

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6902329号
(P6902329)

(45) 発行日 令和3年7月14日 (2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月23日 (2021.6.23)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 36/28 (2006.01)

A 6 1 K 36/28

A 6 1 K 36/634 (2006.01)

A 6 1 K 36/634

A 6 1 K 8/49 (2006.01)

A 6 1 K 8/49

請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-75502 (P2016-75502)
 (22) 出願日 平成28年4月4日 (2016.4.4)
 (65) 公開番号 特開2017-186270 (P2017-186270A)
 (43) 公開日 平成29年10月12日 (2017.10.12)
 審査請求日 平成31年1月23日 (2019.1.23)

(73) 特許権者 306018376
 クラシエホールディングス株式会社
 東京都港区海岸3丁目20番20号
 (74) 代理人 100174849
 弁理士 森脇 理生
 (74) 代理人 100150142
 弁理士 相原 礼路
 (72) 発明者 荒居 彩子
 東京都港区海岸3丁目20番20号
 (72) 発明者 稲益 悟志
 東京都港区海岸3丁目20番20号
 (72) 発明者 与茂田 敏
 東京都港区海岸3丁目20番20号

審査官 古閑 一実

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮脂腺細胞の活性化の抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の活性化を抑制することを介して、尋常性ざ瘡（ただし、Propionibacterium acnesによる炎症性ざ瘡を除く）、ざ瘡、酒さ、脂漏性皮膚炎またはマラセチア毛包炎を治療、改善または予防するための組成物（ただし、十味敗毒湯を含むものを除く）。

【請求項2】

前記アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを、ゴボウ、ゴボウシ、ゴボウスプラウトもしくはレンギョウまたはこれらから抽出したエキスとして含有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の組成物を含有する、尋常性ざ瘡（ただし、Propionibacterium acnesによる炎症性ざ瘡を除く）、ざ瘡、酒さ、脂漏性皮膚炎またはマラセチア毛包炎を治療、改善または予防するための医薬品。

【請求項4】

請求項1または2に記載の組成物を含有する、尋常性ざ瘡（ただし、Propionibacterium acnesによる炎症性ざ瘡を除く）、ざ瘡、酒さ、脂漏性皮膚炎またはマラセチア毛包炎を治療、改善または予防するための化粧品。

【請求項5】

アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の

活性化を抑制することを介して、尋常性ざ瘡（ただし、*Propionibacterium acnes*による炎症性ざ瘡を除く）、ざ瘡、酒さ、脂漏性皮膚炎またはマラセチア毛包炎を改善または予防するための食品組成物（ただし、十味敗毒湯を含むものを除く）。

【請求項6】

前記アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを、ゴボウ、ゴボウシ、ゴボウスプラウトもしくはレンギョウまたはこれらから抽出したエキスとして含有する、請求項5に記載の食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、皮脂腺細胞の活性化の抑制剤、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための組成物および皮脂腺細胞の活性化を抑制するための食品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

皮脂腺（脂腺）は、皮膚の内部に存在し、皮脂を分泌する外分泌腺である。皮脂腺は、皮脂を産生する皮脂腺細胞（脂腺細胞）を有する。皮脂腺細胞は、細胞内に脂肪滴（本明細書において「脂質滴」または「油滴」ともいう。）を形成する。脂肪滴を形成しつつある皮脂腺細胞や脂肪滴が充満した細胞は分化細胞とよばれ、分化細胞が崩壊することにより皮脂が分泌される。

20

【0003】

皮脂は、脂肪腺から分泌される脂肪などを含む液体である。皮脂は、皮脂腺細胞が脂肪滴を蓄積した後崩壊することによって皮脂腺内腔に放出され、その後皮膚表面に分泌される。ヒトの皮脂の主要成分は、ワックスエステル、トリグリセリドおよびスクアレンであり、これらは、純粋に皮脂腺細胞から産生される。一方、分泌される皮脂にはコレステロールエステルやコレステロールが含まれるが、これらは皮脂腺細胞膜の崩壊産物や表皮に由来する。また、分泌される皮脂には遊離脂肪酸も含まれるが、これは分泌後にトリグリセリドが加水分解して生じるといわれている。

【0004】

皮脂腺には、ホルモン、レチノイド、遊離脂肪酸および外来性物質などの多数の因子が影響を及ぼしている。皮脂腺に影響を及ぼすホルモンには、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、糖質コルチコイド、下垂体ホルモン、甲状腺ホルモンおよびインスリンなどが挙げられる。アンドロゲンは特に重要であり、皮脂腺を発達させ、多くの皮脂を合成および分泌させることが報告されている。一方、エストロゲンは、皮脂腺の活動を抑制することが知られている。このように、皮脂腺に影響を及ぼす因子には、皮脂腺の活動を活発化させるものと抑制させるものがある。

30

【0005】

また、皮脂腺は、加齢に伴って体積が変化する。皮脂腺は、新生児では大きく、乳児において萎縮するが、思春期にアンドロゲンの影響を受けて増大する。脂腺細胞の体積変化は、性別によっても異なっている。

40

【0006】

皮膚上に分泌された皮脂は、表皮の保湿や、病原菌の侵入からの保護のために働くと言われているが、その機能ははっきりとは分かっていない。皮脂腺は、いくつかの疾患に関与することが報告されている（非特許文献1）。皮脂腺は、たとえばざ瘡、ざ瘡様発疹症、酒さ、劇症酒さ、口囲皮膚炎、酒さ様皮膚炎、顔面播種状粟粒性狼瘡、脂漏、脂漏性皮膚炎、マラセチア毛包炎、皮脂欠乏症、面皰母斑、脂腺母斑、脂腺増殖症、多発性脂腺囊腫、脂腺腺腫および脂腺癌などに関与することが報告されている。ざ瘡には、尋常性ざ瘡（いわゆるにきび）などが含まれる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【0007】

【非特許文献1】最新皮膚科学大系、中山書店、2004年3月、第19巻、p.261～263

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

皮脂腺細胞が関与する様々な疾患に対する新たな治療方法の開発が望まれている。そこで、本発明は、皮脂腺細胞の活性化を抑制することができる新規の抑制剤および組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

10

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、皮脂腺細胞をアルクチゲニンで処理したときに、皮脂腺細胞における脂質合成量を有意に減少させ、脂肪滴の大きさを有意に減少させることを見出した。これらの結果から、本発明者らは、アルクチゲニンに皮脂腺細胞の活性化を抑制する作用があることを見出し、本発明を完成させた。

【0010】

本発明は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の活性化の抑制剤を提供する。

【0011】

また本発明は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための組成物を提供する。

20

【0012】

また本発明は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを、ゴボウ、ゴボウシ、ゴボウスプラウトもしくはレンギョウまたはこれらから抽出したエキスとして含有する、上記組成物を提供する。

【0013】

また本発明は、上記組成物を含有する医薬品を提供する。

【0014】

また本発明は、上記組成物を含有する化粧品を提供する。

【0015】

また本発明は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための食品組成物を提供する。

30

【0016】

また本発明は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを、ゴボウ、ゴボウシ、ゴボウスプラウトもしくはレンギョウまたはこれらから抽出したエキスとして含有する、上記食品組成物を提供する。

【発明の効果】

【0017】

本発明の抑制剤および組成物は、皮脂腺細胞における脂質の合成および蓄積を抑制することができる。したがって、本発明によれば、皮脂腺細胞における脂質の蓄積や、皮脂の分泌の亢進または過剰により生じる様々な疾患や症状を治療、改善および予防するための新たな治療方法確立することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】脂肪滴の直径の測定方法を説明する図。

【図2】皮脂腺細胞をアルクチゲニンで処理したときの脂肪滴の直径（長さ）を示すグラフ。

【図3】皮脂腺細胞における染色された脂質の顕微鏡画像を表す図。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための抑制剤を提供する。

50

【0020】

本明細書において「皮脂腺細胞」は、皮脂腺に含まれ、皮脂を産生する細胞（脂腺細胞）をいう。また、本明細書において「皮脂腺細胞の活性化」とは、皮脂腺細胞が脂質を合成または蓄積すること、あるいは皮脂腺細胞が細胞内に脂肪滴を形成することをいう。本明細書において「皮脂腺細胞の活性化を抑制する」とは、皮脂腺細胞における脂質の合成または蓄積を抑制すること、皮脂腺細胞内の脂質の合成量または蓄積量を減少させること、あるいは皮脂腺細胞における脂肪滴形成を抑制することを意味する。皮脂腺細胞において合成または蓄積される脂質には、たとえばグリセリン脂肪酸エステル、トリグリセリド、ワックスエステルおよびスクアレンなどが含まれる。

【0021】

本発明の抑制剤は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する。アルクチゲニンおよびアルクチインは、ゴボウ等の植物に含まれるジフェニルプロパノイド（リグナン類）の1つである。アルクチインは、アルクチゲニンの前駆体であり、生体内で代謝されてアルクチゲニンになることが知られている。アルクチゲニンおよび／またはアルクチインとして、化学的に合成したアルクチゲニンおよび／またはアルクチインを用いてもよいし、植物から単離したアルクチゲニンおよび／またはアルクチインを用いてもよい。また、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインとして、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを含む植物そのものまたは植物から抽出したエキスをを用いてもよい。アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを含む植物には、たとえばゴボウ（スプラウト・葉・根茎・ゴボウシ）、アイノコレンギョウ（花・葉・果実・根茎）、チョウセンレンギョウ（花・葉・果実・根茎）、レンギョウ（花・葉・果実・根茎）、シナレンギョウ（花・葉・果実・根茎）、ベニバナ、ヤグルマギク、アメリカオニアザミ、サントリソウ（ギバナアザミ）、カルドン、ゴロツキアザミ、アニウロコアザミ、ゴマ、モミジヒルガオ、シンチクヒメハギ、チョウセンテイカカズラ、テイカカズラ、ムニンテイカカズラ、ヒメテイカカズラ、トウキョウチクトウ、ケテイカカズラ、リョウカオウ、オオケタデ、ヤマザクラ、シロイヌナズナ、アマランス、クルミ、エンバク、スペルタコムギ、軟質コムギ、メキシコイトスギおよびカヤが含まれる。なかでも、ゴボウ（特にゴボウシおよびゴボウスプラウト）およびレンギョウ（特に葉）は、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインの含有量が高いため好ましい。

【0022】

アルクチゲニンおよび／またはアルクチインとして植物から抽出したエキスをを用いる場合、エキスは、たとえば以下の方法によって植物から調製してもよい。本発明において使用されるエキスは、たとえばアルクチゲニンおよび／またはアルクチインを含む植物から、酵素変換工程および有機溶媒による抽出工程の2段階により抽出してもよい。

【0023】

酵素変換工程は、植物に内在する酵素である β -グルコシダーゼにより、該植物に含まれているアルクチインをアルクチゲニンに酵素変換する工程である。具体的には、植物を乾燥し切裁したものを適切な温度に保持することにより内在の β -グルコシダーゼを作用させて、アルクチインからアルクチゲニンへの反応を進行させる。たとえば、切裁した植物に水などの任意の溶液を加えて、30℃付近の温度（20～50℃）の間にて攪拌することなどにより、植物を任意の温度に保持することができる。

【0024】

有機溶媒による抽出工程は、任意の適切な有機溶媒を使用して、植物からアルクチゲニンおよびアルクチインを抽出する工程である。すなわち、上記の酵素変換工程によりアルクチゲニンが高含量となった状態で、適切な溶媒を添加して、植物からエキスを抽出する工程である。たとえば、植物に適切な溶媒を添加して、適切な時間加熱攪拌してエキスを抽出する。また、加熱攪拌以外にも、加熱還流、ドリップ式抽出、浸漬式抽出または加圧式抽出法などの当業者に公知の任意の抽出法を使用して、エキスを抽出することができる。

【0025】

アルクチゲニンは水難溶性であることから、有機溶媒を添加することにより、アルクチゲニンの収率を向上させることができる。有機溶媒は、任意の有機溶媒を使用することができる。たとえば、メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール、並びにアセトンを使用することができる。安全性の面を考慮すると、本発明の皮脂腺細胞活性化抑制剤に用いるエキスの製造方法では、有機溶媒として30%量のエタノールを使用することが好ましい。エキスから溶媒を留去するとペースト状の濃縮物が得られ、この濃縮物をさらに乾燥すると乾燥物を得ることができる。

【0026】

本発明の抑制剤は、任意の形態の製剤であることができる。本発明の抑制剤は、経口投与製剤として、たとえば糖衣錠、バッカル錠、コーティング錠およびチュアブル錠等の錠剤；トローチ剤；丸剤；散剤；硬カプセル剤および軟カプセル剤を含むカプセル剤；顆粒剤；ならびに懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤等の液剤などであることができる。

10

【0027】

また、本発明の抑制剤は、静脈注射、皮下注射、腹腔内注射、筋肉内注射、経皮投与、経鼻投与、経肺投与、経腸投与、口腔内投与および経粘膜投与などの非経口投与製剤であることができる。本発明の抑制剤は、たとえば、注射剤、経皮吸収テープ、エアゾール剤および坐剤などであることができる。

【0028】

また、本発明の抑制剤は、外用剤として提供されることができる。本発明の外用剤は、医薬品、医薬部外品および化粧品などであることができる。本発明の外用剤は、皮膚、頭皮、毛髪、粘膜および爪などに適用するための外用剤であることができる。外用剤には、たとえばクリーム剤、軟膏剤、液剤、ゲル剤、ローション剤、乳液剤、エアゾール剤、スティック剤、シートマスク剤、固形剤、泡沫剤、オイル剤およびチック剤等の塗布剤；パップ剤、プラスター剤、テープ剤およびパッチ剤等の貼付剤；並びにスプレー剤などが含まれる。

20

【0029】

また、本発明の抑制剤は、食用に適した形態であることができ、たとえば固形状、液状、顆粒状、粒状、粉末状、カプセル状、クリーム状およびペースト状などであってもよい。

30

【0030】

本発明はまた、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための組成物を提供する。本発明の組成物は、上述した抑制剤と同様に構成されることができる。本発明の組成物は、医薬品、医薬部外品、化粧品および食品などに用いるための組成物であることができる。本発明の組成物は、医薬品、医薬部外品、化粧品および食品に通常用いられる任意の成分をさらに含むことができる。たとえば、本発明の組成物は、薬学的に許容される基剤、担体、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤および着色剤などをさらにも含む。

【0031】

本発明の組成物に使用する担体および賦形剤の例には、乳糖、ブドウ糖、白糖、マンニトール、デキストリン、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよび結晶セルロースなどを含む。

40

【0032】

結合剤の例には、デンプン、ゼラチン、シロップ、トラガントゴム、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどを含む。

【0033】

崩壊剤の例には、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースカルシウムなどを含む。

50

【0034】

滑沢剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、水素添加植物油、タルクおよびマクロゴールなどを含む。着色剤は、医薬品、化粧品および食品に添加することが許容されている任意の着色剤を使用することができる。

【0035】

また、本発明の組成物は、必要に応じて、白糖、ゼラチン、精製セラック、ゼラチン、グリセリン、ソルビトール、エチルセルロース、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、ポリビニルピロリドン、フタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレートおよびメタアクリル酸重合体などで一層以上の層で被膜してもよい。

10

【0036】

また、本発明の組成物は、必要に応じて、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、防腐剤、希釈剤、コーティング剤、甘味剤、香料および可溶化剤などを添加してもよい。

【0037】

本発明はまた、本発明の組成物を含有する医薬品を提供する。本発明の医薬品は、皮脂腺細胞における脂質の蓄積および皮脂の分泌の亢進または過剰などにより生じる様々な疾患および状態を治療、改善および予防するのに有効であり、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための医薬品であることができる。本発明の医薬品は、たとえば、尋常性ざ瘡（にきび）等のざ瘡、ざ瘡様発疹症、アトピー性皮膚炎、酒さ、劇症酒さ、口囲皮膚炎、酒さ様皮膚炎、顔面播種状粟粒性狼瘡、脂漏、脂漏性皮膚炎、マラセチア毛包炎、皮脂欠乏症、面皰母斑、脂腺母斑、脂腺増殖症、多発性脂腺嚢腫、脂腺腺腫および脂腺癌などの疾患および状態を治療、改善または予防するための医薬品であることができる。

20

【0038】

本発明はまた、本発明の組成物を含有する化粧品を提供する。本発明の化粧品は、尋常性ざ瘡（にきび）等のざ瘡、ざ瘡様発疹症、酒さ、劇症酒さ、口囲皮膚炎、酒さ様皮膚炎、顔面播種状粟粒性狼瘡、脂漏、脂漏性皮膚炎、マラセチア毛包炎、皮脂欠乏症、面皰母斑、脂腺母斑、脂腺増殖症、多発性脂腺嚢腫、脂腺腺腫および脂腺癌などの疾患および状態を改善または予防するための化粧品であることができる。また、本発明の化粧品は、脂性肌、脂性フケおよび脂漏性脱毛症などを改善または予防するための化粧品であることができる。

30

【0039】

本発明の化粧品は、たとえば皮膚（顔面、手指および全身など）、頭皮、毛髪、粘膜、爪、まつ毛および／または眉毛等に適用されることができる。本発明の化粧品は、たとえば洗顔クリーム、洗顔フォーム、フェイスクレンジング、固形石鹸、ボディソープおよびハンドソープなどの皮膚洗浄用化粧料；化粧水、乳液、クリーム、ゲル、シートマスク、美容オイルおよび美容液等のスキンケア化粧料；ファンデーション、口紅、フェイスマスク、アイライナーおよび下地用化粧料などのメイクアップ化粧料；制汗剤；日焼け止め化粧料；並びにシャンプー、リンスおよびコンディショナーなどの毛髪用洗浄剤；ヘアスプレー、ヘアムース、ヘアフォーム、ヘアオイル、ヘアミスト、ヘアウォーター、ヘアローション、ヘアブロー、ヘアミルク、ヘアクリーム、ヘアトリートメント、ヘアマスク、ヘアジェル、ヘアバーム、ヘアトニックおよびヘアリキッドなどの毛髪または頭皮用化粧料などであることができる。

40

【0040】

本発明はまた、アルクチゲニンおよび／またはアルクチインを有効成分として含有する皮脂腺細胞の活性化を抑制するための食品組成物を提供する。本発明の食品組成物は、上述した抑制剤および組成物と同様に構成されることができる。本発明の食品組成物は、尋常性ざ瘡（にきび）等のざ瘡、ざ瘡様発疹症、酒さ、劇症酒さ、口囲皮膚炎、酒さ様皮膚炎、顔面播種状粟粒性狼瘡、脂漏、脂漏性皮膚炎、マラセチア毛包炎、皮脂欠乏症、面皰母斑、脂腺母斑、脂腺増殖症、多発性脂腺嚢腫、脂腺腺腫および脂腺癌などの疾患および状態を改善または予防するための食品組成物であることができる。

50

【0041】

本明細書において「食品組成物」には、一般的な飲食品だけでなく、病者用食品、健康食品、機能性食品、特定保健用食品、栄養補助食品およびサプリメントなどが含まれる。一般的な飲食品には、たとえば各種飲料、各種食品、加工食品、液状食品（スープ等）、調味料、栄養ドリンクおよび菓子類などが含まれる。本明細書において「加工食品」とは、天然の食材（動物および植物など）に対し加工および／または調理を施したものをいい、たとえば肉加工品、野菜加工品、果実加工品、冷凍食品、レトルト食品、缶詰食品、瓶詰食品およびインスタント食品などが含まれる。本発明の食品組成物は、皮脂腺細胞の活性化を抑制する旨の表示を付した食品であってもよい。また、本発明の食品組成物は、袋および容器等に封入された形態で提供されてもよい。本発明において使用する袋および容器は、食品に通常使用される任意の袋および容器であることができる。

10

【0042】

本発明の抑制剤、組成物、医薬品、化粧品および食品組成物におけるアルクチゲニンおよび／またはアルクチインの含有量は、皮脂腺細胞の活性化を抑制する効果を発揮できる量であればよく、適用する対象、目的および投与方法（摂取方法）に応じて適宜設定することができる。たとえばヒトに経口摂取させる場合、好ましくはアルクチゲニンおよび／またはアルクチインを1日あたりの摂取量が10～2000mgとなるように含むことができる。

【実施例】

【0043】

以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

20

【0044】

（酵素活性の測定）

ゴボウシ中のβ-グルコシダーゼ活性は、以下の方法で測定した。産地やロットが異なるゴボウシをウイレ-氏粉碎機により粉碎し、このゴボウシ粉碎品0.1gを10mLの水で希釈し、試料溶液とした。

【0045】

基質溶液として、p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド0.15gに水を加えて25mLに定容し、20mmol/L p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド水溶液を調製した。0.1mol/L酢酸緩衝液1mLに20mmol/L p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド水溶液0.5mLを加えて、反応混液を調製し、37℃で約5分予備加熱を行った。

30

【0046】

反応混液に試料溶液0.5mL加えて37℃で15分反応させた後、反応停止液である0.2mol/L炭酸ナトリウム水溶液を2mL加えて反応を停止させた。この液の400nmにおける吸光度を測定し、酵素反応を行わないブランク溶液からの変化量から下式により酵素活性を求めた。
$$\text{酵素活性 (U/g)} = (\text{試料溶液の吸光度} - \text{ブランク溶液の吸光度}) \times 4\text{mL} \times 1 / 18.1 \text{ (p-ニトロフェノールの上記測定条件下でのミリモル分子吸光係数: } \text{cm}^2 / \mu\text{mol}) \times 1 / \text{光路長 (cm)} \times 1 / \text{反応時間 (分)} \times 1 / 0.5\text{mL} \times 1 / \text{試料溶液濃度 (g/mL)}$$

【0047】

（実施例1 ゴボウシ抽出物の製造1）

40

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシからエキス（抽出物）を抽出した。ゴボウシ（酵素活性8.23U/g）を切裁し、9.5mmの篩を全通するものをさらに0.85mmの篩に通し、75%が残ることを確認した。このゴボウシ細切80kgを29～33℃に保温した水560Lに加えて30分間攪拌した。次いで、エタノール265Lを加えて85℃に昇温し、さらに60分間加熱還流した。この溶液を遠心分離し、ゴボウシ抽出液を得た。この操作を2回繰り返して得られた抽出液を合わせて、減圧濃縮し、抽出物固形分に対してデキストリン20%を加えて、噴霧乾燥した。アルクチゲニンおよびアルクチイン含量は、それぞれ6.2%および7.1%であり、アルクチゲニン／アルクチイン（重量比）＝0.89のゴボウシ抽出物粉末（デキストリン20%含有）が得られた。

【0048】

50

(実施例2 ゴボウシ抽出物の製造2)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシからエキス（抽出物）を抽出した。ゴボウシ（酵素活性8.23U/g）を切裁し、9.5mmの篩を全通するものをさらに0.85mmの篩に通し、75%が残ることを確認した。このゴボウシ細切80kgを30～33℃に保温した水560Lに加えて30分間攪拌した後、エタノール265Lを加えて85℃に昇温し、さらに30分間加熱還流した。この溶液を遠心分離し、ゴボウシ抽出液を得た。この操作を2回繰り返して得られた抽出液を合わせて、減圧濃縮し、抽出物固形分に対してデキストリン20%を加えて、噴霧乾燥した。アルクチゲニンおよびアルクチイン含量は、それぞれ6.0%および6.8%であり、アルクチゲニン／アルクチイン（重量比）＝0.87のゴボウシ抽出物粉末（デキストリン20%含有）が得られた。

10

【0049】

(実施例3 ゴボウシ抽出物の製造3)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシからエキス（抽出物）を抽出した。ゴボウシ（酵素活性7.82U/g）を切裁し、9.5mmの篩を全通するものをさらに0.85mmの篩に通し、75%が残ることを確認した。このゴボウシ細切80kgを30～32℃に保温した水560Lに加えて40分間攪拌した後、60分後にエタノール258Lを加えて85℃に昇温し、さらに30分間加熱還流した。この液を遠心分離し、ゴボウシ抽出液を得た。この操作を2回繰り返して得られた抽出液を合わせて、減圧濃縮し、抽出物固形分に対してデキストリン20%を加えて、噴霧乾燥した。アルクチゲニンおよびアルクチイン含量は、それぞれ6.2%および6.7%であり、アルクチゲニン／アルクチイン（重量比）＝0.93のゴボウシ抽出物粉末（デキストリン20%含有）が得られた。

20

【0050】

(実施例4 ゴボウシ抽出物の製造4)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシからエキス（抽出物）を抽出した。ゴボウシ（酵素活性7.82U/g）を切裁し、9.5mmの篩を全通するものをさらに0.85mmの篩に通し、75%が残ることを確認した。このゴボウシ細切80kgを30～32℃に保温した水560Lに加えて30分間攪拌した後、エタノール253Lを加えて85℃に昇温し、さらに40分間加熱還流した。この液を遠心分離し、得られた抽出液を得た。この操作を2回繰り返して得られた抽出液を合わせて、減圧濃縮し、抽出物固形分に対してデキストリン25%を加えて、噴霧乾燥した。アルクチゲニンおよびアルクチイン含量は、それぞれ6.4%および7.2%であり、アルクチゲニン／アルクチイン（重量比）＝0.89のゴボウシ抽出物粉末（デキストリン25%含有）が得られた。

30

【0051】

(実施例5 シナレンギョウ葉抽出物の製造1)

本発明の組成物の一実施例として、シナレンギョウ葉からエキス（抽出物）を抽出した。アルクチイン2.53%およびアルクチゲニン0.76%を含有するレンギョウ葉小刻み50gに水350mLを加えて37℃で30分間保温後、エタノール150mLを添加し30分間加熱抽出した。この溶液を、100メッシュ篩を用いて固液分離し、凍結乾燥を行うことにより、アルクチゲニン含量が5.62%のシナレンギョウ葉抽出物18.62gを得た。

【0052】

40

(実施例6 シナレンギョウ葉抽出物の製造2)

本発明の組成物の一実施例として、シナレンギョウ葉からエキス（抽出物）を抽出した。アルクチイン7.38%およびアルクチゲニン0.78%を含有するレンギョウ葉小刻み720gに水5Lを加えて37℃で30分間保温後、エタノール2.16Lを添加し30分間加熱抽出した。この溶液を、100メッシュ篩を用いて固液分離し、凍結乾燥を行うことにより、アルクチゲニン含量が9.55%のシナレンギョウ葉抽出物343.07gを得た。

【0053】

(実施例7 ゴボウシ抽出物粉末配合顆粒剤)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシ抽出物を用いて顆粒剤を製造した。「日局」製剤総則、顆粒剤の項に準じて顆粒剤を製造した。すなわち、下記（1）～（3）の成分

50

をとり、顆粒状に製した。これを1.5 g ずつアルミラミネートフィルムに充填し、1包あたりゴボウシ抽出物粉末を0.5 g 含有する顆粒剤を得た。

(1) 実施例2のゴボウシ抽出物粉末	33.3%
(2) 乳糖	65.2%
(3) ヒドロキシプロピルセルロース	1.5%
合計	100%

【0054】

(実施例8 ゴボウシ抽出物粉末配合顆粒剤)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシ抽出物を用いて顆粒剤を製造した。「日局」製剤総則、顆粒剤の項に準じて顆粒剤を製造した。すなわち、下記(1)～(3)の成分をとり、顆粒状に製した。これを3.0 g ずつアルミラミネートフィルムに充填し、1包あたりゴボウシ抽出物粉末を2 g 含有する顆粒剤を得た。

(1) 実施例2のゴボウシ抽出物粉末	66.7%
(2) 乳糖	30.3%
(3) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0%
合計	100%

【0055】

(実施例9 ゴボウシ抽出物粉末配合錠剤)

本発明の組成物の一実施例として、ゴボウシ抽出物を用いて錠剤を製造した。「日局」製剤総則、錠剤の項に準じて錠剤を製した。すなわち、下記(1)～(6)の成分をとり、錠剤を得た。

(1) 実施例2のゴボウシ抽出物粉末	37.0%
(2) 結晶セルロース	45.1%
(3) カルメロースカルシウム	10.0%
(4) クロスポピドン	3.5%
(5) 含水二酸化ケイ素	3.4%
(6) ステアリン酸マグネシウム	1.0%
合計	100%

【0056】

〔アルクチゲニンの皮脂腺細胞の活性化抑制作用〕

(ハムスター皮脂腺細胞の培養)

細胞は、ハムスター皮脂腺細胞(クラボウ、KB-4009)を用いた。無菌下(クリーンベンチ内)で、 1×10^4 cells/cm² (生細胞数)の密度で細胞をHuMedia-BG培地(クラボウ社、KB-2150)に接種し、37℃で24時間培養した。24時間後、培地を交換した。70～80%コンフルエントで継代培養を行った。細胞が十分に増えたところで、 2.5×10^4 cells/cm²の密度で、24ウェルプレートに500 μ L ずつ、細胞懸濁液を接種した。プレートを37℃のインキュベーターに入れ、24時間培養した。細胞が十分にコンフルエントになったら、さらに2～3日培養の上、HuMedia-BG(クラボウ、KB-2150)をHuMedia-BD(クラボウ、KB-2250)(以後、これら培地を「アッセイ培地」と呼ぶ。)に交換し、分化誘導を開始した。分化誘導開始と同時に、アルクチゲニン(ゴボウシから精製)を各濃度(0.1、10、25、50 μ M)に調整し処理した。アルクチゲニンは、それぞれジメチルスルホキシドに溶解し、全てのサンプルにおいてジメチルスルホキシド濃度0.1%になるように処理した。対照サンプルとして、溶媒のみを処理したものをを用いた。処理培地は、1日おきに交換し、13～14日間培養を続けた。

【0057】

(細胞数の測定)

細胞数の測定は、脂質合成測定キット(クラボウ、SE-3001)を用いて行った。細胞数測定溶液WST-8は、WST-8、1-メトキシ-5-メチルフェナジニウムメチル硫酸塩および塩化ナトリウムの成分からなる。WST-8は新規テトラゾリウム塩で、細胞内脱水素酵素により還元され、水溶性のホルマザンを生成する。このホルマザンを450nmの吸光度で直接測定

10

20

30

40

50

することにより、容易に生細胞数を計測することができる。0.6mlの細胞数測定溶液WST-8を培地にて25倍希釈した。24ウェルプレートの各ウェルの培地を除去し、希釈した細胞数測定溶液を0.5mlずつ各ウェルに添加し、30分間37℃でインキュベートした。0.2ml／ウェルの上清を96ウェルプレートに移し、450nmの波長で吸光度を測定した。

【0058】

(脂肪滴の染色)

脂肪滴の染色は、脂質合成測定キット（クラボウ、SE-3001）を用いて行った。オイルレッドO原液9mlとオイルレッドO希釈液6mlを混合し、ろ過用フィルター「ニューステラディスク」（0.45 μm）を用いてろ過した。細胞数を測定した各ウェルの細胞数測定溶液を除去し、PBS(-)緩衝液を0.5ml添加した。上清を除去し、PBS(-)緩衝液0.5mlを添加し、細胞を2回洗浄した。上清を除去し、10%ホルマリン溶液を0.5ml添加し、10分間室温で静置し、細胞を固定した。上清を除去し、PBS(-)緩衝液を0.5ml添加した（細胞を2回洗浄した）。上清を除去し、60%イソプロパノールを0.5ml添加し、1分間室温で静置した。上清を除去し、調製したオイルレッドO溶液を0.3ml添加し、30分間室温で静置した。上清を除去し、60%イソプロパノールを0.5ml添加した（細胞を2回洗浄した）。上清を除去し、PBS(-)緩衝液を0.5ml添加し、染色された脂質の顕微鏡画像を撮影した。

10

【0059】

(脂肪滴の直径を測定する方法)

染色された脂質の顕微鏡画像を用いて、脂肪滴の直径を測定した。脂肪滴の直径の測定方法について、図1を用いて説明する。1つの処理は、3つのウェルにて行った。1つのウェルにつき、脂肪滴形成が顕著に見られる2つの区画を選択して200倍にて撮影した。撮影した画像中の脂肪滴の大きいものから10個選択し、それぞれの脂肪滴の大きさを測定した。すなわち、1つの処理につき、脂肪滴60個の直径を測定し、その平均値を脂肪滴の大きさとした。

20

【0060】

(試験1：アルクチゲニンの皮脂腺細胞に対する細胞毒性)

上述した方法を用いて、皮脂腺細胞を各種の濃度のアルクチゲニンで処理し、細胞毒性を評価した。アルクチゲニンで処理した場合に、皮脂腺細胞の生細胞数の減少は見られなかった（図示せず）。したがって、アルクチゲニンは、皮脂腺細胞に対する細胞毒性を有しないことが示された。この結果から、以下の試験において示される脂質合成の抑制は、アルクチゲニン処理による皮脂腺細胞数の減少によるものではないことが確認できた。

30

【0061】

(試験2：脂肪滴形成に対する抑制効果)

上述した方法により皮脂腺細胞を各種の濃度のアルクチゲニン（ゴボウシより精製）で処理し、皮脂腺細胞内で形成された脂肪滴の直径を測定した。図2は、皮脂腺細胞をアルクチゲニンで処理したときの脂肪滴の直径（長さ）を示すグラフである。また、図3は、皮脂腺細胞における染色された脂質の顕微鏡画像を表す図である。

【0062】

図2および図3に示すように、アルクチゲニンで処理することにより、皮脂腺細胞内で形成された脂肪滴の大きさが有意に減少した。また、図2および図3より、アルクチゲニンが濃度依存的に脂質合成を抑制することが示された。したがって、アルクチゲニンは、皮脂腺細胞内で形成される脂肪滴の大きさを減少させる作用を有することが示された。

40

【0063】

以上の結果から、アルクチゲニンが皮脂腺細胞の活性化を抑制する作用を有することが示された。

【産業上の利用可能性】

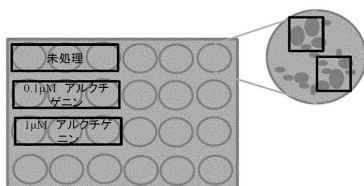
【0064】

本発明の皮脂腺細胞の活性化の抑制剤、皮脂腺細胞の活性化を抑制するための組成物および皮脂腺細胞の活性化を抑制するための食品組成物は、皮脂腺細胞の活性化により生じる様々な疾患や症状を治療、改善および予防するための医薬品、化粧品および食品に好適

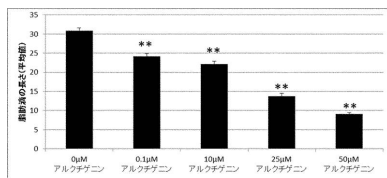
50

に利用することができる。

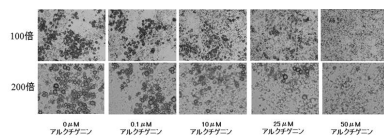
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	8/60 (2006.01)	A 6 1 K 8/60
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 2 3 L	33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10
A 2 3 L	33/105 (2016.01)	A 2 3 L 33/105

- (56)参考文献 韓国公開特許第10-2011-0134614 (KR, A)
 特開2008-297209 (JP, A)
 米国特許出願公開第2010/0104524 (US, A1)
 YAKUGAKU ZASSHI, 2010年, Vol.130, p.989-997
 農業および園芸, 2011年, Vol.86, No.1, p.10-20

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 31/00-33/44
 A 6 1 K 36/00-36/9068
 A 6 1 K 8/00-8/99
 A 6 1 Q 1/00-90/00
 A 6 1 P 1/00-43/00
 A 2 3 L 31/00-33/29
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)