

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5111725号
(P5111725)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 36/18 (2006.01) A 6 1 K 35/78 C
A 6 1 P 37/04 (2006.01) A 6 1 P 37/04

請求項の数 1 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2004-307139 (P2004-307139)</p> <p>(22) 出願日 平成16年10月21日 (2004.10.21)</p> <p>(65) 公開番号 特開2006-117584 (P2006-117584A)</p> <p>(43) 公開日 平成18年5月11日 (2006.5.11)</p> <p>審査請求日 平成19年10月16日 (2007.10.16)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 509205652 株式会社 バイオセラピー開発研究センター 石川県金沢市天神町一丁目18番13号 メゾン田井302号</p> <p>(73) 特許権者 503110509 太田 富久 石川県金沢市御所町1丁目310</p> <p>(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔</p> <p>(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節</p> <p>(74) 代理人 100101904 弁理士 島村 直己</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スイゼンジナを用いた医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

スイゼンジナの熱水抽出物又はその処理物を含有する免疫賦活剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スイゼンジナの食品及び医薬組成物としての用途に関する。

【背景技術】

【0002】

スイゼンジナ（金時草）は学名をGynura bicolorといい、原産地は熱帯アジアである。我が国には18世紀頃に中国から伝わったとされている。和名は初期の頃の栽培地である熊本市の水前寺にちなんでつけられたとされている。学名のb i c o l o rは、葉の表は緑色であるのに対して裏側が赤紫色であることから命名されたと考えられる。金沢市の特産野菜（加賀野菜）の一種で、葉の裏側の赤紫色（金時色）にちなんで金時草（キンジソウ）と呼ばれている。赤紫色は抗酸化活性成分であるアントシアニンに由来し、血圧降下作用を示す - アミノ酪酸（GABA）も得られている。

【0003】

スイゼンジナ又はその抽出物の薬理効果に関する報告はほとんどなく、免疫賦活作用、血糖降下作用については何ら報告されていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】**【0004】**

本発明の目的は、スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を用いた食品及び医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

本発明は、以下の発明を包含する。

- (1) スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を含有する食品。
- (2) 免疫賦活させるための前記(1)に記載の食品。
- (3) 血糖値を低下させるための前記(1)に記載の食品。
- (4) 抗肥満食品である前記(1)に記載の食品。
- (5) 体質改善させるための前記(1)に記載の食品。
- (6) スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を含有する医薬組成物。
- (7) スイゼンジナ由来で免疫賦活活性を示す物質を含有する免疫賦活剤。
- (8) スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を含有する免疫賦活剤。
- (9) 食品に添加するための前記(7)又は(8)に記載の免疫賦活剤。
- (10) スイゼンジナ由来で血糖降下活性を示す物質を含有する血糖降下剤。
- (11) スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を含有する血糖降下剤。
- (12) 食品に添加するための前記(10)又は(11)に記載の血糖降下剤。

10

【発明の効果】

20

【0006】

本発明によれば、スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を含有し、免疫賦活作用及び血糖降下作用を有する食品及び医薬組成物を提供することができる。本発明の食品及び医薬組成物は、免疫賦活作用、血糖降下作用及び抗肥満作用を有することから、体質改善剤としても有用である。

【発明を実施するための最良の形態】**【0007】**

本発明においては、スイゼンジナは、乾燥粉末、抽出物又はその処理物として用いられる。抽出原料となるスイゼンジナは、全草、葉、あるいは根のいずれでもよいが、好ましくは全草が用いられる。

30

【0008】

本発明において、スイゼンジナ由来で免疫賦活活性を示す物質とは、スイゼンジナから得られるものであって、免疫能を活性化させるものであれば、特に制限はなく、例えば、スイゼンジナの抽出物、又はこれに分離、精製、単離等の各種処理の少なくとも1つを施したものであって免疫賦活活性を保持しているものをいう。

【0009】

また、スイゼンジナ由来で血糖降下活性を示す物質とは、スイゼンジナから得られるものであって、血糖値の上昇を抑制する活性を有するものであれば、特に制限はなく、例えば、スイゼンジナの抽出物、又はこれに分離、精製、単離等の各種処理の少なくとも1つを施したものであって血糖降下活性を保持しているものをいう。

40

【0010】

抽出溶媒としては、水；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール；エステル類、例えば酢酸エチル等の酢酸エステル；エーテル類、例えばエチルエーテル、ジオキサン；ケトン類、例えばアセトン等が挙げられる。抽出物を一旦溶媒除去して乾燥物として用いる場合には、前述した任意の溶媒を単独で又は混合して用いることができる。一方、抽出物を溶媒に溶解した状態で用いる場合には、人体に対して有害な作用を示さない溶媒を用いる必要があり、この場合には、水、エタノール又はこれらの混合物を用いることが好ましい。抽出に際して、スイゼンジナ的全草、葉、根等は、そのまま用いることができ、また乾燥後に破砕又は粉碎して溶媒との接触を高めることもできる。

50

【0011】

スイゼンジナの全草、葉等の1kg当り溶媒2~4Lで抽出する。抽出温度は、室温ないし溶媒の常圧下での沸点の範囲内であり、抽出時間は、抽出温度等により異なるが、好ましくは、室温の場合24~30時間、溶媒の常圧下での沸点で行う場合0.5~2時間である。

【0012】

このようにして得られた抽出液は、必要に応じて、布、ステンレスフィルター、濾紙、濾過滅菌用フィルター等で濾過して不溶物、不純物等を除去して用いてもよい。また、濾過後の抽出液に、スプレードライ処理、フリーズドライ処理、超臨界処理等の処理を施してもよい。

10

【0013】

スイゼンジナ乾燥粉末は、スイゼンジナの全草等の1kgを水洗後、温風乾燥機で90にて乾燥、粉碎して、粒径0.005~0.1mmの粉末とする。

【0014】

このようにして得られる乾燥粉末、抽出物又はその処理物は、そのまま本発明の食品、医薬組成物、免疫賦活剤及び血糖降下剤の有効成分として用いることができる。また、当該抽出物等をイオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、透析等の各種精製手段により処理し、更に活性を高めた処理物として用いてもよい。

【0015】

本発明の食品、医薬組成物、免疫賦活剤及び血糖降下剤は、スイゼンジナの乾燥粉末、抽出物又はその処理物を公知の食品用担体又は医薬用担体と組合せて製剤化することができる。投与形態としては、特に制限はなく、必要に応じ適宜選択されるが、一般には錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤等の経口剤として使用される。また、本発明の医薬組成物、免疫賦活剤及び血糖降下剤は、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤、軟膏剤等の非経口剤として使用してもよい。また、本発明の食品、免疫賦活剤及び血糖降下剤は、食品、チューインガム、飲料等に添加して、いわゆる特定保健用食品（例えば、体質改善用食品、免疫調節機能性食品、血糖降下性食品、抗肥満食品）等とすることもできる。

20

【0016】

本発明の食品、医薬組成物、免疫賦活剤及び血糖降下剤の投与量は、患者の年齢、体重、疾患の程度、投与経路により異なるが、経口投与では、スイゼンジナ抽出物、乾燥粉末の乾燥粉末として、通常1日5~500mgであり、投与回数は、通常、経口投与では1日1~3回である。

30

【0017】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等の賦形剤を用いて常法に従って製造される。

【0018】

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0019】

結合剤の具体例としては、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロースナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルア

40

50

ルコール、アラビアゴム、アラビアゴム末、寒天、ゼラチン、白色セラック、トラガント、精製白糖、マクロゴールが挙げられる。

【 0 0 2 0 】

崩壊剤の具体例としては、結晶セルロース、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、トラガントが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

界面活性剤の具体例としては、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールが挙げられる。

10

【 0 0 2 2 】

滑沢剤の具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ロウ類、水素添加植物油、ポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【 0 0 2 3 】

流動性促進剤の具体例としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

また、本発明の食品、医薬組成物、免疫賦活剤及び血糖降下剤は、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤として投与する場合には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【 実施例 】

【 0 0 2 5 】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

30

【 0 0 2 6 】

(製造例 1) スイゼンジナ抽出物の調製

スイゼンジナの全草の 1 . 5 k g、あるいは乾燥した全草の 1 5 0 g を 9 0 ~ 1 0 0 の熱水 2 ~ 4 L で 1 ~ 2 時間抽出した。濾過により固形物を除いた抽出液を凍結乾燥あるいはスプレードライにかけて、約 4 0 g の抽出物を得た。

【 0 0 2 7 】

(製造例 2) スイゼンジナ乾燥粉末の調製

スイゼンジナの全草の 1 5 . 3 2 k g を水道水にて洗浄し、温風乾燥機で 9 0 にて 4 ~ 5 時間乾燥し、乾燥品 0 . 9 9 k g を得た。スイゼンジナの乾燥品 0 . 9 9 k g を中型粉砕機を用いて室温、湿度 7 5 % の条件下粉砕し、粒径 0 . 0 0 5 ~ 0 . 1 m m (平均粒径 0 . 0 2 5 m m) の乾燥粉末 0 . 9 3 k g を得た。

40

【 0 0 2 8 】

(実施例 1) ヒト末梢血単球由来樹状細胞誘導能に基づく免疫賦活効果の評価

ヒト末梢血単核細胞を材料として用い、試料の添加による樹状細胞 (D C) の誘導能を評価する。なお、ポジティブコントロールとしてピシバニールを用いる。評価法としては、活性化 D C の表面抗原 (C D 8 0 , C D 8 3) をモノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーを用い解析した。

【 0 0 2 9 】

50

(方法)

(1) 材料

実験者自身の末梢血を材料として用いた。

(2) 免疫賦活効果評価用の試料

(a) 製造例1で得たスイゼンジナ抽出物。

(b) ポジティブコントロールとしてピシバニールを用いた。

(3) 末梢血単核細胞(PBMC)の分離

ヘパリン加採血された全血検体からFicoll-Paque比重遠心法によりPBMCを分離した。

(4) 末梢血単球由来のDCの誘導とその表面抗原の測定 10

PBMCを炭酸ガスインキュベーターで1時間処理し、単球に富む付着細胞分画を得た。得られた細胞をIL-4、GM-CSF各々500U/mL存在下に5%ヒトAB血清加RPMI-1640中で培養した。培養には25cm²フラスコを用い、1フラスコ当たり2×10⁶個のディッシュ付着細胞を散布した。培養0~6日の間毎日1回試料を加えた。7日目にコントロール及び試料を添加したフラスコから全てのDCを回収し、その表面抗原(CD80, CD83)をモノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーで解析した。

【0030】

(結果)

マーカーとしてCD80、CD83及びCD86の3種の表面抗原を用い、ポジティブコントロールとしてのピシバニールと製造例1で得たスイゼンジナ抽出物との樹状細胞活性化を比較したところ、300mg/mLの濃度では両者同等の活性化を示した。結果を表1に示す。 20

【0031】

【表1】

免疫賦活活性試験	CD80	CD83	CD86
ピシバニール 0.02 mg/mL	68.0%	79.0%	62.9%
スイゼンジナ 300 mg/mL	71.1%	62.5%	60.9%
スイゼンジナ 30 mg/ml	44.4%	26.1%	36.0%

30

【0032】

前記の結果は、スイゼンジナ抽出物の免疫賦活作用は末梢血単球由来樹状細胞の誘導能(CD80の発現増強)及び成熟化(CD83の発現増強)の2面からなることを示す。 40

【0033】

(実施例2) 抗肥満試験

正常マウス(ICR)を用い、これに高脂肪・高カロリー飼料を摂取させて急性肥満を惹起させた。急性肥満モデルマウスに製造例1で得たスイゼンジナ抽出物を経口投与して、体重、飼料の摂取量、及び血中のグルコースレベルを調べた。

【0034】

(方法)

使用動物：ICRマウス(雄性、5週齢、日本チャールズリバー)

使用匹数：7~10匹/群

マウスの群分け：3群(1：一般飼育飼料投与群(通常飼育ICR正常対照群、n=7) 50

、2：高脂肪・高カロリー飼料投与群（肥満対照群、 $n = 10$ ）、3：高脂肪・高カロリー飼料にスイゼンジナ抽出物の経口投与群（ $n = 10$ ）。

【0035】

マウス飼育飼料

検体投与：製造例1で得たスイゼンジナ抽出物を 100 mg / kg となるように精製水で調製し、体重 10 g 当り 0.1 mL の用量になるように経口投与用のマウスゾンデを用いて2日に1回、強制経口投与した。検体は作り置きせずに、用時作製するとともに経口投与の時間は毎回20時に行った。なお、経口投与を毎日行わずに2日に1回にしたのはマウスに対するストレスを緩和することを目的としている。

飼育条件：マウスをマウス・ラット飼育用の木材チップを敷いた小口のプラスチックケージに5匹ずつ分け、 $25 \pm 2 \sim 3$ の室温（湿度は不明）で飼育した。

給水：実験期間中の摂水は自由とし、摂水量の測定は行わなかった。なお、摂水は水道水（超軟水は下痢の原因となるので使用しなかった）とし給水ピンは2日おきに1回、交換した。

飼育方法：アニマルハンドリングはGLP規格に基づき、苦痛をなるべく軽減するよう配慮して実験した。

【0036】

前記に従って用意したマウスについて、5匹当り 100 g 前後の飼料を与えて飼育を開始した。次いで、あらかじめ計測していたマウス体重当りに換算した検体を経口投与した。なお、体重測定と経口投与、及び餌の摂取量の計測は、マウスの活動が活発化する19時以降に行い、経口投与は20時を目標に行った。経口投与開始から毎日、同じ時間帯にケージのステンレス網に残存する飼料の正確な重量とマウス個々の体重を計測し、これを17日間行った。飼育日数が進むにつれて減量する飼料は4日1回、新しい飼料と交換した。

【0037】

採血：17日間の実験終了後に、マウスをエーテル麻酔下に心臓から全身血を採取し、遠心後に血清を得て -80 に保存した。なお、血清採取はヘパリン化をしないで行った。血中のグルコース含量の測定：前記の方法に準じて得られた血清について、「グルコースCII-テストワコー（和光純薬社製）（ムタロターゼ・GOD法）」を用い、マニュアルにしたがって測定した。グルコース含量は何れも mg / dL で表示した。

データ解析：体重の比較増減、飼料摂取量、グルコース含量は平均値 \pm 標準誤差で表した。有効性の判定は対照群（正常あるいは肥満対照群）と検体投与群との間で薬理学的な有意差検定（ANOVA及びダンネットのt検定）を行い、5%未満の危険率を有意差ありと判断した。

【0038】

（結果）

高脂肪・高カロリー飼料の摂取は、正常マウスにおいて著しい体重の増加と体内脂肪の増加と血糖値の上昇をもたらすことが明らかになった。このモデルにおいて、製造例1で得たスイゼンジナ抽出物を 100 mg / kg の用量でマウスに経口投与することにより、餌の摂取量が有意に増加するにも拘わらず、体重の増加量は高脂肪・高カロリー飼料のみの投与群に比較して低く推移した。実験終了日に採血した際の血糖値のレベルは、スイゼンジナ抽出物の投与により有意に減少した。結果を表2に示す。

【0039】

10

20

30

40

【表 2】

肥満マウス試験	体重 (g)	血糖値比率 (%)
対照群	37.9	100
スイゼンジナ投与群	36.9	95.9

フロントページの続き

- (72)発明者 太田 富久
石川県金沢市角間町又7番地 国立大学法人金沢大学内
- (72)発明者 牛島 ひろみ
石川県能美郡辰口町旭台2-5-3 株式会社ビーロード内

審査官 石井 裕美子

- (56)参考文献 特開2004-173546(JP,A)
特開平11-246396(JP,A)
特開2000-212092(JP,A)
特開2003-252766(JP,A)
特開昭60-011416(JP,A)
榎本俊樹 他, 高血圧自然発症ネズミ(SHR)の血圧と血液成分に及ぼすキンジソウの影響, 日本食品科学工学会大会講演集, 2001年, Vol.48th, p.56
中村能則 他, 石川特産食品の栄養成分及び安全性に関する調査結果, 石川県保健環境センター研究報告書, 2001年, No.38, p.93-96
玉井浩, ビタミン・バイオフィクターの新機能の発掘(2) 高齢者の免疫能増強とビタミン, ビタミン, 1994年, Vol.68, No.9, p.523-526
古庄律 他, WBN/Kobラットの過酸化脂質生成および細胞性免疫能に及ぼすβ-カロテン投与の影響, ビタミン, 2000年, Vol.74, No.4, p.209
FURUSHO, T. et al, Administration of β-carotene Suppresses Lipid Peroxidation in Tissues, Int J Vitam Nutr Res, 2002年, Vol.72, No.2, p.71-76
林 美央, 金時草の抗酸化性と有効利用技術, 石川県農業総合研究センター研究報告, 2002年, 第24号, 第25-33頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00 - 36/9068
A61P 37/04
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)