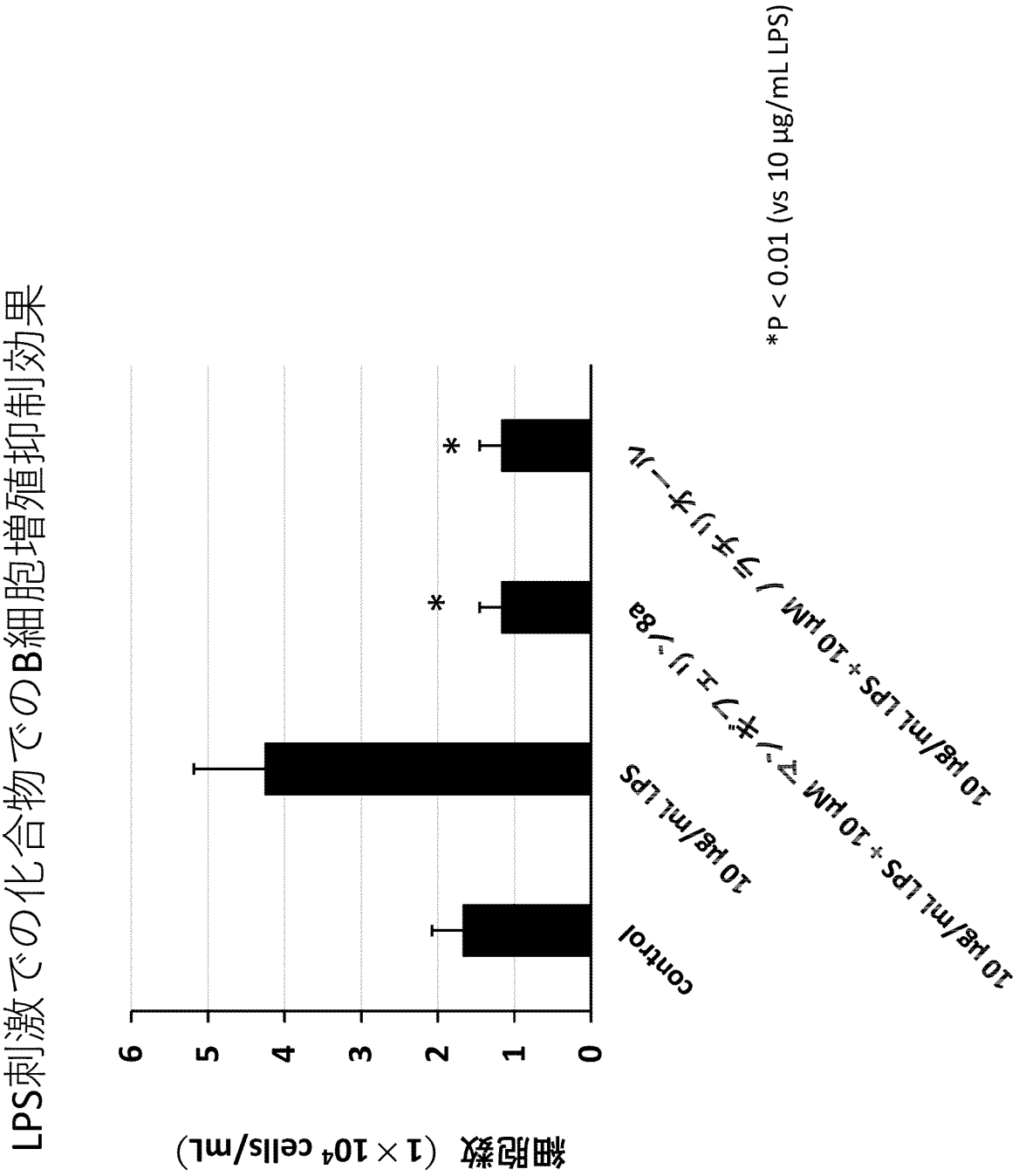
[図46]


化合物における炎症誘発モデルでのTh17分画への影響
(a)
control
vehicle
10 mg/kg マンギフェリン 8a
Count
IL-17A (CD4陽性)
(b)
control
vehicle
10 mg/kg ノラチリオール
Count
IL-17A (CD4陽性)

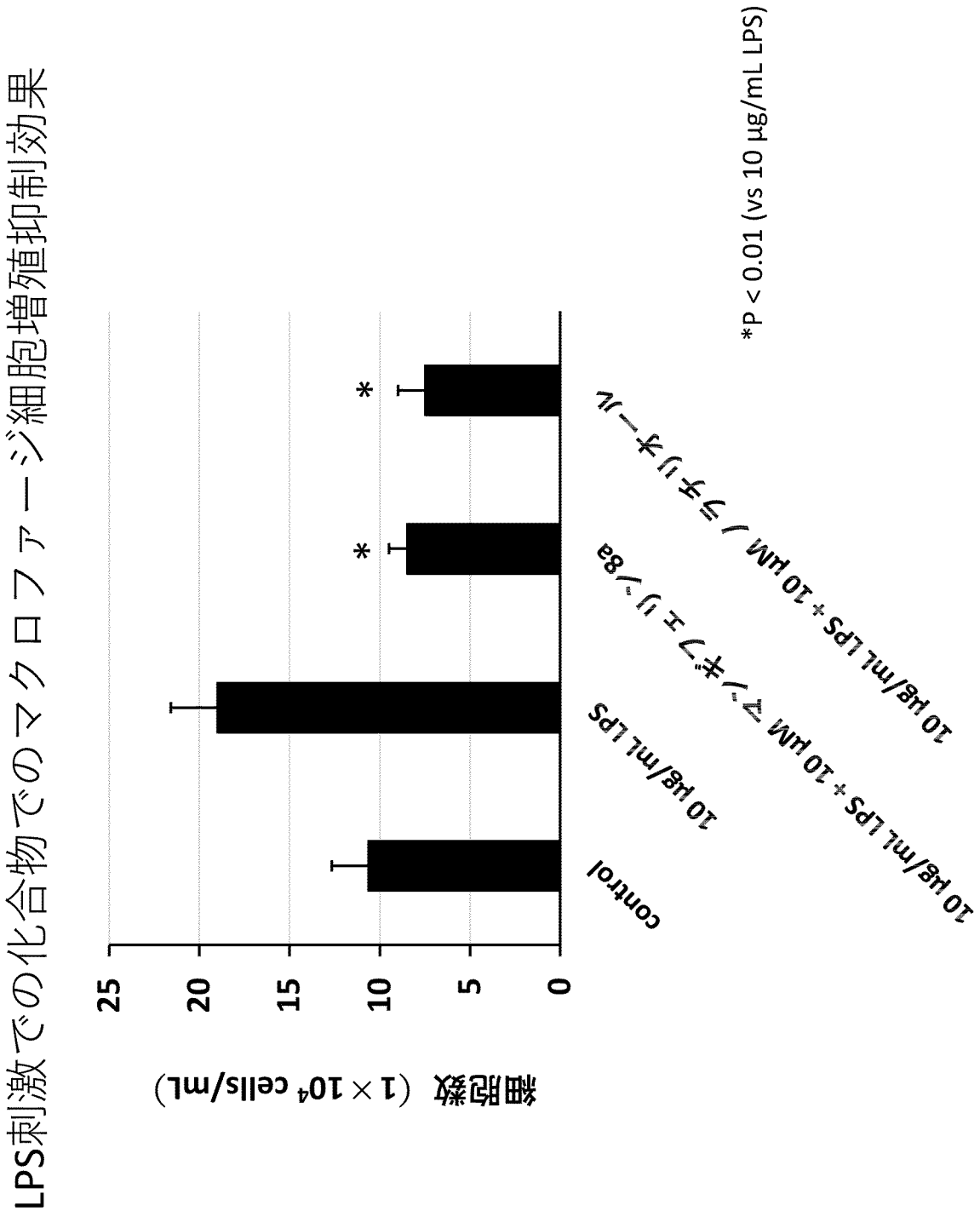
[図47]


化合物における炎症誘発モデルでのTreg分画への影響
(a)
(b)
Count
Foxp3 (CD4陽性, CD25陽性)
control
vehicle
10 mg/kg マンギフェリン 8a
10 mg/kg ノラチリオール

[図48]

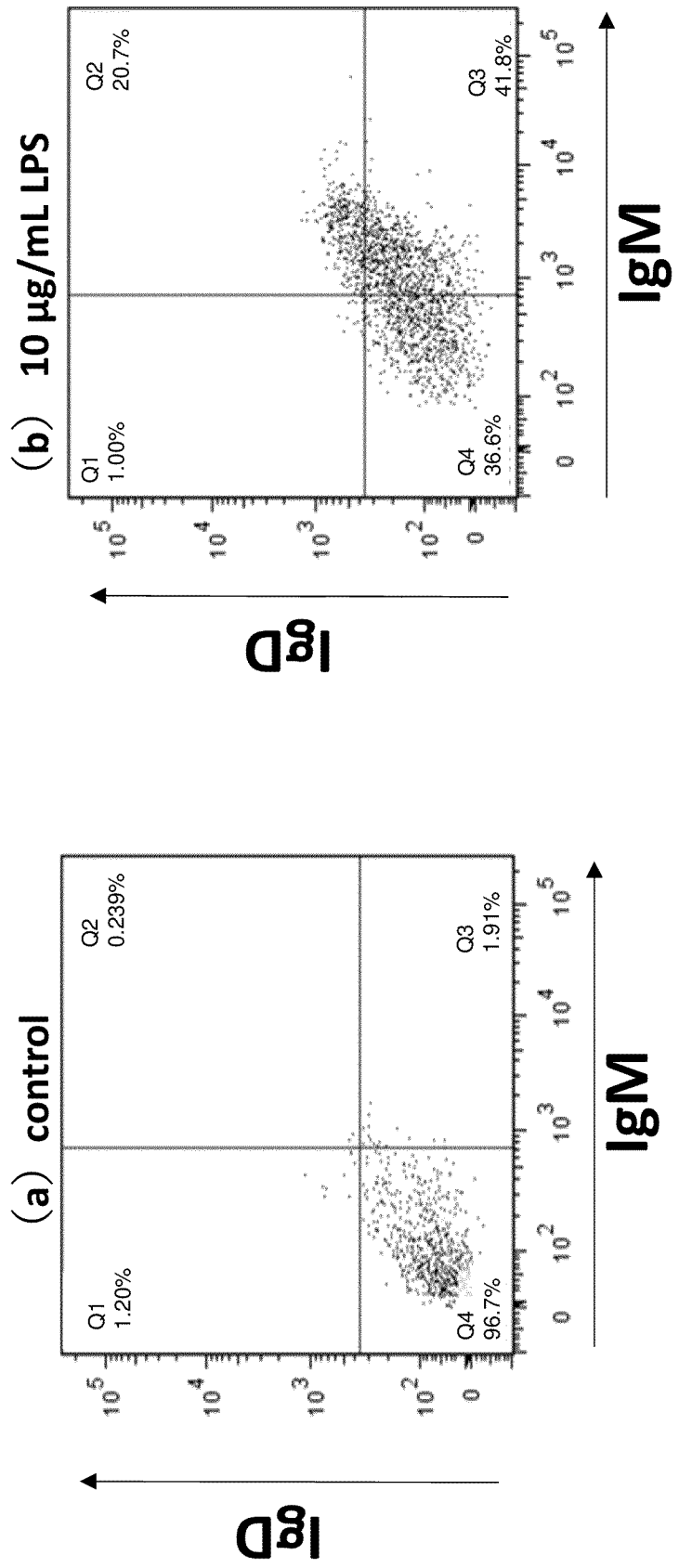

LPS刺激での化合物でのB細胞増殖抑制効果
細胞数 (1 × 10⁴ cells/mL)
0
1
2
3
4
5
6
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ブリモニジン
10 μg/mL LPS + 10 μM ソラフェニブ
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)

[図49]


LPS刺激での化合物でのマクロファージ細胞増殖抑制効果
細胞数 (1 × 10⁴ cells/mL)
25
20
15
10
5
0
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ブチリルキノール
10 μg/mL LPS + 10 μM ブチリルキナ
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)

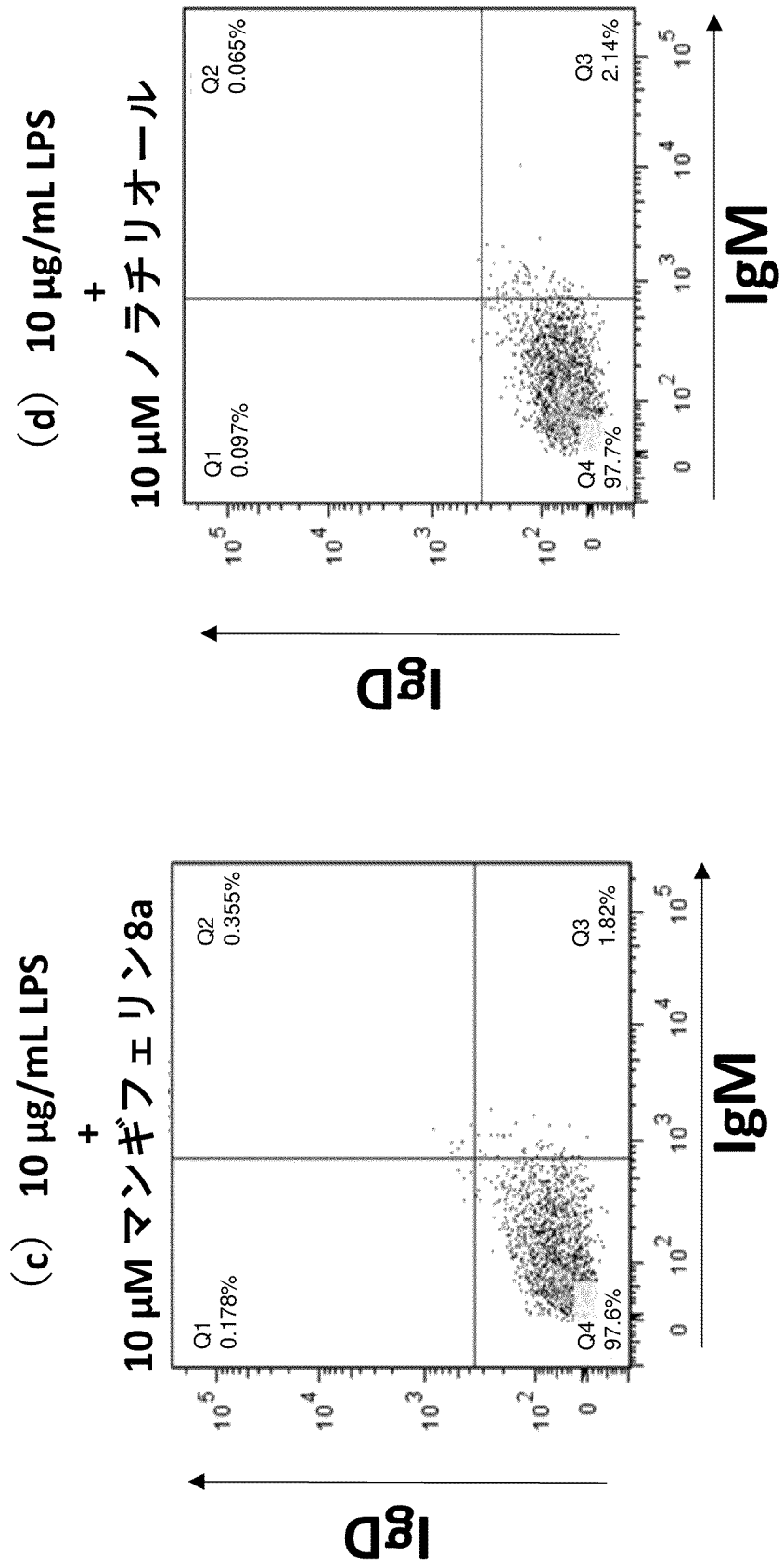
[図50]

化合物添加でのプレB細胞から成熟B細胞への分化抑制効果

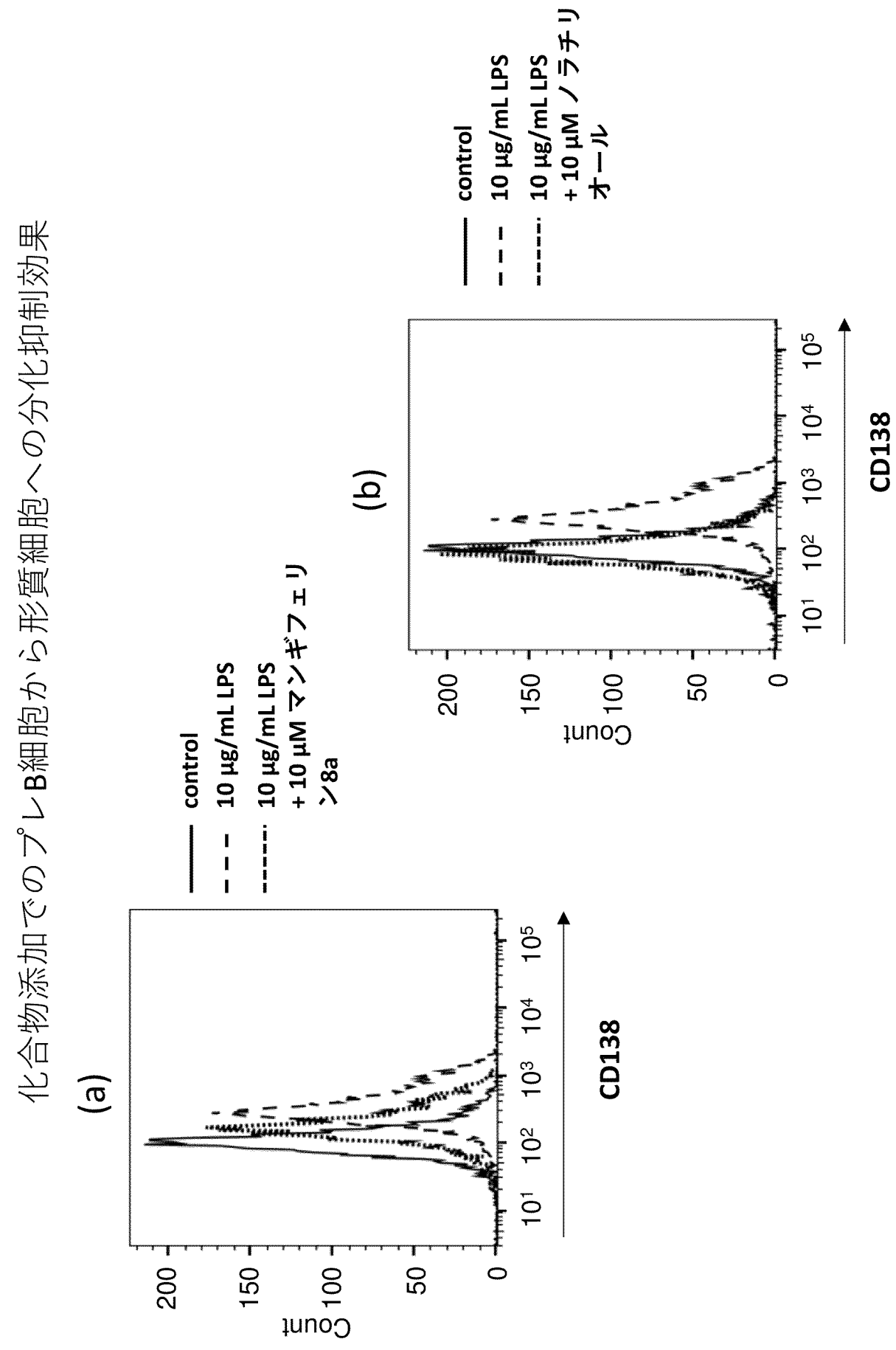


[図51]

化合物添加でのプレB細胞から成熟B細胞への分化抑制効果

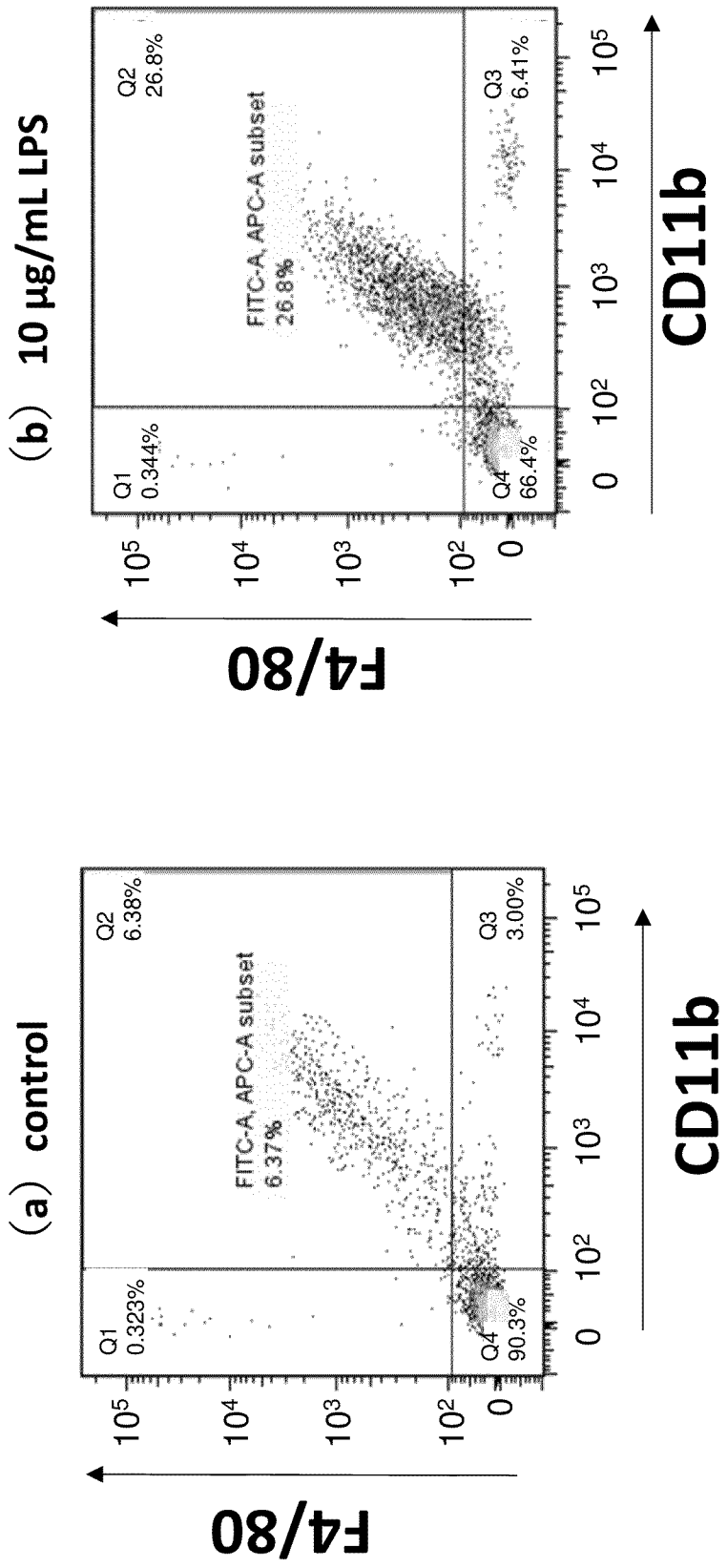


[図52]

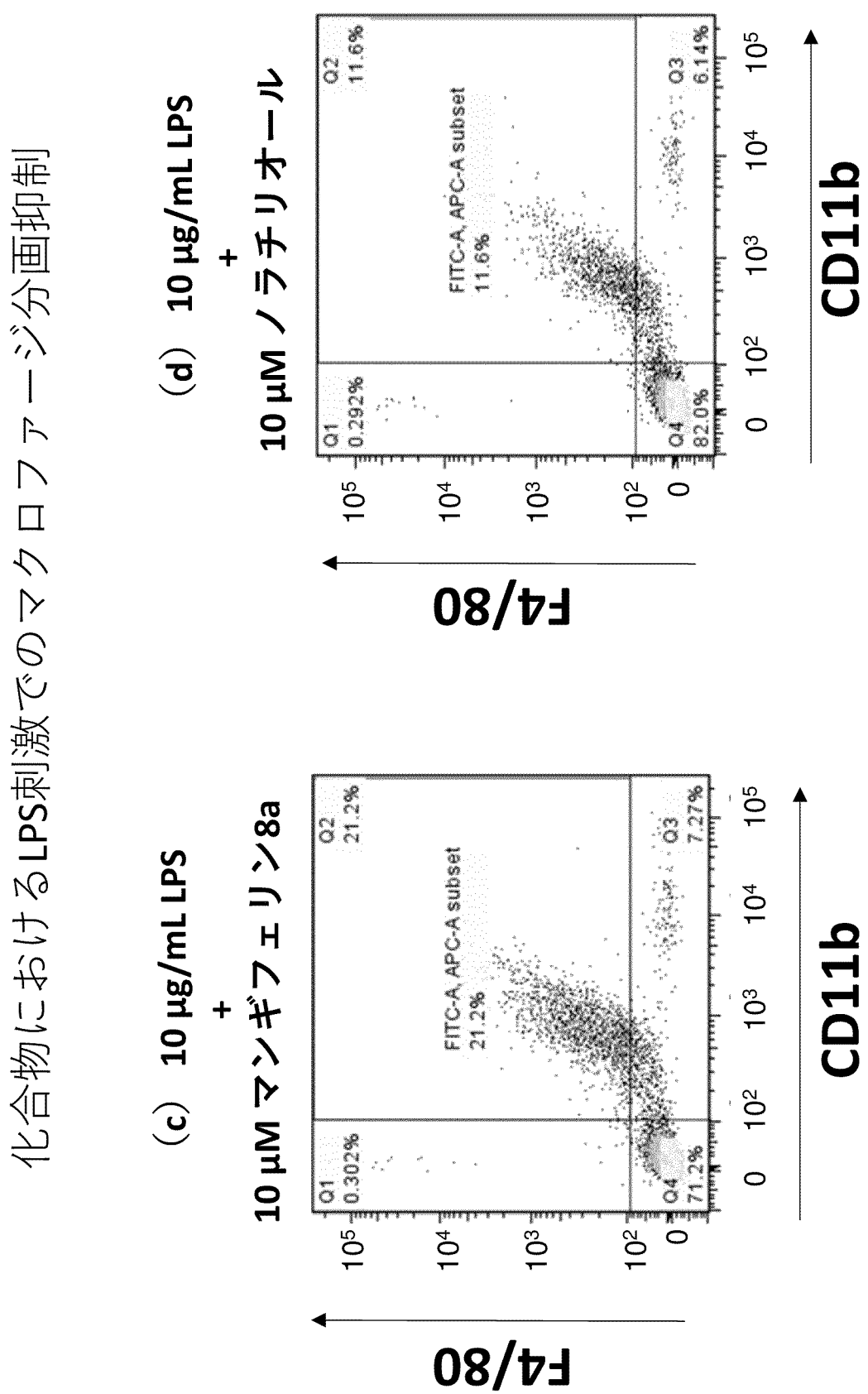

化合物添加でのプレB細胞から形質細胞への分化抑制効果
(a)
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS
+10 μM マンギフェリン8a
Count
200
150
100
50
0
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
CD138
(b)
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS
+10 μM ノラチリオール
Count
200
150
100
50
0
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
CD138

[図53]

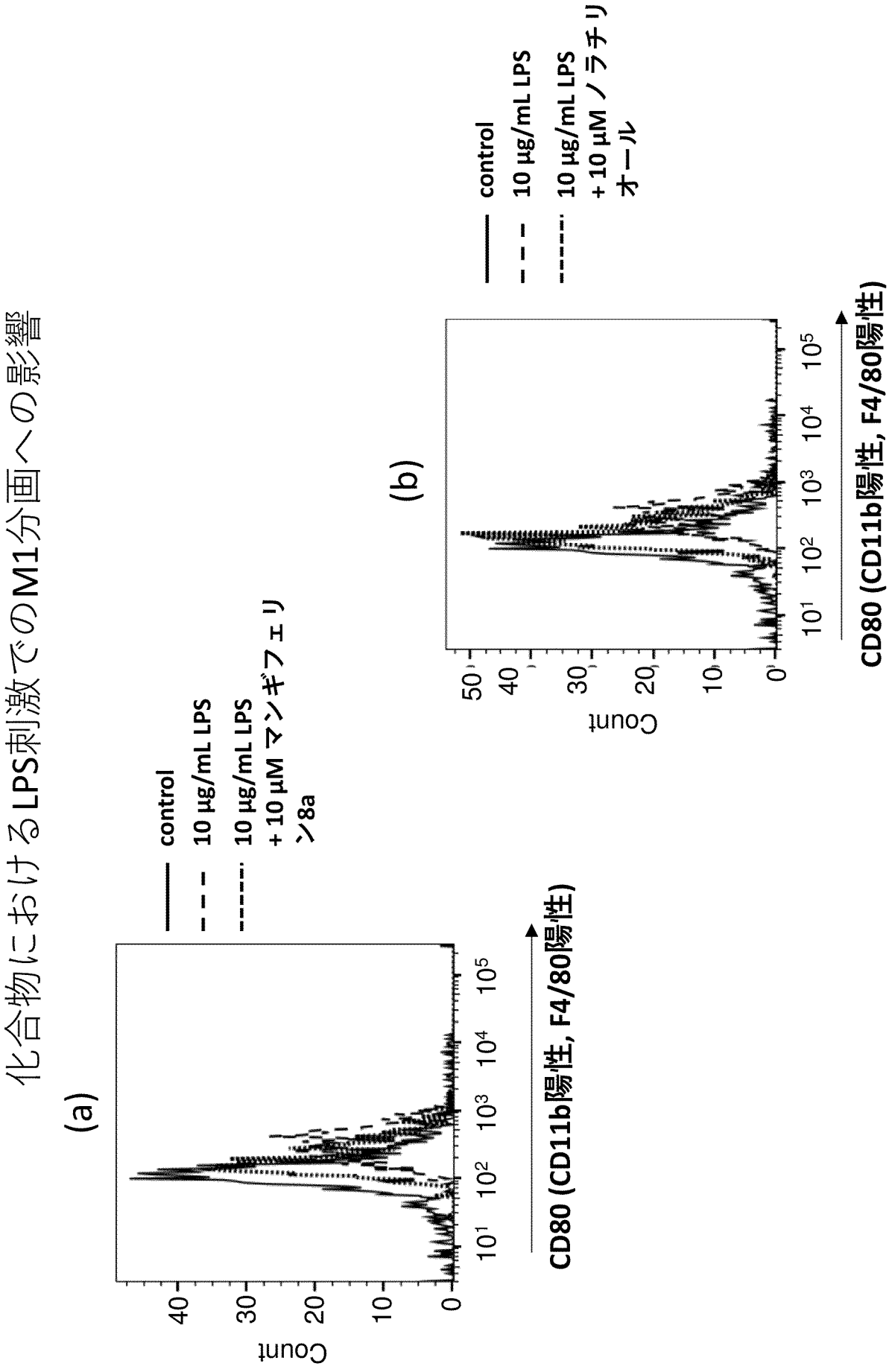
化合物におけるLPS刺激でのマクロファージ分画抑制



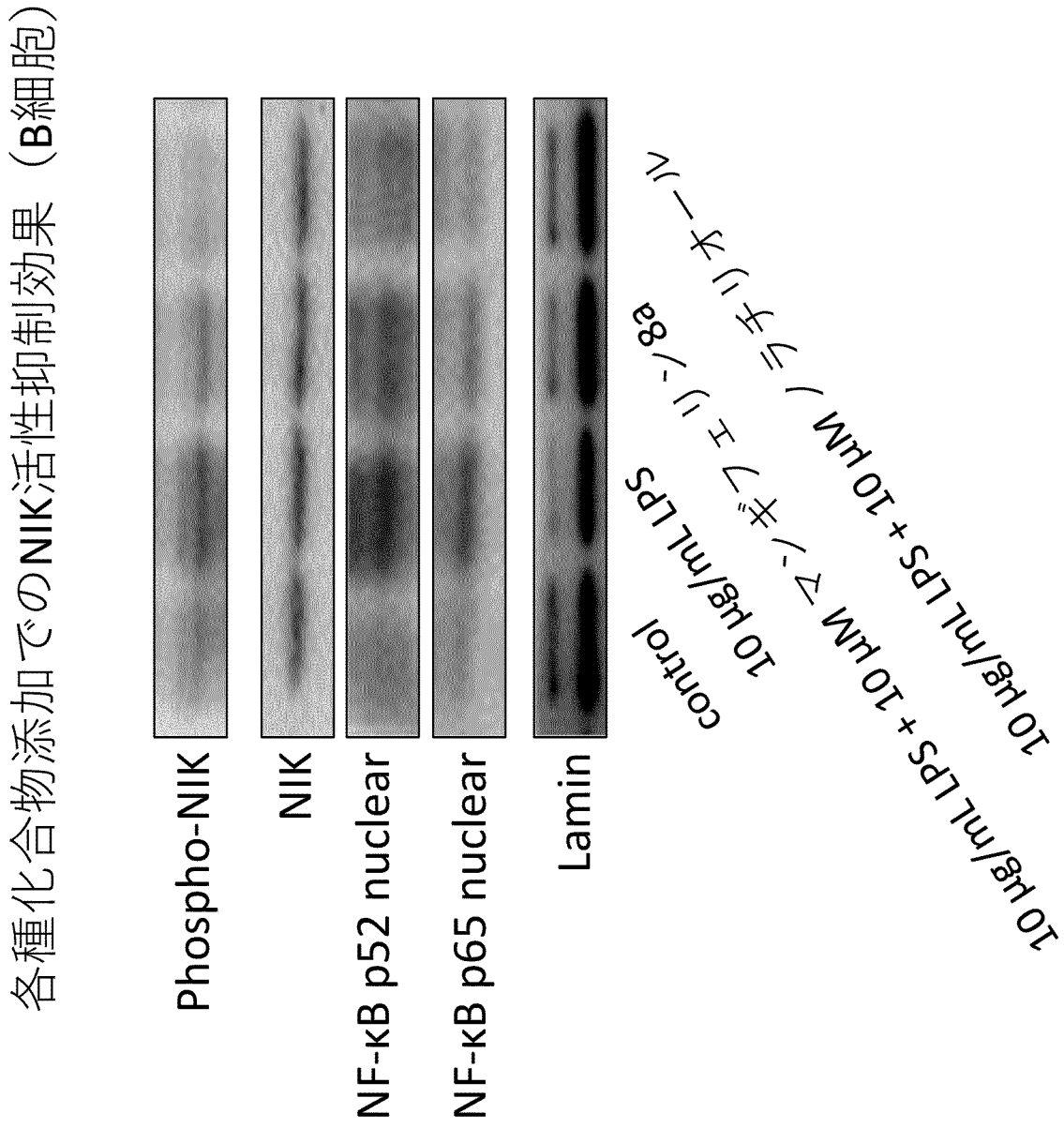
[図54]


化合物におけるLPS刺激でのマクロファージ分画抑制
(c) 10 μg/mL LPS
+
10 μM マンギフェリン8a
(d) 10 μg/mL LPS
+
10 μM ノラチリオール
F4/80
CD11b
FITC-A, APC-A subset
Q1 0.302%
Q2 21.2%
Q3 7.27%
Q4 71.2%
FITC-A, APC-A subset
Q1 0.292%
Q2 11.6%
Q3 6.14%
Q4 82.0%

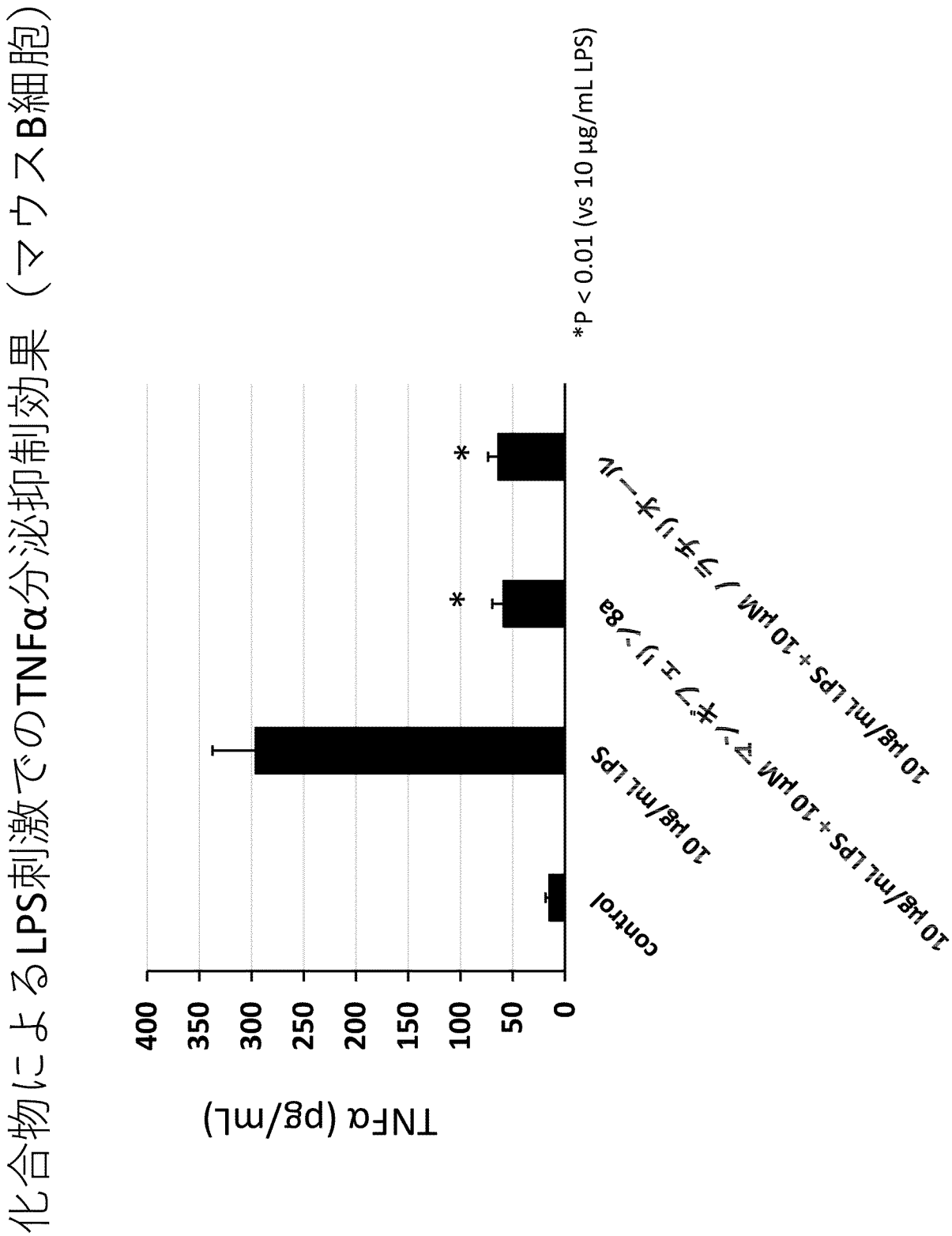
[図55]


化合物におけるLPS刺激でのM1分画への影響
(a)
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS
+ 10 μM マンギフェリン8a
Count
CD80 (CD11b陽性, F4/80陽性)
(b)
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS
+ 10 μM ノラチリオール
Count
CD80 (CD11b陽性, F4/80陽性)

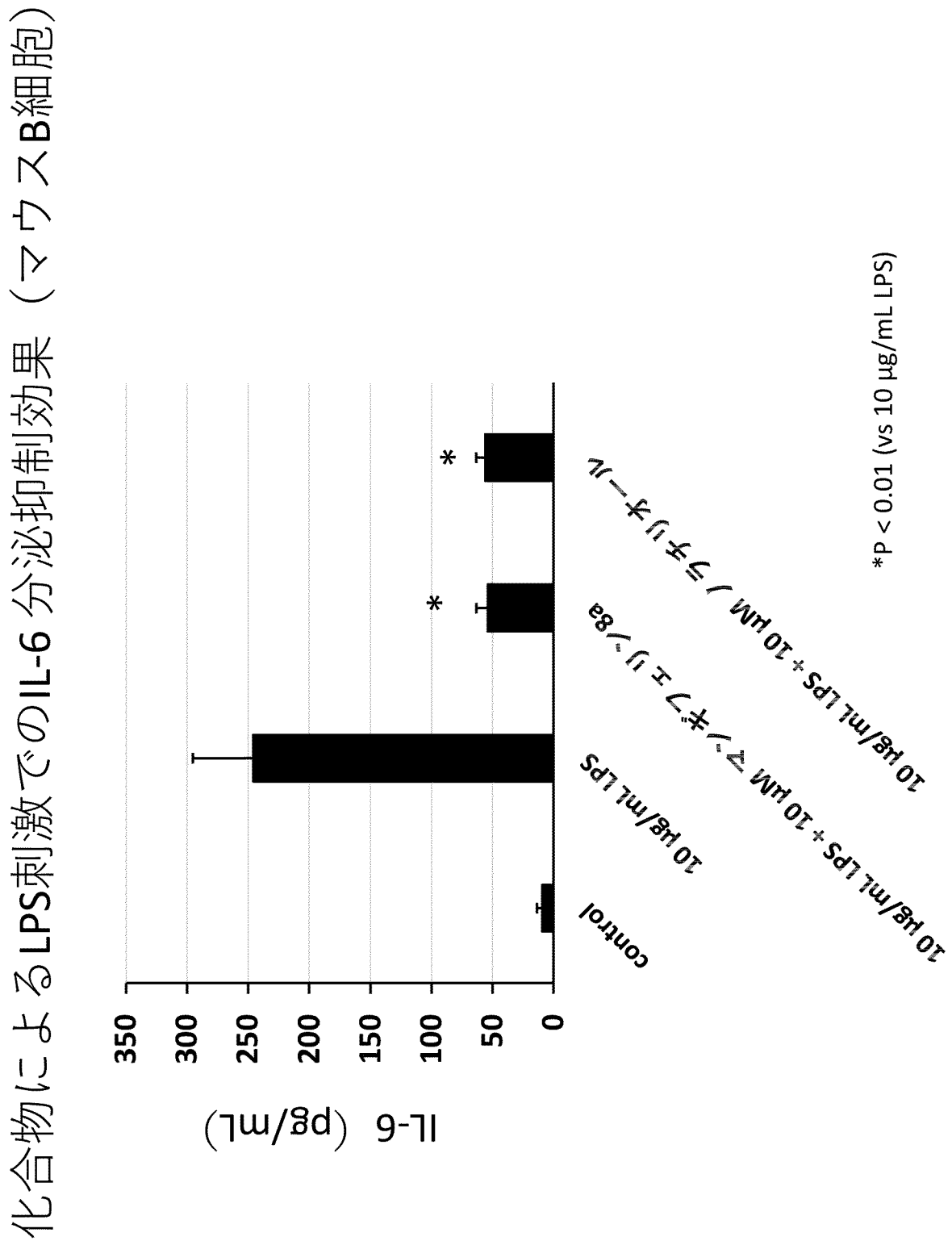
[図56]


各種化合物添加でのNIK活性抑制効果（B細胞）
Phospho-NIK
NIK
NF-κB p52 nuclear
NF-κB p65 nuclear
Lamin
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ベンゼンスルホンアミド
10 μg/mL LPS + 10 μM ベンゼンスルホンアミド

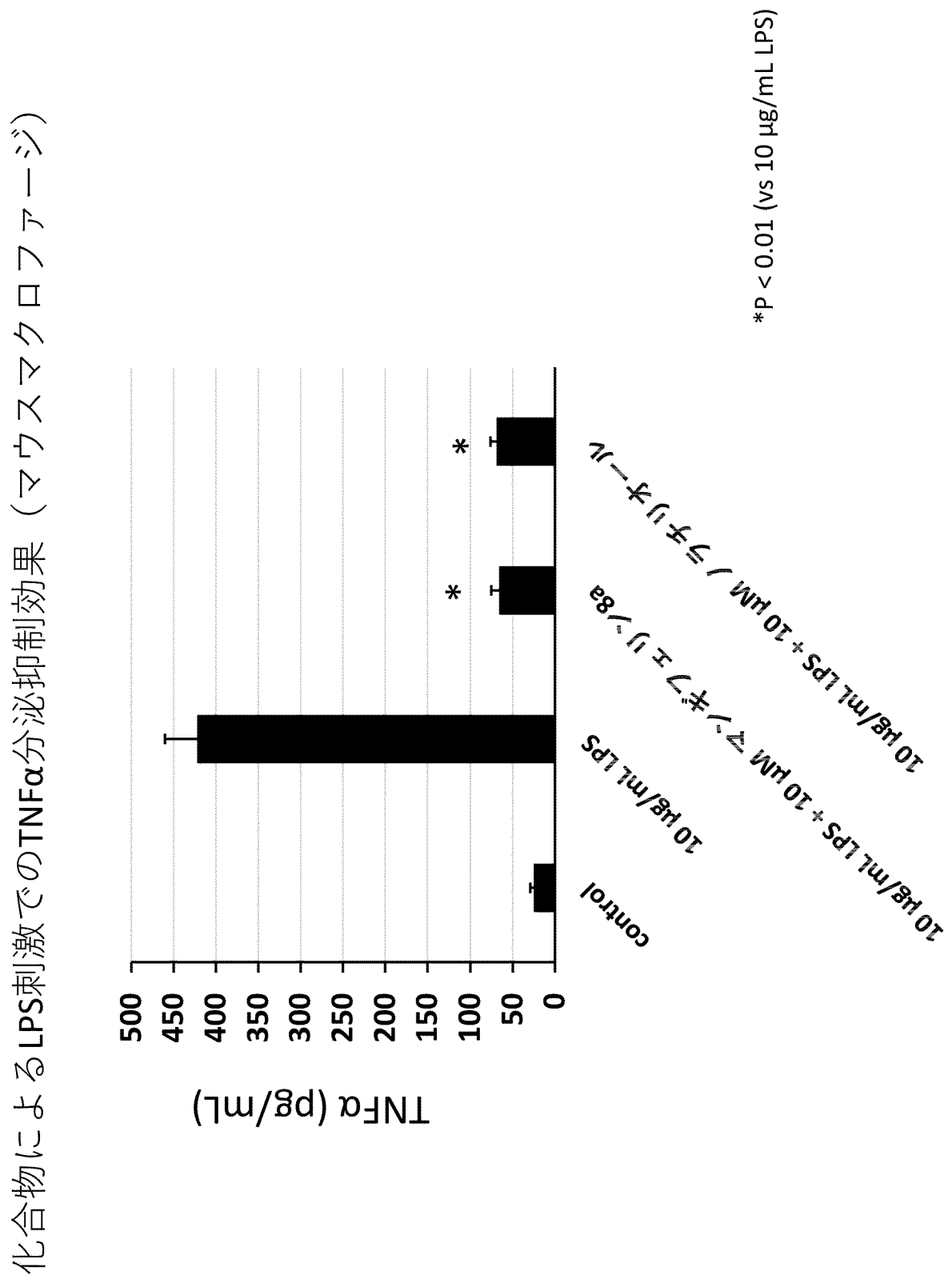
[図57]


化合物によるLPS刺激でのTNFα分泌抑制効果（マウスB細胞）
TNFα (pg/mL)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ヴィオフェリン
10 μg/mL LPS + 10 μM ラチドリオール

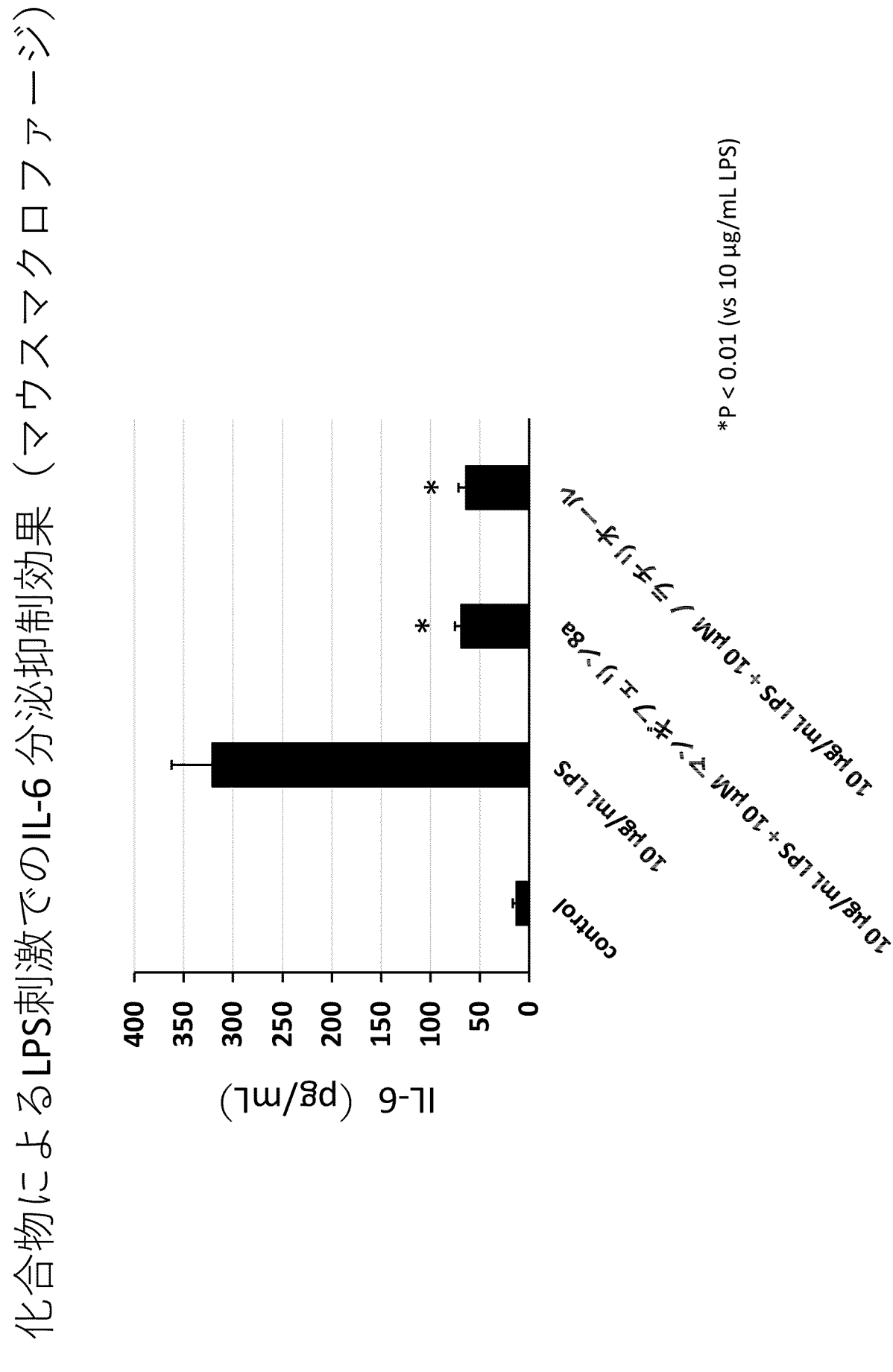
[図58]


化合物によるLPS刺激でのIL-6分泌抑制効果（マウスB細胞）
IL-6 (pg/mL)
350
300
250
200
150
100
50
0
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ゲニステイン/8a
10 μg/mL LPS + 10 μM ノラトリチン
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)

[図59]


化合物によるLPS刺激でのTNFα分泌抑制効果（マウスマクロファージ）
TNFα (pg/mL)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM ヴィオフェリン-8a
10 μg/mL LPS + 10 μM ノラチリオール
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)

[図60]


化合物によるLPS刺激でのIL-6分泌抑制効果（マウスマクロファージ）
IL-6 (pg/mL)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
control
10 μg/mL LPS
10 μg/mL LPS + 10 μM マノアギフェリン8a
10 μg/mL LPS + 10 μM ノラチリオキール
*
*
*P < 0.01 (vs 10 μg/mL LPS)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/028116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/352(2006.01)i; ***A23L 33/10***(2016.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***A61P 11/02***(2006.01)i; ***A61P 11/06***(2006.01)i; ***A61P 17/00***(2006.01)i; ***A61P 17/04***(2006.01)i; ***A61P 37/08***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i

FI: A61K31/352; A23L33/10; A61P11/00; A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P37/08; A61P43/00 105; A61P43/00 111

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/352; A23L33/10; A61P11/00; A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P37/08; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YUN, C. et al. Mangiferin suppresses allergic asthma symptoms by decreased Th9 and Th17 responses and increased Treg response. Molecular Immunology. 2019, vol. 114, pp. 233-242 abstract	1-4, 16-19
Y	PIAO, C. H. et al. Mangiferin Alleviates Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis via Nrf2/HO-1/NF-κB Signaling Pathways. International Journal of Molecular Sciences. 2020, vol. 21, article 3415 abstract	1-4, 16-19
Y	周東智, 有機医薬分子論, 25 August 2012, pp. 169-171, (SHUTO, Satoshi.), non-official translation (Organic Medicine Molecule Theory.) particularly, 4) Prodrugs	1-4, 16-19
Y	製剤学・物理薬剤学, 2012, pp. 259-266, non-official translation (Pharmaceutical Science/Physical Pharmacy.) particularly, 13.4 Prodrugs	1-4, 16-19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2023	**24 October 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-72357 A (LOTTE CO., LTD.) 17 March 1998 (1998-03-17) claims 3-4, paragraph [0011]	1-4, 16-19
A	JP 2017-31146 A (KINKI UNIV.) 09 February 2017 (2017-02-09) claims 1-3	1-4, 16-19
A	WO 2020/130102 A1 (KINKI UNIV.) 25 June 2020 (2020-06-25) claim 5, paragraphs [0056]-[0058], [0130]	1-4, 16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/028116

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document 1: YUN, C. et al. Molecular Immunology. 2019, vol. 114, pp. 233-242
Document 2: PIAO, C. H. et al. International Journal of Molecular Sciences. 2020, vol. 21, article 3415
Document 5: JP 10-72357 A (LOTTE CO., LTD.) 17 March 1998 (1998-03-17)
Document 6: JP 2017-31146 A (UNIV. KINKI) 09 February 2017 (2017-02-09)
Document 7: WO 2020/130102 A1 (UNIV. KINKI) 25 June 2020 (2020-06-25)

Claim 1 is considered to set forth the inventions of pharmaceutical compositions for improving an allergic disease, respectively comprising each of seven compounds as an active ingredient. The common technical feature of a "pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising a compound having a xanthone back bone as an active ingredient" is well known as described in document 1 (abstract), document 2 (abstract) and document 5 (claim 3), and thus is not a special technical feature.

Claim 5 is considered to set forth the inventions of NIK inhibitors respectively comprising each of seven compounds. The common technical feature of a "NIK inhibitor comprising a compound having a xanthone back bone as an active ingredient" is well known as disclosed in document 6 (claim 1) and document 7 (paragraphs [0056]-[0058] and [0130]), and thus is not a special technical feature.

Claim 14 is considered to set forth the inventions of processed foods respectively comprising each of seven compounds. The common technical feature of a "processed food comprising a compound having a xanthone back bone" is well known as disclosed in document 5 (claim 4 and paragraph [0011]) and document 7 (claim 5), and thus is not a special technical feature.

The technical features shared between claims 1, 5 and 14, a "composition comprising mangiferin 8a", a "composition comprising norathyriol", a "composition comprising mangiferin", a "composition comprising 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone", a "composition comprising xanthydrol", a "composition comprising α-mangostin" and a "composition comprising γ-mangostin" are well known as disclosed in document 6 (claim 1) and document 7 (claims 2-5), and thus are not special technical features.

As such, the inventions in claims 1-19 of the present application are classified into 21 inventions respectively having the following technical features.

(Invention 1) Parts of the inventions in claims 1-4 and 16-19 pertaining to mangiferin 8a
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising mangiferin 8a as an active ingredient"

(Invention 2) Parts of the inventions in claims 1-4 and 15-19 pertaining to norathyriol
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising norathyriol as an active ingredient"

(Invention 3) Parts of the inventions in claims 1-4 pertaining to mangiferin
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising mangiferin as an active ingredient"

(Invention 4) Parts of the inventions in claims 1-4 pertaining to 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone as an active ingredient"

(Invention 5) Parts of the inventions in claims 1-4 pertaining to xanthydrol
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising xanthydrol as an active ingredient"

(Invention 6) Parts of the inventions in claims 1-4 pertaining to α-mangostin
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising α-mangostin as an active ingredient"

(Invention 7) Parts of the inventions in claims 1-4 pertaining to γ-mangostin
"A pharmaceutical composition for improving an allergic disease, comprising γ-mangostin as an active ingredient"

(Invention 8) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to mangiferin 8a
"An NIK inhibitor comprising mangiferin 8a as an active ingredient"

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

(Invention 9) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to norathyriol
"An NIK inhibitor comprising norathyriol as an active ingredient"

(Invention 10) Parts of the inventions as in claims 5-13 pertaining to mangiferin
"An NIK inhibitor comprising mangiferin as an active ingredient"

(Invention 11) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone
"An NIK inhibitor comprising 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone as an active ingredient"

(Invention 12) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to xanthydrol
"An NIK inhibitor comprising xanthydrol as an active ingredient"

(Invention 13) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to α-mangostin
"An NIK inhibitor comprising α-mangostin as an active ingredient"

(Invention 14) Parts of the inventions in claims 5-13 pertaining to γ-mangostin
"An NIK inhibitor comprising γ-mangostin as an active ingredient"

(Invention 15) Part of the inventions in claim 14 pertaining to mangiferin 8a
"A processed food comprising mangiferin 8a"

(Invention 16) Part of the inventions in claim 14 pertaining to norathyriol
"A processed food comprising norathyriol"

(Invention 17) Part of the inventions in claim 14 pertaining to mangiferin
"A processed food comprising mangiferin"

(Invention 18) Part of the inventions in claim 14 pertaining to 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone
"A processed food comprising 1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone"

(Invention 19) Part of the inventions in claim 14 pertaining to xanthydrol
"A processed food comprising xanthydrol"

(Invention 20) Part of the inventions in claim 14 pertaining to α-mangostin
"A processed food comprising α-mangostin"

(Invention 21) Part of the inventions in claim 14 pertaining to γ-mangostin
"A processed food comprising γ-mangostin"

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/028116

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☑ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **Parts of the inventions set forth in claims 1-4 and 16-19 pertaining to mangiferin 8a**

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/028116

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 10-72357 A	17 March 1998	(Family: none)	
JP 2017-31146 A	09 February 2017	(Family: none)	
WO 2020/130102 A1	25 June 2020	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/028116

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/352(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 11/02(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/04(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: A61K31/352; A23L33/10; A61P11/00; A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P37/08; A61P43/00 105; A61P43/00 111

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/352; A23L33/10; A61P11/00; A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P37/08; A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	YUN C et al, Mangiferin suppresses allergic asthma symptoms by decreased Th9 and Th17 responses and increased Treg response, Molecular Immunology, 2019, Vol.114, p.233-242 要約	1-4, 16-19
Y	PIAO C H et al, Mangiferin Alleviates Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis via Nrf2/HO-1/NF-κB Signaling Pathways, International Journal of Molecular Sciences, 2020, Vol.21, Article 3415 要約	1-4, 16-19
Y	周東智，有機医薬分子論，2012.08.25，１６９～１７１頁 特に、４）プロドラッグ	1-4, 16-19
Y	製剤学・物理薬剤学，2012，２５９～２６６頁 特に、１３．４プロドラッグ	1-4, 16-19
A	JP 10-72357 A (株式会社ロッテ) 17.03.1998 (1998-03-17) 請求項３～４、段落００１１	1-4, 16-19

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
12.10.2023	24.10.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
春日　淳一　4C 4866

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2017-31146 A (学校法人近畿大学) 09.02.2017 (2017-02-09) 請求項１～３	1-4, 16-19
A	WO 2020/130102 A1 (学校法人近畿大学) 25.06.2020 (2020-06-25) 請求項５、段落００５６～００５８、０１３０	1-4, 16-19

第Ⅲ欄　　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

文献１：YUN C et al, Molecular Immunology,2019, Vol.114, p.233-242
文献２：PIAO C H et al, International Journal of MolecularSciences, 2020, Vol.21, Article 3415
文献５：JP 10-72357 A (株式会社ロッテ)17.03.1998(1998-03-17)
文献６：JP 2017-31146 A (学校法人近畿大学)09.02.2017(2017-02-09)
文献７：WO 2020/130102 A1 (学校法人近畿大学)25.06.2020(2020-06-25)

請求項１には、７種の化合物それぞれを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物の発明が記載されていると認められるところ、共通する技術的特徴である「キサントン骨格を有する化合物を有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」は、上記文献１（要約）、文献２（要約）、および文献５（請求項３）に記載されるように公知であるから、特別な技術的特徴とはならない。

請求項５には、７種の化合物それぞれを有効成分とするＮＩＫ阻害剤の発明が記載されていると認められるところ、共通する技術的特徴である「キサントン骨格を有する化合物を有効成分とするＮＩＫ阻害剤」は、上記文献６（請求項１）及び文献７（段落００５６～００５８、０１３０）に記載されるように公知であるから、特別な技術的特徴とはならない。

請求項１４には、７種の化合物それぞれを含む加工食品の発明が記載されていると認められるところ、共通する技術的特徴である「キサントン骨格を有する化合物を含む加工食品」は、上記文献５（請求項４、段落００１１）及び文献７（請求項５）に記載されるように公知であるから、特別な技術的特徴とはならない。

また、請求項１、請求項５、及び請求項１４の間で共通する技術的特徴となる「マンギフェリン８ａを含む組成物」、「ノラチリオールを含む組成物」、「マンギフェリンを含む組成物」、「１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンを含む組成物」、「キサントヒドロールを含む組成物」、「α－マンゴスチンを含む組成物」、及び「γ－マンゴスチンを含む組成物」は、上記文献６（請求項１）及び文献７（請求項２～５）に記載されるように公知であるから、特別な技術的特徴とはならない。

そうすると、本願請求項１～１９に係る発明は、それぞれ以下の技術的特徴を有する２１の発明に区分される。

（発明１）請求項１～４、１６～１９に係る発明のうち、マンギフェリン８ａに係る部分
「マンギフェリン８ａを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明２）請求項１～４、１５～１９に係る発明のうち、ノラチリオールに係る部分
「ノラチリオールを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明３）請求項１～４に係る発明のうち、マンギフェリンに係る部分
「マンギフェリンを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明４）請求項１～４に係る発明のうち、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンに係る部分
「１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明５）請求項１～４に係る発明のうち、キサントヒドロールに係る部分
「キサントヒドロールを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明６）請求項１～４に係る発明のうち、α－マンゴスチンに係る部分
「α－マンゴスチンを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明７）請求項１～４に係る発明のうち、γ－マンゴスチンに係る部分
「γ－マンゴスチンを有効成分とするアレルギー性疾患の改善用医薬組成物」

（発明８）請求項５～１３に係る発明のうち、マンギフェリン８ａに係る部分
「マンギフェリン８ａを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

第Ⅲ欄　　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

（発明９）請求項５～１３に係る発明のうち、ノラチリオールに係る部分
「ノラチリオールを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１０）請求項５～１３に係る発明のうち、マンギフェリンに係る部分
「マンギフェリンを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１１）請求項５～１３に係る発明のうち、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンに係る部分
「１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１２）請求項５～１３に係る発明のうち、キサントヒドロールに係る部分
「キサントヒドロールを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１３）請求項５～１３に係る発明のうち、α－マンゴスチンに係る部分
「α－マンゴスチンを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１４）請求項５～１３に係る発明のうち、γ－マンゴスチンに係る部分
「γ－マンゴスチンを有効成分とするＮＩＫ阻害剤」

（発明１５）請求項１４に係る発明のうち、マンギフェリン８ａに係る部分
「マンギフェリン８ａを含む加工食品」

（発明１６）請求項１４に係る発明のうち、ノラチリオールに係る部分
「ノラチリオールを含む加工食品」

（発明１７）請求項１４に係る発明のうち、マンギフェリンに係る部分
「マンギフェリンを含む加工食品」

（発明１８）請求項１４に係る発明のうち、１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンに係る部分
「１，３，５，６－テトラヒドロキシキサントンを含む加工食品」

（発明１９）請求項１４に係る発明のうち、キサントヒドロールに係る部分
「キサントヒドロールを含む加工食品」

（発明２０）請求項１４に係る発明のうち、α－マンゴスチンに係る部分
「α－マンゴスチンを含む加工食品」

（発明２１）請求項１４に係る発明のうち、γ－マンゴスチンに係る部分
「γ－マンゴスチンを含む加工食品」

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/028116

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

4. ☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。 請求項１～４、１６～１９に記載の発明のうち、マンギフェリン８ａに係る部分

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/028116

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 10-72357 A	17.03.1998	（ファミリーなし）	
JP 2017-31146 A	09.02.2017	（ファミリーなし）	
WO 2020/130102 A1	25.06.2020	（ファミリーなし）	