(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2009-108050
(P2009-108050A)
(43)公開日　平成21年5月21日(2009.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 36/18	(2006.01)	A61K	35/78	C	4C083
A61K 8/97	(2006.01)	A61K	8/97		4C088
A61P 19/06	(2006.01)	A61P	19/06		
A61P 19/10	(2006.01)	A61P	19/10		
A61P 25/24	(2006.01)	A61P	25/24		

審査請求 未請求　請求項の数 6　ＯＬ　公開請求　（全 11 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-263709 (P2008-263709)
(22)出願日　平成20年10月10日 (2008.10.10)

(71)出願人　707000691
辻堂化学株式会社
神奈川県藤沢市辻堂五丁目８番２０号サニーハイツ２０２
(72)発明者　山田　さおり
神奈川県藤沢市辻堂五丁目８番２０号サニーハイツ２０２　辻堂化学株式会社内

Ｆターム(参考)　4C083 AA111 AA112 AA122 AB032 AB362 AC012 AC022 AC072 AC102 AC122 AC242 AC422 AC442 AD092 CC02 DD31 EE12 EE14 EE16
4C088 AB57 AC02 BA08 MA63 NA14 ZA12 ZA18 ZA89 ZA96 ZA97 ZB22 ZC35

(54)【発明の名称】治療剤

(57)【要約】
【課題】　ユーカリ属に属する植物からの抽出物は、血圧降下作用を有することが知られている。本発明の課題は、これ以外の種々の疾病に、とりわけ顕著な効果でもって有効である、ユーカリの抽出物を有効成分として用いる治療剤の提供にある。
【解決手段】　本発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする高尿酸血症の予防または改善剤、抗骨粗鬆症剤、抗鬱・抗ストレス剤、アディポネクチン産生促進剤、抗糖尿病剤を提供する。また本発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする皮膚外用剤を提供する。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする高尿酸血症の予防または改善剤。
【請求項２】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗骨粗鬆症剤。
【請求項３】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗鬱・抗ストレス剤。
【請求項４】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とするアディポネクチン産生促進剤。
【請求項５】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗糖尿病剤。
【請求項６】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする皮膚外用剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とする各種疾病に有用な治療剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
ユーカリ属に属する植物からの抽出物は、血圧低下作用を有することが知られている（特許文献１）。
しかしながら、ユーカリ属に属する植物からの抽出物が、下記で説明する本発明で適用される種々の疾病に、とりわけ顕著な効果でもって有効であるとの見地はない。
【特許文献１】特開平６－１９９６７７号公報
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
本発明の目的は、下記で説明する本発明で適用される種々の疾病に、とりわけ顕著な効果でもって有効である各種治療剤を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００４】
請求項１に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする高尿酸血症の予防または改善剤である。
請求項２に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗骨粗鬆症剤である。
請求項３に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗鬱・抗ストレス剤である。
請求項４に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とするアディポネクチン産生促進剤である。
請求項５に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする抗糖尿病剤である。
請求項６に記載の発明は、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を有効成分とすることを特徴とする皮膚外用剤である。
【発明の効果】
【０００５】

本発明によれば、下記で説明する本発明で適用される種々の疾病に、とりわけ顕著な効果でもって有効である各種治療剤が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【０００６】

以下、本発明をさらに詳しく説明する。

【０００７】

ユーカリ属に属する植物としては、例えば、Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｇｌｏｂｕｌｕｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｒｏｂｕｓｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｍｅｌｌｉｏｄｏｒａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｃｏｒｎｕｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｂｅｙｅｒｉ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｄｅｇｌｕｐｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｄｅａｌｂａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｍｉｃｒｏｃｏｒｙｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｃｉｔｒｉｏｄｏｒａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｐａｎｉｃｕｌａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｕｍｂｒａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓｃｒｅｂｒａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ａｌｂｅｎｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓｔｅｒｅｔｉｃｏｒｎｉｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｂｏｔｒｙｏｉｄｅｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｄｅａｎｅｉ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｏｖａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｍａｃｕｌａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｐｉｌｕａｒｉｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｐｉｐｅｒｉｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｐｒｏｐｉｎｑｕａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｃｏｌｏｓｓｅａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｅｘｅｒｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｌｏｎｇｉｆｏｌｉａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｒｅｓｉｎｉｆｅｒａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｓｉｄｅｒｏｘｙｌｏｎ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ａｃｍｅｎｉｏｉｄｅｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｇｏｍｐｈｏｃｅｐｈａｌａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｐｕｎｃｔａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｓｍｉｔｈｉｉ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｒｏｓｔｒａｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｖｉｍｉｎａｌｉｓ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓｐｕｒｖｅｌｕｌｅｎｔａ が挙げられる。中でもＥｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｄｅｇｌｕｐｔａ, Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｃｉｔｒｉｏｄｏｒａ が好ましい。抽出する部分は、葉、幹、根などであり特に制限はないが、葉が好ましい。

【０００８】

本発明に用いるユーカリ属に属する植物（以下、単にユーカリともいう）からの抽出物は、ユーカリと溶媒とを接触させることにより得ることができる。溶媒としては、水、エタノールのような低級アルコール水溶液、含水アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、食用油脂等が挙げられる。

【０００９】

具体的な抽出方法としては、ユーカリの、例えば葉を乾燥し、粉砕し、当該粉砕物を１～２０倍量の上記溶媒とを接触させる方法が挙げられる。抽出温度は、常温から加温、好ましくは２０～１００℃、さらに好ましくは２０～６０℃であり、抽出時間は、１時間～３日間である。抽出時は、撹拌しても放置してもよい。また必要に応じてカラムクロマトグラフィーにより抽出物を精製してもよい。

【００１０】

上記とは別に、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を得る方法として、超臨界流体抽出法が挙げられる。

超臨界流体抽出法は、物質の気液の臨界点（臨界温度、臨界圧力）を超えた状態の流体である超臨界流体を用いて抽出を行う方法である。超臨界流体としては、二酸化炭素、エチレン、プロパン、亜酸化窒素（笑気ガス）などが用いられ、二酸化炭素が好適である。

【００１１】

ユーカリ属に属する植物からの抽出物は、必要に応じて濃縮して濃縮物としたり、減圧濃縮または凍結乾燥を行なって粉末化することもできる。

【００１２】

ユーカリ属に属する植物からの抽出物の投与量は、患者の年令、体重、適応症状などによって異なるが、例えば、凍結乾燥粉末として、成人１日１～３回、１回量約１ｍｇ～１ｇ、好ましくは３ｍｇ～３００ｍｇ程度投与するのがよい。

【００１３】
また、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を皮膚外用剤として用いる場合は、皮膚外溶剤中、０．０００１～１０質量％の割合で含まれるのが好ましい。
【００１４】
本発明の治療剤は、錠剤、ピル、カプセル、顆粒、粉末、散剤、液剤等の固形または溶液の形態（以下、製剤ともいう）に公知の方法により適宜調製することができる。即ち、本発明に有用な固形製剤または液状製剤は、従来充分に確立された公知の製剤製法を用いることにより製造される。添加剤としては、例えば賦形剤、ｐＨ調整剤、清涼化剤、懸濁化剤、希釈剤、消泡剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤または香料などが挙げられる。
【００１５】
また本発明の治療剤は、各種健康食品および機能性食品として摂取可能である。これらの例としては、各種のものをあげることができるが、健康食品および機能性食品の製造に関しては、通常用いられる、食品素材、食品添加物に加え、賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、分散剤、保存剤、湿潤化剤、溶解補助剤、防腐剤、安定化材、カプセル基剤等の補助剤を用いた飲食品製剤形態で利用することができる。該補助剤の具体的な例示をすれば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはその塩、アラビアガム、ポリエチレングルコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、プルラン、カラギーナン、デキストリン、還元パラチノース、ソルビトール、キシリトール、ステビア、合成甘味料、クエン酸、アスコルビン酸、酸味料、重曹、ショ糖エステル、植物硬化油脂、塩化カリウム、サフラワー油、ミツロウ、大豆レシチン、香料等が配合できる。このような健康食品、機能性食品の製造に関しては、医薬品製剤の参考書、例えば「日本薬局方解説書（製剤総則）」（廣川書店）等を参考にすることができる。
【００１６】
上記以外にも本発明の治療剤は飲食品として摂取することができる。具体的には、納豆、厚揚げ、豆腐、こんにゃく、団子、漬物、佃煮、コロッケ、サンドイッチ、ピザ、ハンバーガー、餃子、シューマイ、サラダ等の各種総菜や、各種粉末（ビーフ、ポーク、チキン等畜産物、海老、帆立、蜆、昆布等水産物、野菜・果実類、植物、酵母、藻類等）や、プリン、クッキー、クラッカー、パン、ケーキ、チョコレート、ポテトチップス、ビスケット、ドーナツ、ゼリーなどの洋菓子、煎餅、羊羹、大福、おはぎ、その他の饅頭、カステラなどの和菓子、冷菓（飴等）、チューインガム等のパン・菓子類や、うどん、そば、きしめん等の麺類や、かまぼこ、ハム、魚肉ソーセージ等の魚肉練り製品や、ハム、ソーセージ、ハンバーグ、コーンビーフ等の畜肉製品や、塩、胡椒、みそ、しょう油、ソース、ドレッシング、マヨネーズ、ケチャップ、甘味料、辛味料等の調味類や、明石焼き、たこ焼き、もんじゃ焼き、お好み焼き、焼きそば、焼きうどん等の鉄板焼き食品や、チーズ、ハードタイプのヨーグルト等の乳製品や、油脂類・香料類（バニラ、柑橘類、かつお等）を粉末固形化したものや、粉末飲食品（インスタントコーヒー、インスタント紅茶、インスタントミルク、インスタントスープ、味噌汁等）等の各種食品が挙げることができるが、これらに特に制限されない。
【００１７】
さらに本発明においては、例えば、ローヤルゼリー、プロポリス、ビタミン類（Ａ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｋ、葉酸、パントテン酸、ビオチン、これらの誘導体等）、ミネラル（鉄、マグネシウム、カルシウム、亜鉛等）、セレン、レシチン、カロテノイド（リコピン、アスタキサンチン、ゼアキサンチン、ルテイン等）、サポニン（ギムネマ酸、大豆サポニン、人参サポニン等）、脂肪酸、タンパク質（コラーゲン、エラスチン等）、オリゴ糖（イソマルトオリゴ糖、環状オリゴ糖等）、リン脂質及びその誘導体（フォスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、セラミド等）、含硫化合物（アリイン、セパエン、タウリン、グ

ルタチオン、メチルスルホニルメタン等）、糖アルコール、リグナン類（セサミン等）、これらを含有する動植物抽出物、根菜類（ウコン、ショウガ等）、などを併用することもできる。

【００１８】

また、ユーカリ属に属する植物からの抽出物を皮膚外用剤として用いる場合は、皮膚外用剤として通常使用される公知の材料、例えば色素、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料、抗酸化剤、保湿剤、紫外線吸収剤などを適宜配合することができる。

本発明の皮膚外用剤は、クリーム、乳液、化粧水、パック等、公知の形態で使用され得る。

【実施例】

【００１９】

以下、本発明を実施例によりさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明の治療剤は、高尿酸血症の予防または改善剤、抗骨粗鬆症剤、抗鬱・抗ストレス剤、アディポネクチン産生促進剤、抗糖尿病剤に有用であり、また本発明の皮膚外用剤は、美白剤、シワ形成抑制剤、にきび治療剤としてきわめて有用である。以下、上記各種薬効について実施例でもって説明する。

【００２０】

実施例１（高尿酸血症の改善効果）

ユーカリ属に属する植物からの抽出物の調製

上記特許文献１に記載の方法にしたがって、抽出物を得た。

Ｅｕｃａｌｙｐｔｕｓ ｃｉｔｒｉｏｄｏｒａの乾燥葉１６００ｇに、水１０００ｍｌとアセトン７０００ｍｌを加え、２時間循環させた。これから含水アセトン抽出液（４０００ｍｌ）を取り出した。抽出残渣に１０％の水を含むアセトン（４０００ｍｌ）を加え、室温で２時間循環させた。これから含水アセトン抽出液（４０００ｍｌ）を再度取り出した。最後に、もう一度、この抽出残渣に１０％の水を含むアセトン（４０００ｍｌ）を加え、室温で２時間循環させて、これより含水アセトン抽出液（４９００ｍｌ）を再度取り出した。３回の抽出液を合せ（１２９００ｍｌ）、バス温７０℃、常圧でアセトン（６３００ｍｌ）を留去した。残留液（６６００ｍｌ）にヘキサン（６６００ｍｌ）を加え、分液ロートに入れ、よく振ってから静置し、ヘキサン層を除去した。残留液に新しいヘキサン（１３２０ｍｌ）を入れ、再度よく振ってから静置し、ヘキサン層を除去した。残留液（３０００ｍｌ）をバス温７０～７５℃、減圧下で濃縮し、乾固し、乾燥物１９１．１ｇ（以下、粉末１という）を得た。

【００２１】

実験方法

供試動物はWistar系ラット雌（８週令、体重約180g）を１群６匹で用いた。

試験飼料に0.75％の濃度でアデニンを加えてラットに給与し、腎臓からの尿中への尿酸排泄阻害を起こさせて高尿酸血症のモデル動物とした。

対照群は、上記の0.75％アデニン飼料のみ、薬剤投与群は、０．７５％アデニンと実施例１の粉末１含有飼料とした。飼料は自由摂取としたが、薬剤投与群の試験飼料中の上記粉末１の濃度を、粉末１の1日あたりの摂取量が１ｍｇ／ｋｇ体重となるように調整した。試験開始日及び24日目に血中の尿酸値を測定した。

その結果、対照群の試験開始日の血中尿酸濃度は、０．５７ｍｇ／ｍｌであり、２４日目が２．３３ｍｇ／ｍｌであったのに対し、薬剤投与群の２４日目の血中尿酸濃度は０．８１ｍｇ／ｍｌであった。

この結果から明らかなように、対照群では血中尿酸濃度が大幅に増加するのに対し、薬剤投与群ではいずれもその濃度は増加しなかった。したがって、ユーカリ属に属する植物からの抽出物は、高尿酸血症の予防または改善剤として有用であることが示された。

【００２２】

実施例２（抗骨粗鬆症効果）

骨粗鬆症改善効果試験

ＳＤ系ラット（２２週齢）メスの卵巣を外科的に取り除き、骨粗鬆症のモデルラットを作成した。卵巣摘出ラットを７匹ずつ６群に分け、３５日間の試験期間中、１日置きに（計１７回）、実施例１の粉末１の摂取量が１ｍｇ／ｋｇとなるように、生理食塩水溶解した液体を２ｍｌ経口投与した。飼料はオリエンタル酵母株式会社のマウス・ラット・ハムスター用固形飼料ＣＲＦ－１を用い、給餌および給水方法は自由摂取とした。試験期間中、各群間で、餌の摂取量に差は認められなかった。試験開始後３５日目にラットの体重を測定した後、大腿骨を取り出した。大腿骨は、接着組織および筋肉を取り除いて分析に使用した。大腿骨の体積を測定した後、エタノールで３回洗浄し、次にアセトンで３回洗浄したのち、一晩乾燥し、その後、重量を測定して大腿骨の乾燥重量を求めた。体積および乾燥重量から、骨密度（乾燥重量ｇ／体積ｍｍ^3）を測定した。なお対照実験として、前記粉末１を含まない生理食塩水をラットに投与したこと以外は、上記実験を繰り返した例（比較例）も併せて、その結果を表１に示す。

【００２３】

【表１】

	体積(mm^3)	重量(mg)	骨密度(mg/mm^3)
比較例　(control)	326±4	329±6	1.009±0.008
実施例２	328±3	358±4	1.091±0.007

【００２４】

実施例２と比較例とを対比したところ、実施例１はp＜0.05の危険率で有意差が認められた。

【００２５】

実施例３（抗鬱・抗ストレス効果）

マウス強制水泳試験による精神安定作用の評価

本発明の治療剤の評価は、１９７７年にPorsoltにより開発されたマウス強制水泳試験を採用した。本試験は鬱病の動物モデル実験として最も多用される方法のひとつである。本試験では、マウスをある限られたスペースの中で強制的に泳がせて「無動状態」を惹起させる。この無動状態は、ストレスを負荷された動物が水からの逃避を放棄した一種の「絶望状態」を反映するものと考えられ、ヒトにおける鬱状態、ストレス状態と関連づけられている。事実、抗鬱薬は特異的にこの状況下における無動状態の持続時間を短縮させることがわかっており、この短縮作用は臨床力価との間に有意な相関を有することが認められている。

【００２６】

本試験方法は次のとおりである。

２５℃の水を深さ１５ｃｍまで入れたプラスチック円筒中でマウスを強制水泳させる。５分間の強制水泳後、３０℃の乾燥機中で１５分間乾燥し、ホームケージに戻す。翌日マウスに試験試料を腹腔内投与して、その１時間後に再び５分間の強制水泳を課し、現れた無動状態の持続時間をストップウォッチを用いて測定する。マウスが水に浮かんで静止している状態を無動状態と判定する。無動状態持続時間については有意差検定を行い、統計学的に有意差を検定する。実験には雄のｄｄＹマウスを使用し、１群６匹とする。なお、試験は全て午後１時から午後６時の間に行う。また、ポジティブコントロールとして抗鬱薬であるイミプラミンを用いた試験も行う。

【００２７】

その結果、粉末１を３０ｍｇ／ｋｇ投与したマウスの無動状態持続時間は、１７６．２

±４．２秒であった。コントロール（生理食塩水のみ）は２２０．０±２．２秒であった。ポジティブコントロール（３０ｍｇ／ｋｇ投与）のマウスの無動状態持続時間は、１７６．５±４．０秒であった。本実施例およびポジティブコントロールの無動状態持続時間は、危険率１％で有意差を有する。

【００２８】

実施例４

アディポネクチン産生上昇確認試験

正常ヒト前駆脂肪細胞を使用し、１．０×１０^{4}個となるように９６ウェルマイクロプレートに播種した。播種培地にはヒト前駆脂肪細胞基礎培地を用いた。２４時間後に分化誘導添加剤と実施例１の粉末１を加えた増殖培地に交換し、さらに１週間培養した。その後、培養上清中に産生されたアディポネクチン量をＥＬＩＳＡ法により定量した。各試料の評価結果を、ブランク（試料未添加）のアディポネクチン量を１００とした場合の相対値にて下記に示す。なお、添加した粉末１濃度は、１０μｇ／ｍｌであった。

【００２９】

上記試験結果：相対値＝３６６。この数値は、危険率１％で有意差を有する。

【００３０】

実施例５（メラニン抑制効果）

メラニンを生成する細胞として、マウス由来の培養B16メラノーマ細胞を用いてウシ胎児血清を終濃度10%になるように添加したイーグルＭＥＭ培地で培養し、該細胞を3×10^{3}cell/mlの濃度で6ウェルプレートの各ウェルに6ml播種し、5日間CO_2インキュベーター内で培養後、粉末１を添加した培地に交換し、さらに3日間同条件で培養する。細胞を洗浄後、細胞をスクレーパー処理により剥がし、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）により可溶化して475nm、260nmの吸光度を測定し、S_{475}、S_{260}とする。メラニン抑制率は被検試料を添加しない培地で培養した細胞の475nm、260nmにおける吸光度をC_{475}、C_{260}として式１により計算した。ポジティブコントロールとしてコウジ酸（Kojic acid）を用いた。

【００３１】

【数１】

$$\text{メラニン抑制率}\ (\%)=\left(1-\frac{S_{475}/S_{260}}{C_{475}/C_{260}}\right)\times 100 \qquad \text{式}1$$

【００３２】

その結果、ポジティブコントロール（培地中にコウジ酸３ｍＭ添加）のメラニン抑制率は約５６％であり、粉末１を添加した被験試料（培地中に粉末１を５００μｇ／ｍｌ添加）のメラニン抑制率は約５４％であった。

【００３３】

実施例６（シワ形成抑制効果）

５匹ずつ２群のヘアレスマウスの背部に、ＵＶＢ（長波長紫外線）を１０週間照射してシワ形成モデルを作製した。その後、このシワ形成モデルの１群には粉末１を０．５質量％の割合で１０％エタノール水溶液に溶解した液体を（実施例）、もう１群には１０％エタノール水溶液のみを（比較例）、シワが形成された背部に１日１回、週に５日の割合で４週間塗布し続けた。４週間の塗布期間終了後、各モデルの背部からレプリカを採取し、得られたレプリカのそれぞれについて、次の基準に従ってシワスコアを付した。

（シワスコア基準）

０：方向性のある構造は認められない。

１：繊維状の細い構造が方向性をもって認められる。

２：方向性をもった繊維状の細い構造とともに太い棒状の構造が認められる。

３：方向性をもった太い棒状の構造が認められる。

【００３４】

上記シワスコアを用いた評価は、レプリカ上の方向性をもった線状の構造をシワとして定義して評価したものである。したがって、上記シワスコア基準に従えば、スコアが高いほどシワ形成が進んだ皮膚状態と評価される。上記で得られたシワスコアについて各群の平均値を算出したところ、実施例は０、比較例は１．０であった。両群のシワスコアについて、Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ検定により有意差検定を行ったところ、実施例のシワスコアは、比較例のシワスコアに比べ、危険率０．０５以下で有意に小さかった。

【００３５】

実施例７

粉末１を含有する下記組成のクリームを常法により調製した。

粉末１　１０重量部

グリセロールソルビタン脂肪酸エステル　６０重量部

微結晶性ワックス　１０重量部

オリーブオイル　３０重量部

流動パラフィン　１８０重量部

ステアリン酸マグネシウム　１０重量部

プロピレングリコール　３７重量部

硫酸マグネシウム　７重量部

精製水　６５５重量部

【００３６】

実施例８

上記実施例７のクリームについて、シワ形成抑制効果をしらべた。即ち、シワに悩むパネラーを用いて、１日朝・晩２回、毎日１カ月間、上記実施例７のクリームを顔面右側に塗布し、左側に対する右側のシワの改善を、＋＋：非常に改善、＋：明らかに改善、±：僅かに改善、－：改善せずの基準で評価した。その結果、パネラー全員とも、非常に改善、の評価であった。

【００３７】

実施例９（にきび治療効果）

乳　液：

以下に示す組成及び下記製法で乳液を調製し、にきび予防および改善効果を調べた。

【００３８】

【表２】

（処　方）	（%）
（1）ポリオキシエチレン（１０E.O.）ソルビタンモノステアレート	1.0
（2）ポリオキシエチレン（６０E.O.）ソルビットテトラオレエート	0.5
（3）グリセリルモノステアレート	1.0
（4）ステアリン酸	0.5
（5）ベヘニルアルコール	0.5
（6）スクワラン	5.0
（7）防腐剤	0.1
（8）カルボキシビニルポリマー	0.1
（9）水酸化ナトリウム	0.05
（１０）エチルアルコール	5.0
（１１）精製水	残　量
（１２）香料	適　量
（１３）実施例1の粉末1	1.0

【００３９】

（製法）

Ａ．成分（１）～（６）を加熱混合し、７０℃に保つ。

Ｂ．成分（９）と（１１）の一部を加熱混合し、７０℃に保つ。

Ｃ．ＢにＡを加えて混合し、均一に乳化する。

Ｄ．Ｃを冷却後（１１）の残部に溶かした（７）、（８）、（１２）および（１０)に溶かした（１３）を加え、均一に混合して乳液を得た。

【００４０】

（試験方法）

被験乳液１品につき２２歳から４０歳の女性１５名をパネルとし、毎日、朝と夜の２回、洗顔後に被験乳液の適量を顔面に塗布した。１２週間塗布を行い、塗布によるにきび改善効果の有効性を、以下の３ランクで判断し、下記評価基準によって評価した。

【００４１】

（有効性ランク）

有効　：にきびが出来にくくなった。にきびが目立たなくなった。

やや有効：にきびがやや出来にくくなった。にきびがあまり目立たなくなった。

無　効：使用前と変化なし。

【００４２】

その結果、パネラー全員が「有効」と評価した。

【００４３】

実施例１０（抗糖尿病効果）

６週齢の雄性ＳＤ系ラット（１群６匹）の尾静脈にストレプトゾトシンを１回投与することにより糖尿病を惹起した。

前記実施例１の粉末１の投与量を５００μｇ／ｋｇとし、ストレプトゾトシン（ＳＴＺ）投与の１時間前に経口投与し、その翌日より１日１回１３日間連続経口投与した。最終投与の翌日に５０％グルコース水溶液（１０ｍｌ／ｋｇ）を経口投与し、経時的に血糖値（ｍｇ／ｄｌ）を測定（ｏ－トルイジン・ホウ酸）した。

【００４４】

なお、正常対照群としてＳＴＺを投与せずに滅菌水のみを投与した群、病態対照群としてＳＴＺを投与して滅菌水を投与した群、および陽性対照群としてＳＴＺを投与してニコチン酸アミド（５０ｍｇ／ｋｇ）を投与した群を設けた。ニコチン酸アミドはＳＴＺ糖尿病モデルに対して有効であることが報告されている（新薬開発のための動物利用集成，４１９－４２２頁，Ｒ＆Ｄプランニング，１９８５年）。

【００４５】

糖尿病は糖代謝能力が低下し高血糖を呈する疾患である。本実施例においてはグルコース投与１時間後に血糖値のピークを認めるが、病態対照群では最高血糖値が３６０ｍｇ／ｄｌであり、正常対照群では最高血糖値は１６４ｍｇ／ｄｌであった。病態対照群の最高血糖値は正常対照群のそれと比較して約２倍を示し、病態対照群では糖代謝能力の低下が認められた。

【００４６】

粉末１の活性は、式１により病態対照群の血糖値に対する抑制率（％）を算出した。

【００４７】

（式１）

抑制率（％）＝〔１－（粉末１投与群または陽性対照群の最高血糖値－正常対照群の最高血糖値）／（病態対照群の最高血糖値－正常対照群の最高血糖値）〕×１００

【００４８】

その結果、粉末１投与群の抑制率は５９．３％であった。陽性対照群の抑制率は４３．０％であった。したがって、粉末１投与群は、病態対照群に比較して、優れた血糖値の低下が認められ、糖代謝能力が改善されていた。

【００４９】

なお、上記各例において、実施例１の粉末１の調製の際に、含水アセトンの替わりに、６０％エタノール水溶液または熱水を用いて粉末１を調製した場合においても、上記と同様の結果を得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　25/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１０７	
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ　17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｑ　19/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｑ	19/00	