

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2024-90914
(P2024-90914A)

(43)公開日 令和6年7月4日(2024.7.4)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/164 (2006.01)	A 6 1 K	31/164
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 K	31/047 (2006.01)	A 6 1 K	31/047
A 6 1 K	31/185 (2006.01)	A 6 1 K	31/185
A 6 1 K	31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	31/4166
		審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全30頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-207100(P2022-207100)	(71)出願人	000106324
(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		サンスター株式会社 大阪府高槻市朝日町3番1号
		(74)代理人	110000796 弁理士法人三枝国際特許事務所
		(72)発明者	リハブ アルシャルガビ 大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター 株式会社内
		(72)発明者	石角 篤 大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター 株式会社内
		(72)発明者	松本 元伸 大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター 株式会社内
		F ターム(参考)	4B018 LB08 LB10 LE01 LE02 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 代謝改善用組成物

(57)【要約】

【課題】高グルコース負荷によって生じる代謝異常を抑制し、歯周病予防又は治療用に有用な素材を提供すること。

【解決手段】高グルコース負荷によって生じる代謝異常を抑制可能な特定の素材を含有する、歯周病予防又は治療用組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の表に記載される成分からなる群より選択される少なくとも1種を含む、歯周病予防又は治療用経口組成物。

【表1】

パンテノール	
赤ショウガエキス	
三七人参エキス	
田七人参エキス	10
ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
セイヨウエビラハギエキス	
デビルズクローエキス	
ニクジュヨウエキス	
ルイボス茶エキス	
黄杞葉エキス	
くこの実エキス	
オリーブ果実ポリフェノール	20
朝鮮アザミエキス	
田七エキス	
イノシトール	
コレカルシフェロール	
ショウキョウエキス	
ウコン根茎エキス	
西洋ヤナギエキス	
アラントイン	
Sodium 7-isopropyl-1,4-dimethylazulene-3-sulfonate	30
グリチルリチン酸三ナトリウム	
オドリコソウエキス	
クチナシ果実エキス	
クマザサ葉エキス	
クララ根エキス	
オタネニンジン根エキス	
セイヨウトチノキ種子エキス	
ローズマリー葉エキス	
ワイルドタイムエキス	40
海藻エキス	
カンゾウエキス	
ケイヒエキス	

セネガエキス	
シャゼンソウエキス	
グリチルリチン酸ジカリウム	
アラントイン	
還元パラチノース	
γ-シクロデキストリン	
オトギリソウエキス	10
ゼニアオイ花エキス	
スイカズラ花エキス	
スイカズラ葉エキス	
ショウガエキス	
タウリン	
メチオニン	
L- Histidine Hydrochloride Monohydrate	
L-グルタミン酸ナトリウム	
シャクヤク根エキス	
ウイキョウエキス	20
アルニカ花エキス	
カンゾウエキス	
甜茶エキス	
カミツレエキス	
カミツレエキス	
ノブドウエキス	
オリーブ葉エキス	
エゾウコギエキス	
靈芝エキス	30
シルクペプチド	
L-シトルリン	
ハトムギエキス	
赤米エキス	
ニラ種子エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
マカエキス	40

グリスリンエキス	
大豆エキス	
イチョウ葉エキス	
赤ブドウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアフルプレアエキス	
ヤーコン葉エキス	10
L-カルニチン	
バレリアナ根エキス	
アムラエキス	
イラクサ根エキス	
朝鮮人参エキス	
イラクサエキス	
杜仲エキス	
ゴーヤエキス	
柿葉エキス	
紫玄米エキス	20
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
杜松果	
セロリエキス	
ザクロエキス	30
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
発酵黒ニンニクエキス	
セラミド	
ドクダミ葉エキス	
ケラチン加水分解物	
プラセンタエキス	
Cinnamaldehyde	
プロタミン硫酸塩	40

グルコン酸ナトリウム	
L-アルギニン	
チアミン塩酸塩	
ラクトビオニン酸	
アスパラギン酸	
シトルリン	10
スレオニン	
イソロイシン	
アラニン	
バリン	
プロリン	
L-リジン塩酸塩	
米ぬか	
米ぬか酵素処理物	20
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	

【請求項 2】

以下の表に記載される成分からなる群より選択される少なくとも1種を含む、歯周病予防又は治療用経口組成物。

【表2】

ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
オリーブ果実ポリフェノール	
シャゼンソウエキス	
アラントイン	
γ-シクロデキストリン	10
タウリン	
メチオニン	
L-グルタミン酸ナトリウム	
甜茶エキス	
赤米エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
イチョウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアブルプレアエキス	
ヤーコン葉エキス	
バレリアナ根エキス	20
杜仲エキス	
紫玄米エキス	
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
セラミド	30
ドクダミ葉エキス	
プラセンタエキス	
シンナムアルデヒド	
プロタミン硫酸塩	
L-アルギニン	
スレオニン	
イソロイシン	
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	40

【請求項3】

口腔内細胞における、高グルコース負荷起因の炎症抑制用である、請求項1又は2に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、代謝改善用組成物等に関する。

【背景技術】

【0002】

高グルコース負荷により、細胞内での酸化ストレスが亢進し代謝異常が引き起こされることが知られている。特に、糖尿病患者や糖尿病予備群対象者においては、高グルコース負荷がかかり、代謝が異常になり、各種症状が引き起こされると考えられている。当該症状の中には、口腔内における症状も含まれ得る。

【0003】

例えば、これまでに、糖尿病状態では歯周組織の代謝機能が障害されていることや、糖尿病ラットの歯肉の代謝機能を活性化すると歯槽骨吸収が抑制されること等が報告されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0004】

【非特許文献1】J Clin Periodontol 2017; 44: 463-471. IADR/PER General Session 2018; Presentation ID 1622

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らは、高グルコース負荷によって生じる代謝異常を抑制できる成分を探索した。

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

本発明者らは、高グルコース負荷によって生じる代謝異常を抑制可能な各種成分を見出し、さらに改良を重ねた。

【0007】

本開示は例えば以下の項に記載の主題を包含する。

項1.

以下の表に記載される成分からなる群より選択される少なくとも1種を含む、歯周病予防又は治療用経口組成物。

【0008】

30

40

50

【表1】

パンテノール	
赤ショウガエキス	
三七人参エキス	
田七人参エキス	
ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
セイヨウエビラハギエキス	10
デビルズクローエキス	
ニクジュヨウエキス	
ルイボス茶エキス	
黄杞葉エキス	
くこの実エキス	
オリーブ果実ポリフェノール	
朝鮮アザミエキス	
田七エキス	
イノシトール	20
コレカルシフェロール	
ショウキョウエキス	
ウコン根茎エキス	
西洋ヤナギエキス	
アラントイン	
Sodium 7-isopropyl-1,4-dimethylazulene-3-sulfonate	
グリチルリチン酸三ナトリウム	
オドリコソウエキス	
クチナシ果実エキス	30
クマザサ葉エキス	
クララ根エキス	
オタネニンジン根エキス	
セイヨウトチノキ種子エキス	
ローズマリー葉エキス	
ワイルドタイムエキス	
海藻エキス	
カンゾウエキス	
ケイヒエキス	40

【0009】

セネガエキス	
シャゼンソウエキス	
グリチルリチン酸ジカリウム	
アラントイン	
還元パラチノース	
γ-シクロデキストリン	
オトギリソウエキス	10
ゼニアオイ花エキス	
スイカズラ花エキス	
スイカズラ葉エキス	
ショウガエキス	
タウリン	
メチオニン	
L- Histidine Hydrochloride Monohydrate	
L-グルタミン酸ナトリウム	
シャクヤク根エキス	
ウイキョウエキス	20
アルニカ花エキス	
カンゾウエキス	
甜茶エキス	
カミツレエキス	
カミツレエキス	
ノブドウエキス	
オリーブ葉エキス	
エゾウコギエキス	
靈芝エキス	30
シルクペプチド	
L-シトルリン	
ハトムギエキス	
赤米エキス	
ニラ種子エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
マカエキス	40

【 0 0 1 0 】

グリスリンエキス	
大豆エキス	
イチョウ葉エキス	
赤ブドウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアフルプレアエキス	10
ヤーコン葉エキス	
L-カルニチン	
バレリアナ根エキス	
アムラエキス	
イラクサ根エキス	
朝鮮人参エキス	
イラクサエキス	
杜仲エキス	
ゴーヤエキス	
柿葉エキス	
紫玄米エキス	20
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
杜松果	
セロリエキス	
ザクロエキス	30
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
発酵黒ニンニクエキス	
セラミド	
ドクダミ葉エキス	
ケラチン加水分解物	
プラセンタエキス	
Cinnamaldehyde	
プロタミン硫酸塩	40

【 0 0 1 1 】

グルコン酸ナトリウム	
L-アルギニン	
チアミン塩酸塩	
ラクトビオニン酸	
アスパラギン酸	
シトルリン	10
スレオニン	
イソロイシン	
アラニン	
バリン	
プロリン	
L-リジン塩酸塩	
米ぬか	
米ぬか酵素処理物	20
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	

【 0 0 1 2 】

項 2 .

以下の表に記載される成分からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、歯周病予防又は治療用経口組成物。

【 0 0 1 3 】

30

40

50

【表2】

ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
オリーブ果実ポリフェノール	
シャゼンソウエキス	
アラントイン	
γ-シクロデキストリン	10
タウリン	
メチオニン	
L-グルタミン酸ナトリウム	
甜茶エキス	
赤米エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
イチョウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアブルプレアエキス	
ヤーコン葉エキス	
バレリアナ根エキス	20
杜仲エキス	
紫玄米エキス	
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
セラミド	30
ドクダミ葉エキス	
プラセンタエキス	
シンナムアルデヒド	
プロタミン硫酸塩	
L-アルギニン	
スレオニン	
イソロイシン	
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	40

【0014】

項3.

代謝異常（好ましくは糖代謝異常）を有する対象のための、項1又は2に記載の組成物。

項4.

口腔内細胞における代謝改善（好ましくは糖代謝改善）用組成物である、項1又は2に記載の組成物。

項5.

口腔内細胞における、高グルコース負荷起因のATP代謝異常改善用である、項1又は2に記載の組成物。

項 6 .

口腔内細胞における、高グルコース負荷起因の炎症抑制用である、項 1 又は 2 に記載の組成物。

項 7 .

口腔内細胞が、歯根膜細胞である、請求項 4 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

項 8 .

食品組成物である、項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【発明の効果】

【0015】

高グルコース負荷によって生じる代謝異常を抑制し得る。特に、口腔内の細胞において、高グルコース負荷によって生じる代謝異常（特に ATP 代謝異常）や炎症を抑制し得る。これにより、歯周病を予防または治療することが可能になる。より詳細には、例えば、骨吸収を伴う歯周炎を抑制することにつながり、ひいては当該歯周炎進行に伴う歯喪失をも抑制することが期待できる。10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図 1】ヒト歯根膜線維芽細胞 (Human periodontal ligament fibroblasts; HPLF) に対して高グルコース負荷をかけ、それによって、ATP 代謝がどのように変化するか、及び炎症性サイトカインの遺伝子発現量がどのように変化するかを検討した実験の概要を示す。20

【図 2】ヒト歯根膜線維芽細胞に予め被験物質（サンプル）を適用しておき、その後に高グルコース負荷をかけた際に、どのように ATP 代謝や炎症性サイトカインの遺伝子発現量が変化するかを検討した実験の概要を示す。

【図 3】図 1 に示す検討（被験物質の適用無し）の細胞内 ATP 測定結果を示す。3 d は 3 日後の結果を、6 d は 6 日後の結果を、9 d は 9 日後の結果を、それぞれ示す。また、各日数後の結果を示す棒グラフは、左から順に、コントロール（L - グルコース）、D - グルコース 25 mM、D - グルコース 50 mM、D - グルコース 100 mM、の結果について、コントロールを 100 % としたときの相対値を示す。なお、D - グルコース 25 mM のコントロールは L - グルコース 25 mM、D - グルコース 50 mM のコントロールは L - グルコース 50 mM、D - グルコース 100 mM のコントロールは L - グルコース 100 mM である。30

【図 4】図 1 に示す検討（被験物質の適用無し）の MCP - 1 遺伝子発現量測定結果を RPS18 の発現レベルで補正して示す。3 d は 3 日後の結果を、6 d は 6 日後の結果を、それぞれ示す。また、各日数後の結果を示す棒グラフは、左から順に、コントロール（L - グルコース）、D - グルコース 25 mM、D - グルコース 50 mM、D - グルコース 100 mM、の結果について、コントロールを 1 としたときの相対値を示す。なお、D - グルコース 25 mM のコントロールは L - グルコース 25 mM、D - グルコース 50 mM のコントロールは L - グルコース 50 mM、D - グルコース 100 mM のコントロールは L - グルコース 100 mM である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本開示に包含される各実施形態について、さらに詳細に説明する。本開示は、歯周病予防又は治療用組成物（特に経口組成物）等を好ましく包含するが、これらに限定されるわけではなく、本開示は本明細書に開示され当業者が認識できる全てを包含する。40

【0018】

本開示に包含される歯周病予防又は治療用組成物は、次の表に記載される特定の成分を、1種単独で又は2種以上組み合わせて、含有する。本開示に包含される当該歯周病予防又は治療用組成物を本開示の組成物ということがある。また、これらの特性の成分を本開示の成分ということがある。

【0019】

【表3】

パンテノール	
赤ショウガエキス	
三七人参エキス	
田七人参エキス	
ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
セイヨウエビラハギエキス	10
デビルズクローエキス	
ニクジュヨウエキス	
ルイボス茶エキス	
黄杞葉エキス	
くこの実エキス	
オリーブ果実ポリフェノール	
朝鮮アザミエキス	
田七エキス	
イノシトール	20
コレカルシフェロール	
ショウキョウエキス	
ウコン根茎エキス	
西洋ヤナギエキス	
アラントイン	
Sodium 7-isopropyl-1,4-dimethylazulene-3-sulfonate	
グリチルリチン酸三ナトリウム	
オドリコソウエキス	
クチナシ果実エキス	30
クマザサ葉エキス	
クララ根エキス	
オタネニンジン根エキス	
セイヨウトチノキ種子エキス	
ローズマリー葉エキス	
ワイルドタイムエキス	
海藻エキス	
カンゾウエキス	
ケイヒエキス	40

【0020】

セネガエキス	
シャゼンソウエキス	
グリチルリチン酸ジカリウム	
アラントイン	
還元パラチノース	
γ-シクロデキストリン	
オトギリソウエキス	10
ゼニアオイ花エキス	
スイカズラ花エキス	
スイカズラ葉エキス	
ショウガエキス	
タウリン	
メチオニン	
L- Histidine Hydrochloride Monohydrate	
L-グルタミン酸ナトリウム	
シャクヤク根エキス	
ウイキョウエキス	20
アルニカ花エキス	
カンゾウエキス	
甜茶エキス	
カミツレエキス	
カミツレエキス	
ノブドウエキス	
オリーブ葉エキス	
エゾウコギエキス	
靈芝エキス	30
シルクペプチド	
L-シトルリン	
ハトムギエキス	
赤米エキス	
ニラ種子エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
マカエキス	40

【 0 0 2 1 】

グリスリンエキス	
大豆エキス	
イチョウ葉エキス	
赤ブドウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアフルプレアエキス	
ヤーコン葉エキス	10
L-カルニチン	
バレリアナ根エキス	
アムラエキス	
イラクサ根エキス	
朝鮮人参エキス	
イラクサエキス	
杜仲エキス	
ゴーヤエキス	
柿葉エキス	
紫玄米エキス	20
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
杜松果	
セロリエキス	
ザクロエキス	30
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
発酵黒ニンニクエキス	
セラミド	
ドクダミ葉エキス	
ケラチン加水分解物	
プラセンタエキス	
Cinnamaldehyde	
プロタミン硫酸塩	40

【 0 0 2 2 】

グルコン酸ナトリウム	
L-アルギニン	
チアミン塩酸塩	
ラクトビオニン酸	
アスパラギン酸	
シトルリン	10
スレオニン	
イソロイシン	
アラニン	
バリン	
プロリン	
L-リジン塩酸塩	
米ぬか	
米ぬか酵素処理物	20
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	

【0023】

これらの成分の中でも、次の表に記載される成分がより好ましい。

【0024】

30

40

50

【表4】

ニーム葉エキス	
カンゾウエキス	
オリーブ果実ポリフェノール	
シャゼンソウエキス	
アラントイン	10
γ-シクロデキストリン	
タウリン	
メチオニン	
L-グルタミン酸ナトリウム	
甜茶エキス	
赤米エキス	
タラ根皮エキス	
エキナケアエキス	
イチョウ葉エキス	
マテ茶エキス	
エキナセアブルプレアエキス	
ヤーコン葉エキス	
バレリアナ根エキス	20
杜仲エキス	
紫玄米エキス	
米ぬか	
リン酸マグネシウム	
米ぬかエキス	
オート麦エキス	
ワイルドヤムエキス	
ゴツコラエキス	
ホップエキス	
セラミド	30
ドクダミ葉エキス	
プラセンタエキス	
シンナムアルデヒド	
プロタミン硫酸塩	
L-アルギニン	
スレオニン	
イソロイシン	
パントテン酸カルシウム	
パントテン酸ナトリウム	40

【0025】

本開示の組成物における本開示の成分の含有量は、効果が損なわれない範囲であれば特に限定されないが、例えば0.01～99.99質量%程度が挙げられる。

【0026】

本開示の組成物の摂取形態は、特に限定はされないが、経口摂取であることが好ましい。つまり、本開示の組成物は経口組成物であることが好ましい。本開示の組成物を経口摂取することにより、細胞（特に口腔内の細胞）において、高グルコース負荷による代謝の異常を抑制する効果を好ましく奏され得る。本開示の組成物は、例えば経口医薬品組成物や食品組成物（飲料組成物及び食品添加物組成物を包含する）であることが好ましい。

【 0 0 2 7 】

本開示の組成物は、上記成分を含み、さらに他の成分を含むことができる。当該他の成分は、当該組成物を用いる分野に応じて適宜選択することができる。例えば、薬学的又は食品衛生学的に許容される担体を用いることができる。

【 0 0 2 8 】

医薬組成物として用いる場合、他の成分としては、薬学的に許容される基剤、担体、及び／又は添加剤（例えば溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等）等が例示できる。また、医薬組成物の形態も特に制限されず、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、クリーム剤、パップ剤等が例示できる。

10

【 0 0 2 9 】

食品組成物として用いる場合、他の成分としては、食品衛生学上許容される基剤、担体、添加剤や、その他食品として利用され得る成分・材料などが例示できる。また、食品組成物の形態も特に制限されず、例えば加工食品、健康食品（栄養補助食品、栄養機能食品、病者用食品、特定保健用食品、機能性表示商品等）、サプリメント、病者向け食品（病院食、病人食又は介護食等）等が例示できる。これらは常法により調製することができる。特に、健康食品（栄養補助食品、栄養機能食品、病者用食品、特定保健用食品、機能性表示商品等）、又はサプリメントとして、食品組成物を調製する場合は、継続的な摂取を行いやすいように、例えば顆粒、カプセル、錠剤（チュアブル剤等を含む）、飲料（飲料パウダー、ドリンク剤、スムージー等）等の形態で調製することが好ましく、なかでもカプセル、タブレット、錠剤、飲料パウダー、ドリンク剤、ゼリー、グミの形態が摂取の簡便さの点からは好ましいが、特にこれらに限定されるものではない。なお、食品組成物の中でも食品添加物組成物として用いる場合には、その形態として、例えば液状、粉末状、フレーク状、顆粒状、ペースト状のものが挙げられる。

20

【 0 0 3 0 】

本開示の組成物の摂取対象は、効果が好ましく奏され得るという観点から、代謝異常が生じている対象が好ましく、より具体的には例えば高グルコース負荷に起因する代謝異常が生じている対象が好ましい。高グルコース負荷に起因する代謝異常には、より詳細には例えば、高グルコース負荷起因のATP代謝異常や、ひいては当該代謝異常により引き起こされ得る炎症（高グルコース負荷起因の炎症）なども包含される。また、歯肉炎症をおこしている対象が好ましい。特に限定はされないが、炎症の中でも、炎症サイトカイン発現量が増加している炎症が好ましく、特にMCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)、IL-8 (インターロイキン-8)、及びMMP1 (Matrix metallopeptidase 1) からなる群より選択される少なくとも1種の炎症サイトカインの発現量が増加している炎症が好ましい。

30

【 0 0 3 1 】

また、本開示の組成物を摂取する時期としては、特に限定はされないが、例えば、糖質（特に体内吸収時にグルコースとなり得る糖質）を含む食事を摂取する前若しくは後に摂取するよう用いられ得る。また例えば、歯周病治療中又は後に、再発防止のために好ましく用いられ得る。

40

【 0 0 3 2 】

また、特に制限はされないが、本開示の組成物の摂取により、代謝異常が抑制され得る細胞としては、口腔内の細胞が好ましく、中でも歯肉細胞や歯根膜細胞（特に歯肉線維芽細胞や歯根膜線維芽細胞）が好ましい。歯根膜細胞は、歯周病における免疫応答や炎症反応、歯槽骨吸収に強く関与していることが知られており、最も好ましい。

【 0 0 3 3 】

なお、本明細書において「含む」とは、「本質的にからなる」と、「からなる」をも包含する（The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of."）。また、本開示は、本明細書に説明した構成要件の任意の組み合せを全て包含する。

50

【0034】

また、上述した本開示の各実施形態について説明した各種特性（性質、構造、機能等）は、本開示に包含される主題を特定するにあたり、どのように組み合わせられてもよい。すなわち、本開示には、本明細書に記載される組み合わせ可能な各特性のあらゆる組み合わせからなる主題が全て包含される。

【実施例】

【0035】

以下、例を示して本開示の実施形態をより具体的に説明するが、本開示の実施形態は下記の例に限定されるものではない。

【0036】

10

歯根膜細胞における高グルコース負荷の検討

ヒト歯根膜線維芽細胞 (Human periodontal ligament fibroblasts; HPDLF) に対して高グルコース負荷をかけ、それによって、ATP代謝がどのように変化するか、及び炎症サイトカインの遺伝子発現量がどのように変化するかを検討した（図1）。さらには、ヒト歯根膜線維芽細胞に予め被験物質（サンプル）を適用しておき、その後に高グルコース負荷をかけた際に、どのようにATP代謝や炎症性サイトカインの遺伝子発現量が変化するかを検討した（図2）。より詳細には、次のようにして検討した。なお、以下の詳細な説明は、図2（被験物質有り）記載の検討の説明だが、図1記載の検討についても、被験物質を適用しない点及びD-グルコース濃度を変化させた点以外は同様に行つた。

20

【0037】

[細胞内ATP濃度の測定]

細胞内のATPはLuminescent ATP detection assay kit (ab113849; Abcam) を使用して測定した。ヒト歯根膜線維芽細胞 (Human periodontal ligament fibroblasts; HPDLF) を 0.12×10^5 cells / 100 μL / well の密度で 48 well プレートに播種し 48 時間培養した。細胞を 24 時間、各被験物質（サンプル）(1 μg / mL) で前処置後、引き続き 50 mM の D-glucose (Sigma Aldrich) で 72 時間処置した。対照には同濃度の L-glucose を使用した。その後、50 μL の細胞溶解液を 5 分間添加し、細胞を溶解し ATP を安定化させた。さらに、D-luciferase 試薬を添加し、遮光下で 10 分間インキュベートを行った。ルシフェラーゼ反応による化学発光を Cytation 5 プレートリーダー (BioTek Instruments) を使用して測定し、標準曲線を用いて ATP 濃度 (μM) を測定した。各被験物質（サンプル）を適用したときの ATP 低下改善率 (%) は、次の式を用いて求めた。

30

【0038】

【数1】

$$\text{ATP 低下改善率 (\%)} = \frac{\text{サンプル} - D\text{-glucose}}{L\text{-glucose} - D\text{-glucose}} \times 100$$

40

【0039】

すなわち、ATP 低下改善率 (%) は、サンプル処置後に D-glucose を処置した時の化学発光値から D-glucose のみを処置した時の化学発光値を減算した値を、L-glucose のみを処置した時の化学発光値から D-glucose のみを処置した時の化学発光値を減算した値で除した割合 (%) を示す。

【0040】

[MCP-1、IL-8、MMP-1 の遺伝子発現]

ヒト歯根膜線維芽細胞 (Human periodontal ligament f

50

i b r o b l a s t s ; H P D L F) を 0.45×10^5 c e l l s / 1 m L / w e l l の密度で 12 - w e l l プレートに播種し 72 時間培養した。細胞を 24 時間、各サンプル (1 μ g / m L) で前処置後、引き続き 50 mM の D - glucose (Sigma Aldrich) で 72 時間処置した。対照には同濃度の L - glucose を使用した。総 RNA は R N e a s y M i n i K i t (Q i a g e n) を使用して抽出した。1 本鎖の c D N A は 0.5 μ g の総 RNA より P r i m e S c r i p t R T r e a g e n t K i t (タカラバイオ) を使用して合成した。各遺伝子発現の定量は、7500 Fast リアルタイム P C R システム (A p p l i e d B i o s y s t e m s) を使用し、それぞれに特異的なプライマー、および T B G r e e n F a s t q P C R M i x (タカラバイオ) を用いたインターラーカーテー法により実施した。各遺伝子の発現レベルはそれぞれ、R i b o s o m a l p r o t e i n S 18 (R P S 18) の発現レベルで補正し、L - glucose で処置したときの発現を 1 としたときの相対値を求めた。各被験物質 (サンプル) を適用したときの遺伝子発現抑制率 (%) は、次の式を用いて求めた。
10

【 0 0 4 1 】

【 数 2 】

$$\text{遺伝子発現抑制率 (\%)} = \frac{D\text{-glucose} - \text{サンプル}}{D\text{-glucose} - L\text{-glucose}} \times 100$$

20

【 0 0 4 2 】

すなわち、遺伝子発現抑制率 (%) は、D - glucose のみを処置した時の相対値からサンプル処置後に D - glucose を処置した時の相対値を減算した値を、D - glucose のみを処置した時の相対値から L - glucose のみを処置した時の相対値を減算した値で除した割合 (%) を示す。

【 0 0 4 3 】

図 1 に示す検討 (被験物質の適用無し) の結果を図 3 (細胞内 A T P 濃度測定結果) 及び図 4 (M C P - 1 遺伝子発現量測定結果 : 相対値) に示す。図 3 から、D - グルコース濃度依存的に細胞内 A T P 産生が減少する (つまり、A T P 代謝が低下する) ことが確認できた。また、図 4 から、D - グルコース濃度依存的に炎症性サイトカイン (M C P - 1) の遺伝子発現量が増加することが分かった。
30

【 0 0 4 4 】

さらに、図 2 に示す検討 (被験物質の適用有り) の結果を、次の表に示す。具体的には、次の表に、上述のようにして求めた A T P 低下改善率 (%) 及び各炎症サイトカイン遺伝子発現抑制率 (%) を示す。

【 0 0 4 5 】

40

50

【表 5】

	ATP 低下改善率 %	HG-induced cytokines (遺伝子発抑制率 (%))	
被験物質 (サンプル)	MCP-1	IL-8	MMP1
パンテノール	104	18.7	31.8
赤ショウガエキス	72	43.0	57.9
三七人參エキス	72	4.5	50.7
田七人參エキス	100	10.5	21.8
ニーム葉エキス	55	53.9	101.7
カンゾウエキス	71	54.8	26.8
セイヨウエビラハギエキス	67	-20.1	-85.1
デビルズクローネエキス	67	-8.0	-72.4
ニクジュヨウエキス	82	11.6	33.9
ルイボス茶エキス	89	18.7	72.8
黄杞葉エキス	84	-79.3	-54.6
くこの実エキス	58	-21.4	22.6
オリーブ果実ポリフェノール	75	49.2	64.6
朝鮮アザミエキス	73	41.7	11.6
田七エキス	84	4.0	64.2
イノシトール	69	-6.6	-57.1
コレカルシフェロール	57	136.9	-133.4
ショウキヨウエキス	50	47.0	-31.5
ウコン根茎エキス	50	-266.4	-195.7
西洋ヤナギエキス	50	-101.0	-27.4
			-24.3

【0 0 4 6】

アラントイン	52	77.1	-305.9	35.3
Sodium 7-isopropyl-1,4-dimethylazulene-3-sulfonate	75	91.7	-276.1	74.2
グリチルリチン酸三ナトリウム	77	1.0	-20.3	73.4
オドリコソウエキス	52	-49.9	47.4	-2.9
クチナシ果実エキス	43	42.7	76.9	-71.6
クマザサ葉エキス	40	62.3	-10.8	-17.3
クララ根エキス	43	-3.6	46.5	-10.9
オタネニンジン根エキス	53	-89.3	2.0	-59.8
セイヨウトチノキ種子エキス	45	39.4	98.0	56.6
ローズマリー葉エキス	43	101.6	44.4	81.5
ワイルドタイムエキス	68	-26.0	148.3	53.4
海藻エキス	48	-187.1	-132.8	-205.8
カンゾウエキス	41	-273.3	-345.1	-166.5
ケイヒエキス	58	-246.2	-122.2	-290.6
セネガエキス	52	288.5	139.8	-20.4
シャゼンソウエキス	46	261.3	149.4	119.7
グリチルリチン酸ジカリウム	52	43.6	133.4	-30.2
アラントイン	62	337.1	145.0	93.7
還元パラチノース	55	283.0	143.6	-19.2
γ-シクロデキストリン	82	74.8	148.8	29.1
オトギリソウエキス	63	-40.3	-140.2	-224.3
ゼニアオイ花エキス	40	-17.6	-326.7	-36.7

【 0 0 4 7 】

スイカズラ花エキス	47	54.1	-13.6	-11.6
スイカズラ葉エキス	65	24.5	39.2	-25.5
ショウガエキス	53	26.3	-10.6	18.5
タウリン	119	68.4	129.1	67.5
メチオニン	88	79.9	88.2	23.8
L-Histidine Hydrochloride Monohydrate	96	23.1	55.2	21.4
L-グルタミン酸ナトリウム	108	45.6	198.0	30.9
シャクヤク根エキス	58	-5.7	-15.0	-1.6
ウイキョウエキス	52	70.5	10.1	9.3
アルニカ花エキス	55	-118.6	-793.1	-17.2
カンゾウエキス	42	-38.3	-3.4	32.1
甜茶エキス	56	79.9	74.5	88.2
カミツレエキス	56	96.0	6.9	55.8
カミツレエキス	51	14.5	183.3	35.9
ノブドウエキス	56	-38.6	237.3	72.3
オリーブ葉エキス	64	59.6	-579.0	29.2
エゾウコギエキス	48	54.8	-882.3	21.6
靈芝エキス	59	49.5	-411.9	-10.9
シルクペプチド	50	0.0	192.9	-45.2
L-シトルリン	42	64.9	-57.3	34.4
ハトムギエキス	62	78.3	-57.8	-4.7
赤米エキス	42	16.0	130.4	31.0

【 0 0 4 8 】

ニラ種子エキス	47	-2.0	68.6	-12.3
タラ根皮エキス	67	93.7	48.4	106.5
エキナケアエキス	47	87.7	25.5	47.6
マカエキス	63	40.1	-71.6	50.8
グリシンエキス	50	71.8	-18.6	50.8
大豆エキス	50	58.3	11.4	72.6
イチョウ葉エキス	50	69.2	55.6	94.1
赤ブドウ葉エキス	45	-27.0	48.5	39.0
マテ茶エキス	63	25.1	40.1	67.1
エキナセアフルフレエキス	53	91.8	111.2	34.5
ヤーコン葉エキス	57	116.5	96.1	86.3
L-カルニチン	62	37.2	74.3	-7.1
バレリアナ根エキス	48	73.9	85.7	42.7
アムラエキス	48	74.2	36.2	84.4
イラクサ根エキス	54	147.1	-63.7	86.9
朝鮮人參エキス	63	15.6	16.4	-34.2
イラクサエキス	41	35.6	218.5	33.4
杜仲エキス	63	52.8	24.5	24.5
ゴーヤエキス	50	91.7	-17.4	16.4
柿葉エキス	75	5.3	16.4	114.1
紫玄米エキス	81	14.6	51.7	61.8
米ぬか	63	95.7	114.1	98.7

【 0 0 4 9 】

リン酸マグネシウム	43	133.4	109.9	86.3
米ぬかエキス	54	38.5	61.8	64.8
オート麦エキス	54	46.3	59.0	89.2
ワイルドヤムエキス	54	72.3	144.4	52.1
杜松果	54	75.7	-59.6	56.6
セロリエキス	56	28.9	127.1	-39.4
ザクロエキス	56	45.2	-255.6	28.5
ゴツコラエキス	81	54.5	26.3	32.7
ホップエキス	72	102.5	45.0	129.2
発酵黒ニンニクエキス	81	-96.4	69.6	-43.7
セラミド	72	76.3	113.8	23.8
ドクダミ葉エキス	69	135.6	92.7	63.3
ケラチン加水分解物	60	27.3	8.4	-12.0
プラセンタエキス	55	66.2	90.4	24.8
Cinnamaldehyde	46	112.4	71.8	51.7
プロタミン硫酸塩	52	200.0	44.9	107.5
グルコン酸ナトリウム	86	1.6	87.9	7.1
L-アルギニン	69	26.0	35.2	37.1
チアミン塩酸塩	69	65.6	392.0	72.4
ラクトビオニン酸	78	60.0	31.7	47.4
アスピラギン酸	44	-49.8	325.7	26.8
シトルリン	63	-21.4	251.5	8.6

【 0 0 5 0 】

スレオニン	63	55.7	105.1	24.7
イソロイシン	63	88.7	70.8	56.8
アラニン	44	0.6	54.3	-15.4
バリン	53	-18.9	16.0	-6.9
プロリン	45	59.3	-39.5	50.6
L-リジン塩酸塩	47	57.1	1.1	35.8
米ぬか	54	-244.0	-64.9	-333.4
米ぬか酵素処理物	54	-68.3	-281.2	-34.7
パンクトン酸カルシウム	125	113	29.1	41.3
パンクトン酸ナトリウム	75	-115.2	-69.1	-17.5

10

20

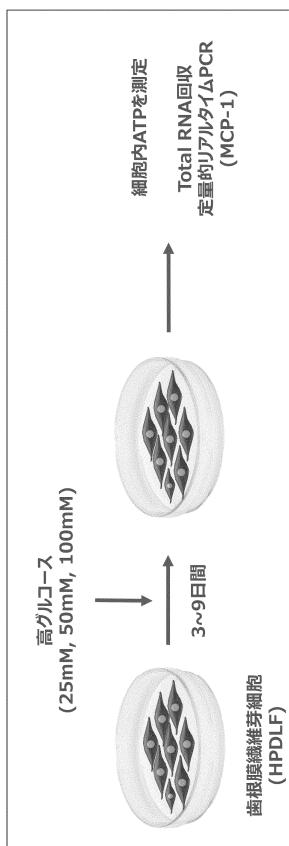
30

40

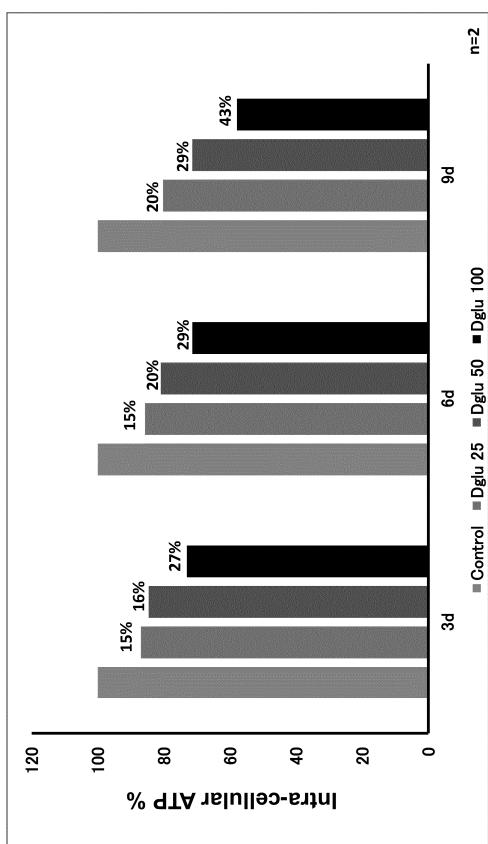
50

【図面】

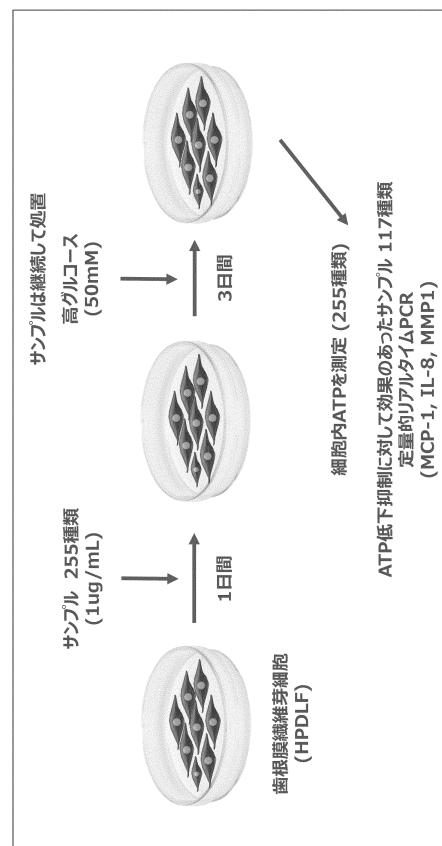
【図 1】



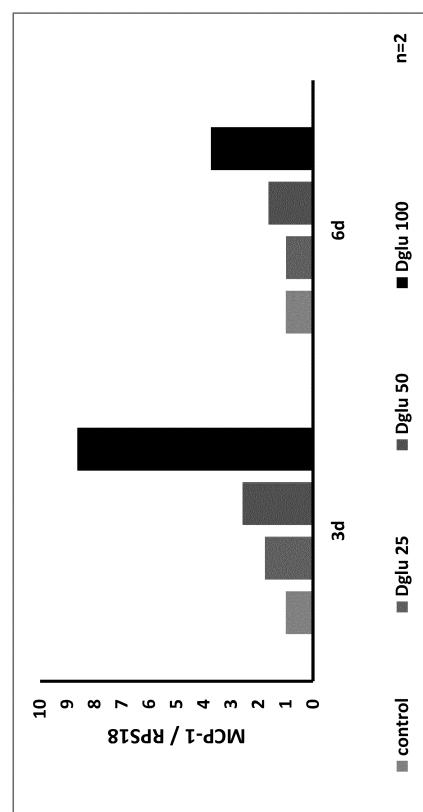
【図 3】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 31/198 (2006.01)	A 61 K 31/198	4 C 2 0 6
A 61 K 31/11 (2006.01)	A 61 K 31/11	
A 61 K 31/205 (2006.01)	A 61 K 31/205	
A 61 K 31/16 (2006.01)	A 61 K 31/16	
A 61 K 38/17 (2006.01)	A 61 K 38/17	
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00	
A 61 K 31/593 (2006.01)	A 61 K 31/593	
A 61 K 35/50 (2015.01)	A 61 K 35/50	
A 61 K 36/9068 (2006.01)	A 61 K 36/9068	
A 61 K 36/9066 (2006.01)	A 61 K 36/9066	
A 61 K 36/23 (2006.01)	A 61 K 36/23	
A 61 K 36/484 (2006.01)	A 61 K 36/484	
A 61 K 36/185 (2006.01)	A 61 K 36/185	
A 61 K 36/64 (2006.01)	A 61 K 36/64	
A 61 K 36/48 (2006.01)	A 61 K 36/48	
A 61 K 36/52 (2006.01)	A 61 K 36/52	
A 61 K 36/815 (2006.01)	A 61 K 36/815	
A 61 K 36/63 (2006.01)	A 61 K 36/63	
A 61 K 36/28 (2006.01)	A 61 K 36/28	
A 61 K 36/258 (2006.01)	A 61 K 36/258	
A 61 K 36/704 (2006.01)	A 61 K 36/704	
A 61 K 36/53 (2006.01)	A 61 K 36/53	
A 61 K 36/744 (2006.01)	A 61 K 36/744	
A 61 K 36/899 (2006.01)	A 61 K 36/899	
A 61 K 36/489 (2006.01)	A 61 K 36/489	
A 61 K 36/02 (2006.01)	A 61 K 36/02	
A 61 K 36/54 (2006.01)	A 61 K 36/54	
A 61 K 36/69 (2006.01)	A 61 K 36/69	
A 61 K 36/68 (2006.01)	A 61 K 36/68	
A 61 K 31/724 (2006.01)	A 61 K 31/724	
A 61 K 36/38 (2006.01)	A 61 K 36/38	
A 61 K 36/35 (2006.01)	A 61 K 36/35	
A 61 K 36/73 (2006.01)	A 61 K 36/73	
A 61 K 36/752 (2006.01)	A 61 K 36/752	
A 61 K 36/87 (2006.01)	A 61 K 36/87	
A 61 K 36/254 (2006.01)	A 61 K 36/254	
A 61 K 36/074 (2006.01)	A 61 K 36/074	
A 61 K 36/8994 (2006.01)	A 61 K 36/8994	
A 61 K 36/8962 (2006.01)	A 61 K 36/8962	
A 61 K 36/25 (2006.01)	A 61 K 36/25	
A 61 K 36/31 (2006.01)	A 61 K 36/31	
A 61 K 36/16 (2006.01)	A 61 K 36/16	
A 61 K 36/84 (2006.01)	A 61 K 36/84	
A 61 K 36/47 (2006.01)	A 61 K 36/47	
A 61 K 36/46 (2006.01)	A 61 K 36/46	
A 61 K 36/42 (2006.01)	A 61 K 36/42	
A 61 K 36/44 (2006.01)	A 61 K 36/44	
A 61 K 36/14 (2006.01)	A 61 K 36/14	
A 61 K 36/78 (2006.01)	A 61 K 36/78	

(51)国際特許分類

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	38/01 (2006.01)	A 6 1 K	38/01
A 6 1 K	31/7012(2006.01)	A 6 1 K	31/7012
A 6 1 K	31/51 (2006.01)	A 6 1 K	31/51
A 6 1 K	31/7032(2006.01)	A 6 1 K	31/7032
A 6 1 K	31/197(2006.01)	A 6 1 K	31/197
A 2 3 L	33/105(2016.01)	A 2 3 L	33/105
A 2 3 L	33/175(2016.01)	A 2 3 L	33/175
A 2 3 L	33/15 (2016.01)	A 2 3 L	33/15
A 6 1 P	3/08 (2006.01)	A 6 1 P	3/08

F ターミ(参考)

LE05 MD03 MD19 MD23 MD49 ME14 MF01 MF02

4C084	AA02 AA03 BA43 BA44 MA52 NA14 ZA671 ZA672 ZC351 ZC352
4C086	AA01 AA02 BC38 BC83 DA14 EA05 EA20 GA07 GA10 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA67 ZC35
4C087	AA01 AA02 BB58 MA52 NA14 ZA67 ZC21
4C088	AA06 AA12 AB02 AB03 AB12 AB15 AB16 AB18 AB19 AB22 AB23 AB24 AB26 AB27 AB33 AB38 AB40 AB43 AB46 AB47 AB48 AB51 AB54 AB56 AB59 AB60 AB61 AB62 AB64 AB73 AB74 AB75 AB77 AB81 AB87 AB88 AC03 AC04 AC05 AC11 BA06 BA08 MA52 NA14 ZA67 ZC35
4C206	AA01 AA02 CA10 CB05 FA53 FA59 GA04 GA25 JA04 JA27 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA67 ZC35