

(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2010-37334

(P2010-37334A)

(43) 公開日 平成22年2月18日 (2010.2.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/899 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 U	4 B 0 1 7
A 6 1 K 36/75 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 K	4 B 0 1 8
A 6 1 K 36/23 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 N	4 C 0 8 8
A 6 1 K 36/73 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 H	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-161145 (P2009-161145)	(71) 出願人	000000918
(22) 出願日	平成21年7月7日 (2009.7.7)		花王株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2008-177016 (P2008-177016)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1
(32) 優先日	平成20年7月7日 (2008.7.7)		〇号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100076439
			弁理士 飯田 敏三
		(74) 代理人	100141771
			弁理士 星野 宏和
		(74) 代理人	100131288
			弁理士 宮前 尚祐
		(72) 発明者	山本 尚基
			栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株
			式会社研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 キサンチンオキシダーゼ阻害効果を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤、及び尿酸生成阻害効果を有する尿酸生成阻害剤を提供する。

【解決手段】 カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリヤン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する、キサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成合成阻害剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリャン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの抽出物を含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 2】

カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリャン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの抽出物を含有する尿酸生成阻害剤。

【請求項 3】

カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリャン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの抽出物を有効成分として含有する痛風又は高尿酸血症の改善又は予防剤。

【請求項 4】

カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリャン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの抽出物を有効成分として含有する循環器疾患の改善又は予防剤。

【請求項 5】

前記循環器疾患が高血圧症であることを特徴とする、請求項 4 に記載の改善又は予防剤。

【請求項 6】

カホクザンショウ (Zanthoxylum bungeanum)、コウリャン (Sorghum nervosum)、クミン (Cuminum cyminum) 及びバラ (Rosa centifolia) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの抽出物を含有する飲食品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

尿酸は遺伝情報の担体である核酸やエネルギーの担体である ATP に由来する代謝産物であり、哺乳類等においてプリン化合物の最終分解産物として排泄される。この代謝のメカニズムとしては、ヒポキサンチンがキサンチンに変換され、キサンチンが尿酸に変換される。この反応はキサンチンオキシダーゼが触媒する。

【0003】

キサンチンオキシダーゼによるプリン化合物の代謝異常が起こるとさまざまな疾病を引き起こす。その 1 つとしては、高尿酸血症が挙げられる（非特許文献 1）。通常、摂氏 37 度での血漿中の尿酸ナトリウムの飽和溶解度は 7 mg/dL とされている。従って、尿酸の血中濃度が 7 mg/dL を超えると体内で尿酸結晶が析出する可能性が出てくる。このように、尿酸の血中濃度が 7 mg/dL を超える症状を高尿酸血症という。また、プリン化合物の代謝異常は痛風の原因ともなる。尿酸の血中濃度が高い状態が継続すると関節内又は関節周囲に尿酸塩の結晶が沈着する。この現象により、急性関節炎発作、痛風結節、関節機能障害、関節の変形等の症状をきたす。この症状を痛風といい、腎障害、血管障害等、多くの合併症を引き起こす病気である。さらに、尿酸は循環器疾患の危険因子（非特許文献 2－7）であり、血中尿酸値が増加すると、高血圧（非特許文献 8－11）などの循環器疾患を引き起こすことが知られている。

【0004】

従来、痛風及び高尿酸血症患者は我が国ではそれほど多くなかった。そのため、痛風及び高尿酸血症の予防に関心が持たれることも少なかった。しかしながら、近年、生活様式が急速に変化し、食生活においても高カロリー、高タンパク、高脂肪の食事をする人が増

10

20

30

40

50

加している。さらに、ストレスの増加等に伴い痛風発症例が増加しつつある。このため、痛風又は高尿酸血症の予防と改善に対する関心が高まっている。

【0005】

これまでに、血中尿酸量の高値によって引き起こされる高尿酸血症、痛風又は循環器疾患を改善又は予防するために、尿酸排泄剤「プロベネシド（商品名）」や尿酸生成抑制剤「アロプリノール（商品名）」などが提供されている。しかし、それらの効果が一過性であることや、胃腸障害、発疹、白血球減少、血小板減少、肝障害、腎障害などの副作用を伴うこと等の問題点がある。

したがって、上記疾病を予防又は改善するために、体内中で尿酸の生成を阻害し、血中尿酸値を適正な値に制御又は低下させることが求められている。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】小笠原 正志ら、「プリン・ピリミジン代謝」、1994年、第18巻、第1号、p. 1～10

【非特許文献2】Franse L. V. ら、「J Hypertens」、2000年、第18巻、p. 1149～1154

【非特許文献3】Fang J. ら、「JAMA」、2000年、第283巻、第18号、p. 2404～2410

【非特許文献4】富田 真佐子ら、「プリン・ピリミジン代謝」、1998年、第22巻、第1号、p. 133～139

20

【非特許文献5】Hakoda M. ら、「J Rheumatol」、2005年、第32巻、p. 906～912

【非特許文献6】Alderman M. H. ら、「Hypertention」、1999年、第34巻、p. 144～150

【非特許文献7】Verdecchia P. ら、「Hypertention」、2000年、第36巻、p. 1072～1078

【非特許文献8】Johanson R. J. ら、「Hypertention」、2005年、第45巻、p. 18～20

【非特許文献9】Feig D. I. ら、「Kidney Int」、2004年、第66巻、p. 281～287

【非特許文献10】Mahomed F. A. 「Lancet」、1879年、第1巻、p. 399～401

【非特許文献11】Haig A. ら、「British Medical Journal」、1889年、第1巻、p. 288～291

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、優れたキサンチンオキシダーゼ阻害効果を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤を提供することを課題とする。また、本発明は、優れた尿酸生成阻害効果を有する尿酸生成阻害剤を提供することを課題とする。また、本発明は、連用しても副作用の恐れがなく、効果的で安全性の高い、痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防効果を有する、痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤を提供することを課題とする。さらに、本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果、及び／又は痛風、高尿酸血症若しくは循環器疾患の改善若しくは予防効果を有する、食品及び飲料を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者等は上記課題に鑑み、ある特定の種の植物の抽出物が、キサンチンオキシダーゼが触媒する尿酸の生成を阻害し、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有することを見出した。本発明はこの知見に基づいて完成させたものである。

【0009】

本発明は、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*)、コウリャン (*Sorghum nervosum*)、クミン (*Cuminum cyminum*) 及びバラ (*Rosa centifolia*) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤に関する。

50

【0010】

また、本発明は、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*)、コウリャン (*Sorghum nervosum*)、クミン (*Cuminum cyminum*) 及びバラ (*Rosa centifolia*) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する尿酸生成阻害剤に関する。

【0011】

また、本発明は、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*)、コウリャン (*Sorghum nervosum*)、クミン (*Cuminum cyminum*) 及びバラ (*Rosa centifolia*) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する痛風又は高尿酸血症の改善又は予防剤に関する。

【0012】

また、本発明は、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*)、コウリャン (*Sorghum nervosum*)、クミン (*Cuminum cyminum*) 及びバラ (*Rosa centifolia*) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する循環器疾患の改善又は予防剤に関する。

【0013】

さらに、本発明は、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*)、コウリャン (*Sorghum nervosum*)、クミン (*Cuminum cyminum*) 及びバラ (*Rosa centifolia*) からなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を有効成分として含有する飲食品に関する。

【発明の効果】

【0014】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤は、優れたキサンチンオキシダーゼ活性阻害効果を有する。また、本発明の尿酸生成阻害剤は、優れた尿酸生成阻害効果を有する。また、本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤は、連用しても副作用の恐れがなく、効果的で安全性が高く、優れた痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防効果を有する。さらに、本発明の食品及び飲料は、優れたキサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果、及び／又は痛風、高尿酸血症若しくは循環器疾患の改善若しくは予防効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】バラ、クミン、カホクザンショウ及びコウリャンの抽出物をそれぞれ添加したときのキサンチンオキシダーゼ阻害率を示す図である。

【図2】高尿酸血症誘導モデルラットにクミン、カホクザンショウ又はコウリャンの抽出物を経口摂取させたときの血清中の尿酸値を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤は、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する。これらの抽出物は天然物由来である。また、従来から生薬、香辛料など、従来から服用されてきたものを抽出したものである。したがって、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤は、連用しても副作用がなく、安全性の高い、痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防効果を発揮する医薬、食品及び飲料として有用である。

【0017】

本発明において、カホクザンショウ (*Zanthoxylum bungeanum*) は、中国原産で、ミカン (*Rutaceae*) 科サンショウ (*Zanthoxylum*) 属の落葉低木である。従来、カホクザンショウの種子を原料とする生薬は腹痛や下痢の常用薬として主に用いられてきたものである。

【0018】

本発明において、コウリャン (*Sorghum nervosum*) は、熱帯アフリカ原産の、イネ (*Poaceae*) 科ソルガム (*Sorghum*) 属の一年草の植物である。コウリャンは従来、穀物、アルコールの原料、着色材料として主に用いられてきたものである。

【0019】

本発明において、クミン (Cuminum cyminum) は、エジプト等が原産で、セリ (Apiaceae) 科クミン (Cuminum) 属の一年草の植物である。クミンは従来、香辛料として主に用いられてきたものである。

【0020】

本発明において、バラ (Rosa centifolia) は、フランス等が原産で、バラ (Rosaceae) 科バラ (Rosa) 属の植物である。バラは従来、観賞用又は香料原料として主に用いられてきたものである。バラの具体的な例としてはピンクローズの花弁などが用いられる。

【0021】

本発明における上記植物は、その植物の全ての任意の部分が使用可能である。例えば、上記植物の全木、全草、根、根茎、幹、枝、茎、葉、樹皮、樹液、樹脂、花、花弁、蕾、果実、果皮、殻、種子等の任意の部分、及びそれらの組み合わせのいずれか1つ又は複数を使用することができる。

【0022】

本発明においてカホクザンショウの抽出物を得るためには、カホクザンショウの種子を抽出することが好ましい。

【0023】

本発明においてコウリヤンの抽出物を得るためには、コウリヤンの果実又は殻を抽出することが好ましく、市販のコウリヤン色素 (例えばOCI株式会社製) をコウリヤンの抽出物として用いてもよい。

【0024】

本発明においてクミンの抽出物を得るためには、クミンの種子を抽出することが好ましい。

【0025】

本発明においてバラの抽出物を得るためには、バラの花弁又は蕾を抽出することが好ましい。

【0026】

本発明において用いる、カホクザンショウ、コウリヤン、クミン又はバラの抽出物の製造方法については特に限定はなく、通常の方法により上記植物を抽出することにより抽出物を得ることができる。

具体的には、上記植物を乾燥させた乾燥物、その粉碎物、それら自身を圧搾抽出することにより得られる搾汁、水、又はアルコール、エーテル及びアセトンなどの有機溶媒による粗抽出物、並びに粗抽出物を分配又はカラムクロマトなどの各種クロマトグラフィーなどで精製して得られた抽出物画分などを本発明における抽出物として用いることができる。これらは単独で用いても良く、また2種以上混合して用いても良い。本発明においては、上記植物を乾燥させた乾燥物又はその粉碎物から、水、アルコール、又はこれらの混合液を用いて得られた抽出物を用いることが好ましい。

本発明で用いられる抽出物を得るための抽出時間及び抽出温度については特に制限はない。抽出時間については、30分～20日が好ましく、1日～10日がより好ましい。抽出温度については、0～100℃が好ましく、10～70℃がより好ましい。

【0027】

上記の植物から得られた抽出物はそのままキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤として用いてもよい。又は、上記抽出物に、例えば酸化チタン、炭酸カルシウム、蒸留水、乳糖、デンプン等の適当な液体又は固体の賦形剤又は増量剤を加えてキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤として用いてもよい。あるいは、前記抽出物を血中尿酸値上昇抑制剤、通風又は高尿酸血症の発症可能性の低下剤等として使用することもできる。この場合、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、尿酸生成阻害剤、血中尿酸値上昇抑制剤又は通風若しくは高尿酸血症の発症可能性の低下剤中のカホクザンショウ、コウリヤン、クミン又はバラの抽出物の量は特に制限されないが、前記抽出物が固形分濃度として0.001～100質量%含まれるのが好ましく、0.01～80質量%含まれるのがより好ましく、0.1～80質量%含まれるのがさらに好ましい。

【0028】

カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラの抽出物は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性及び尿酸生成阻害活性を有している。したがって、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物は、痛風、高尿酸血症又は高血圧症などの循環器疾患の予防、発症可能性の低下又は改善を目的とした医薬として使用可能である。さらに、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を含有する食品及び飲料は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果、血中尿酸値上昇抑制効果、又は痛風、高尿酸血症若しくは循環器疾患の改善、予防若しくは発症可能性の低下効果を有する。カホクザンショウ、コウリャン、クミン又はバラの抽出物がキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有することは、従来全く知られておらず、本発明者等により得られた新しい知見である。

10

【0029】

カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤は、そのまま本発明の飲料又は食品として用いてもよいし、飲料又は食品の添加剤又は配合剤として用いてもよい。本発明において、飲料又は食品の添加剤又は配合剤とは、香料、色素、酸化防止剤など、飲料又は食品に通常用いられる添加剤又は配合剤に、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を混合したものをいう。

20

【0030】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤をそのまま痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤とすることもできる。あるいは、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を有効成分として含有させ、他の成分とを配合して痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤とすることもできる。

【0031】

本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤は、必要により各種添加剤を配合し、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及び／又はバラの抽出物を適量含有させて、各種剤形の医薬として調製することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エキス剤等の経口医薬として、又は、軟膏、眼軟膏、ローション、クリーム、貼付剤、坐剤、点眼薬、点鼻薬、注射剤といった非経口医薬として調製することができる。これらの医薬は、各種添加剤を用いて常法に従って製造すればよい。使用する添加剤には特に制限はなく、通常用いられているものを使用することができる。その例としては、デンプン、乳糖、白糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩等の固形担体、蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール等のアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の液体担体、各種の動植物油、白色ワセリン、パラフィン、ロウ類等の油性担体、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤等が挙げられる。

30

【0032】

本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤において、前記抽出物の混合比率に特に制限はなく、抽出物が固形分濃度として0.001～100質量%混合されているのが好ましく、0.01～80質量%混合されているのがより好ましく、0.1～80質量%混合されているのがさらに好ましい。

40

【0033】

本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤の有効投与量は、患者の年齢、体重、症状、患者の程度、投与経路、投与スケジュール、製剤形態、素材の阻害活性の強さなどにより、適宜選択、決定される。例えば、経口投与の場合、一般に1日当たり0.001～10g/kg体重が好ましく、1日数回に分けて投与してもよい。

【0034】

カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1

50

つの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤は、そのまま食品又は飲料とすることができる。さらに、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラからなる群より選ばれる少なくとも1つの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を添加剤として含有する食品又は飲料を提供することができる。前記抽出物を含有する本発明の食品又は飲料はキサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果及び血中尿酸値上昇抑制効果を有し、さらには痛風、高尿酸血症及び高血圧症等の循環器疾患の改善、予防及び発症可能性の低下効果を有する。そのため、前記抽出物を含有する本発明の食品又は飲料は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果、血中尿酸値上昇抑制効果又は痛風、高尿酸血症若しくは高血圧症等の循環器疾患の改善、予防若しくは発症可能性の低下効果をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した機能性飲食品、病者用飲食品、特定保健用食品に応用できる。また、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤は前述した機能性飲食品、病者用飲食品、特定保健用食品の製造の為に使用することができる。

10

【0035】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を有効成分として含有する食品は、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及び／又はバラの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤に適当な助剤を添加した後、通常の手段を用いて、食用に適した形態、例えば、顆粒状、粒状、錠剤、カプセル、ペーストなどに成形して提供することができる。また、本発明の食品は、飴、トローチ、ガム、ヨーグルト、アイスクリーム、プリン、ゼリー、水ようかん等に対して、カホクザン

20

【0036】

本発明の飲料は、アルコール飲料、コーヒー飲料、ジュース、果汁飲料、炭酸飲料、清涼飲料水、牛乳、乳清飲料、乳酸菌飲料等に対して、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及び／又はバラの抽出物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を適量含有させて提供することができる。これらの飲料は、必要により各種添加剤を配合し、常法に従って得ることができる。

【0037】

これらのキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を有効成分として含有する食品又は飲料は、例えば、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース、ソルビトール、ステビオサイド、ルブソサイド、コーンシロップ、乳糖、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、L-アスコルビン酸、d l- α -トコフェノール、エリソルビン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルアラビアガム、カラギーナン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、寒天、ビタミンB類、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、アミノ酸類、カルシウム塩類、色素、香料、保存剤等、通常の食品又は飲料に使用されている添加剤を適宜配合して、常法に従って製造することができる。

30

40

【0038】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を有効成分として含有する食品又は飲料において、カホクザンショウ、コウリャン、クミン又はバラの抽出物の混合比率に特に制限はなく、抽出物が固形分濃度として0.001~100質量%混合されているのが好ましく、0.01~80質量%混合されているのがより好ましく、0.1~80質量%混合されているのがさらに好ましい。

【0039】

本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤又は尿酸生成阻害剤を有効成分として含有する食品、飲料又は医薬を調製する際、他のキサンチンオキシダーゼ阻害作用又は尿酸生成阻害作用を奏する抽出物（例えば、ローズマリー、ペパーミントなどの抽出物（特開200

50

3-252776参照))を併せて用いることができる。この場合、本発明における抽出物と他の抽出物との配合割合に特に制限はないが、抽出物(エキス成分)の固形分として質量割合で通常約1:9~9:1である。

【実施例】

【0040】

以下、本発明を実施例に基づきさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0041】

1. 各種抽出物の調製

(1) クミン抽出物の調製

クミンの種子(新和物産より入手)40gに50体積%のエタノール水溶液400mLを加え、室温、静置条件下で14日間抽出を行った。その後、ろ過を行うことにより抽出物を得た。抽出物の固形分濃度は1.64%(w/v)であった。

【0042】

(2) バラ抽出物の調製

ピンクローズの花びら(栃本天海堂より入手)10gに50体積%のエタノール水溶液100mLを加え、室温、静置条件下で7日間抽出を行った。その後、ろ過を行うことによりバラ抽出物を得た。抽出物の固形分濃度は4.52%(w/v)であった。

【0043】

(3) カホクザンショウ抽出物の調製

カホクザンショウの種子(栃本天海堂より入手)10gに50体積%のエタノール水溶液100mLを加え、室温、静置条件下で7日間抽出を行った。その後、ろ過を行うことによりカホクザンショウ抽出物を得た。カホクザンショウ抽出物の固形分濃度は2.24%(w/v)であった。

【0044】

(4) コウリャン抽出物の調製

コウリャン色素(OCI株式会社より入手)を50体積%のエタノール水溶液に1%(w/v)の濃度で溶解し、コウリャン抽出物を調製した。

【0045】

2. キサンチンオキシダーゼ阻害効果及び尿酸生成阻害効果の評価

ヒポキサンチン(和光純薬工業製、濃度:100μM/L)及びキサンチンオキシダーゼ(バターミルク由来;和光純薬工業製、濃度:0.01unit/mL)をリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.6、反応液中濃度:25mM/L)に溶解し、試料溶液を調製した。この試料溶液に、前記製造例で調製した各種抽出物を濃度が1体積%、0.1体積%又は0.01体積%となるように添加し、各成分を反応させた。室温で反応液を30分間反応させた後、0.3mol/Lの過塩素酸を反応液に対して半分量を加えることで反応を停止させた。

反応停止後、0.2mol/Lの磷酸二水素ナトリウムを上記反応液に対して半分量を加え、HPLC用試料とした。得られたHPLC用試料中に含まれる尿酸量を、HPLCシステム(島津製作所製)を用い測定した。HPLCシステムの概要は下記に記す。

【0046】

(HPLCシステム概要)

システムコントローラー: SCL-10A(商品名、島津製作所製)

カラムオープン: CTO-10A(商品名、島津製作所製)

ポンプ: LC-10AD(商品名、島津製作所製)

オートサンプラー: SIL-10A(商品名、島津製作所製)

ディテクター: SPD-10A(商品名、島津製作所製)

【0047】

上記HPLC用試料50μLをカラム(商品名、inertsil ODS-3(粒子径5μm、内径4.6mm、長さ250mm、ジューエルサイエンス製))に注入し、カラ

10

20

30

40

50

ム温度摂氏40度下で、溶離液（5%メタノール、60mM磷酸、14mM磷酸水素二ナトリウム（pH2.2））を用い、流速1.0mL/minで溶離した。265nmの吸光度を測定することで生成した尿酸量の測定を行った。

対照実験として、前記抽出物を含まない反応液についても同様に、生成した尿酸量をHPLCにて測定した。

【0048】

各種抽出物を添加したときのキサンチンオキシダーゼ阻害活性（尿酸生成阻害活性）は、次式に従い算出した。

キサンチンオキシダーゼ阻害活性（キサンチンオキシダーゼ阻害率）（%）＝ $\{(B-A)/B\} \times 100$

ここで、Aは前記抽出物を添加したときの尿酸の生成量を示し、Bは前記抽出物を添加しなかったときの尿酸の生成量をしめす。

結果を表1及び図1に示す。

【0049】

【表1】

表1

（平均±標準偏差（n=3））

抽出物種	キサンチンオキシダーゼ阻害率（%）		
	1体積%	0.1体積%	0.01体積%
バラ	94.0±0.8	42.8±1.2	14.1±16.6
クミン	74.0±4.2	26.3±10.1	1.7±15.1
カホクザンショウ	61.1±2.7	-	-
コウリャン	56.3±0.5	-	-

【0050】

表1からも明らかなように、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラの抽出液はそれぞれキサンチンオキシダーゼ阻害活性及び尿酸生成阻害活性を有することがわかる。なお、上記抽出物と酵素（キサンチンオキシダーゼ）を含まない反応液では、尿酸が生成されないことを別途確認した。

したがって、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤及び尿酸生成阻害剤は、それぞれ、優れたキサンチンオキシダーゼ活性阻害効果及び尿酸生成阻害効果を有する。

【0051】

3. 高尿酸血症予防効果の評価

雄性SD系ラット（6週齢；日本チャールズリバー（株）製）を室温23±2℃、湿度55±10%、12時間の明暗サイクル（明期；AM7：00～PM7：00）下で、ステンレス製ブラケット飼育ケージを用い飼育した。なお、飼育期間中ラットには、実験動物用固形飼料（CE-2固形食、日本クレア（株）製）、水道水を自動給水装置で、いずれも自由摂取させた。

ラットの高尿酸血症の発症は、Komoriya K. ら、「Eur J Pharmacol」、1993年、第241巻、第3号、p. 183～188に記載の高尿酸血症誘導剤であるオキソソ酸を用いる方法を一部改変して行った。即ち、ラットを、各群で体重が平均化する様に5群に分け、1群5匹でオキソソ酸投与無群、オキソソ酸投与対照群、オキソソ酸・クミン抽出物投与群、オキソソ酸・カホクザンショウ抽出物投与群、オキソソ酸・コウリャン抽出物投与群に分けた。

【0052】

ラットは、12時間の絶食を行った後、オキソソ酸投与無群には0.5w/v%メチルセルロース溶液（400cP、滅菌済、和光純薬工業（株）製）を5mL/kg体重の量で経口投与し、オキソソ酸投与無群以外の群には0.5w/v%メチルセルロース溶液に500mg/5mLの濃度に溶解したオキソソ酸カリウム（Sigma Aldrich Chemie GmbH製）を5mL/kg体重の量で経口投与した。オキソソ酸投与

1 時間後に、オキソン酸・クミン抽出物投与群、オキソン酸・カホクザンショウ抽出物投与群及びオキソン酸・コウリャン抽出物投与群には、それぞれ、0.5 w/v %メチルセルロース溶液に4 g/20 mLの濃度に溶解したクミン抽出物の凍結乾燥物、カホクザンショウ抽出物の凍結乾燥物又はコウリャン抽出物の凍結乾燥物を20 mL/kg体重の量で経口投与し、それ以外の群には0.5 w/v %メチルセルロース溶液を20 mL/kg体重の量で経口投与した。この投与3時間後に、麻酔下において頸静脈から200 µLの採血を行った。得られた血液は、キャピジェクト微量採血管（商品名、テルモ（株）より購入）に移し、3500×gで5分間遠心することで、血清を分離し、血清中尿酸量測定試料とした。

この血清中尿酸量測定試料20 µLに、0.3 mol/Lの過塩素酸を200 µL加え、氷上で30分間放置後、20000×gで20分間遠心し、得られた上清100 µLに、0.2 mol/Lの燐酸二水素ナトリウムを100 µL加え、HPLC用試料とした。得られたHPLC用試料中に含まれる尿酸量を、HPLCシステム（島津製作所製）を用い測定した。HPLCシステムの概要は下記に記す。

【0053】

（HPLCシステム概要）

システムコントローラー：SCL-10A（商品名、島津製作所製）

カラムオープン：CTO-10A（商品名、島津製作所製）

ポンプ：LC-10AD（商品名、島津製作所製）

オートサンプラー：SIL-10A（商品名、島津製作所製）

ディテクター：SPD-10A（商品名、島津製作所製）

【0054】

上記HPLC用試料50 µLをカラム（inertsil ODS-3（商品名）（粒子径5 µm、内径4.6 mm、長さ250 mm、ジューエルサイエンス製））に注入し、カラム温度摂氏40度下で、溶離液（5%メタノール、60 mM燐酸、14 mM燐酸水素二ナトリウム（pH 2.2））を用い、流速0.5 mL/minで溶離した。284 nmの吸光度を測定することで血清中尿酸量の測定を行った。

結果を図2に示す。

【0055】

図2からも明らかなように、高尿酸血症誘導剤であるオキソン酸カリウムを投与することにより血清中尿酸値は増加するが、カホクザンショウ、コウリャン又はクミンの抽出物を投与することで高尿酸血症誘導時の血清中尿酸値の増加が抑制されることがわかる。

【0056】

以上の結果から、カホクザンショウ、コウリャン、クミン及びバラの抽出物は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果、尿酸生成阻害効果、血中尿酸値上昇抑制効果及び痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善、予防又は発症可能性の低下効果を有する。したがって、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤、尿酸生成阻害剤、及び痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤は、キサンチンオキシダーゼによるプリン化合物の代謝異常によって引き起こされる痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防に好適である。

【0057】

4. 本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤の製造

本発明の痛風、高尿酸血症又は循環器疾患の改善又は予防剤について、下記の組成の軟カプセル剤皮の中に大豆油400 mgとコウリャンのエタノール抽出物100 mgを定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

（組成） （配合：質量%）

ゼラチン	70.0
グリセリン	22.9
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
パラオキシ安息香酸プロピル	0.51
水	6.44

10

20

30

40

50

【0058】

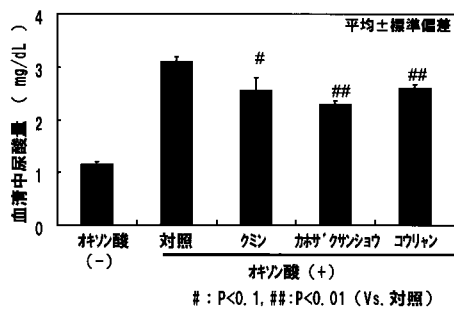
5. 本発明の飲料の製造

本発明の飲料について、コウリヤンのエタノール抽出物を用いて、常法に従って、下記の組成の飲料を製造した。

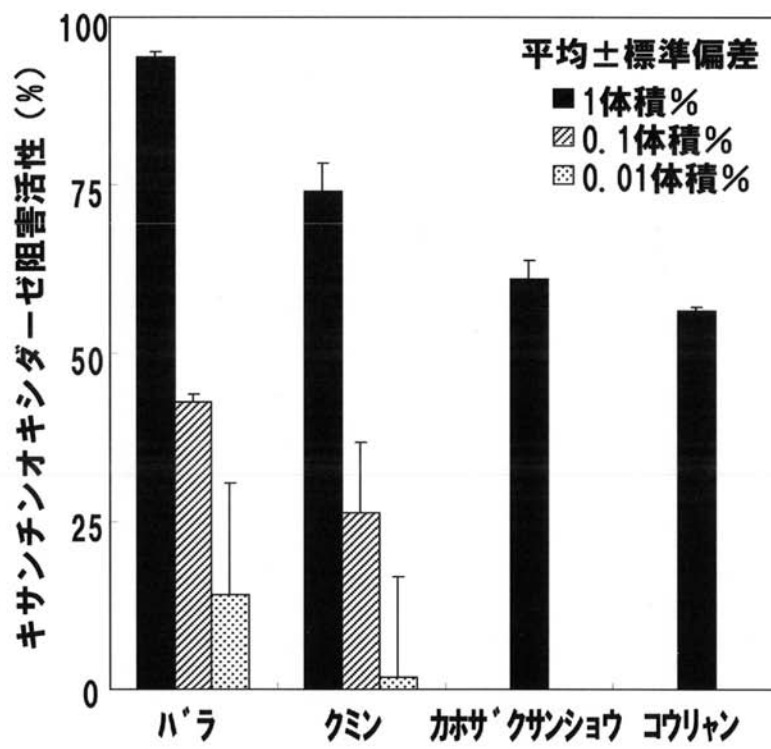
(組成)	(配合：質量%)
脱脂粉乳	3.5
ミルクカゼイン酵素分解物	3.5
フラクトース	9.0
コウリヤンのエタノール抽出物	0.5
クエン酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	83.2

10

【図2】



【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	B
A 2 3 L 2/52 (2006.01)	A 2 3 L 2/00	F

(72)発明者 鈴木 淳
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 橋爪 浩二郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

F ターム(参考) 4B017 LC03 LG15 LG20 LK08 LL09 LP01
4B018 LB01 LB07 LB08 LB10 MD48 MD49 MD61 ME14 MF01
4C088 AB40 AB51 AB62 AB74 AC01 BA08 NA14 ZA36 ZA42 ZA96
ZC20