(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4189039号
(P4189039)
(45)発行日　平成20年12月3日(2008.12.3)　(24)登録日　平成20年9月19日(2008.9.19)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 36/06 (2006.01)　　A61K 35/72
A61P 37/06 (2006.01)　　A61P 37/06

請求項の数 1　(全 5 頁)

(21)出願番号　特願平8-17196
(22)出願日　平成8年1月6日(1996.1.6)
(65)公開番号　特開平9-188626
(43)公開日　平成9年7月22日(1997.7.22)
審査請求日　平成12年10月30日(2000.10.30)
審判番号　不服2005-473(P2005-473/J1)
審判請求日　平成17年1月6日(2005.1.6)

(73)特許権者　000113470
ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市駿河区弥生町６番４８号
(74)代理人　100100549
弁理士　川口　嘉之
(74)代理人　100090516
弁理士　松倉　秀実
(74)代理人　100089244
弁理士　遠山　勉
(72)発明者　西村　桂一
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　福島　信
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗体産生細胞抑制剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
酵母蛋白のプロテアーゼ分解物、又はその溶媒抽出物又は分画物からなる抗体産生細胞抑制剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、自己免疫疾患の治療又は予防に有益な抗体産生細胞抑制剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
近年、自己免疫疾患、例えば、アトピー性皮膚炎や全身性エリテマトーデス、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等は住環境と食生活の急激な変化の影響を受けてか、大幅に罹患者数を増やしている。これらの自己免疫疾患に対して、現在のところは、非ステロイド系或いはステロイド系抗炎症剤などの投与により対症的に炎症を抑えているに過ぎない。
【０００３】
この様な自己免疫疾患に於いては、多彩な自己抗体、自己抗原感作リンパ球の存在が知られており、自己抗体単独、補体依存性、食細胞抗体性、キラー細胞依存性に組織障害を起こしていることが実験的にも確認されている。しかしながら、その具体的なメカニズムは解明されておらず、従って、自己免疫能を下げる試みは、しばしば免疫不全を引き起こすため、根治的な治療方法は無いのが現状であった。即ち、自己抗体を産生する細胞、脾臓

などの抗体産生細胞を抑制する薬剤が求められていた。

【０００４】

一方、酵母のプロテアーゼ分解物、又はその溶媒抽出物又は分画物について、抗体産生細胞を抑制すること、自己免疫疾患の予防又は改善に有益であることは全く知られていなかった。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況を踏まえてなされたものであり、脾臓などの抗体産生細胞を抑制する物質を提供することを課題とする。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は抗体産生細胞を抑制する物質を求めて鋭意研究を重ねた結果、酵母のプロテアーゼ分解物にその様な作用があることを見いだし、発明を完成させた。以下、本発明について詳細に説明する。

【０００７】

（１）本発明の抗体産生細胞抑制剤

本発明の抗体産生細胞抑制剤は、酵母のプロテアーゼ分解物、又はその溶媒抽出物又は分画物からなる。具体的には、酵母を構成している蛋白又はペプチドの一部又は全部をペプシン、トリプシン、キモトリプシン、カテプシン、パパイン、プロメリン、フィシン等のプロテアーゼにより酵素分解したもの、またその溶媒抽出物又は分画精製物等が挙げられる。更に酵母としては、大部分の生活環を単細胞で経過する菌類であれば特段の限定を受けず、例えば、コウボ菌類、原生子嚢菌類、原生担子菌類不完全世代のものが例示できる。これらの内好ましい菌種はサッカロマイセス属の菌類で、これらの内でもパン酵母、ビール酵母がより好ましく、ビール酵母が更に好ましい。これらは、次のように製造できる。

【０００９】

（１－１）プロテアーゼ分解物

酵母又はその加工物を水などの溶媒中に分散し、これにペプシン、トリプシン、キモトリプシン、カテプシン、パパイン、プロメリン、フィシン等のプロテアーゼを加え４０℃付近の温度で２～７２時間分解させればよい。酵母由来のプロテアーゼ等微生物由来のプロテアーゼを用いても構わない。ｐＨはプロテアーゼに至適なｐＨを用いればよい。これらの酵素群で好ましいものは入手がたやすいペプシンである。酵素分解後、加熱等してプロテアーゼを不活性化し、未消化物を除去した後、溶媒を溜去などして用いればよい。

【００１１】

（１－２）溶媒抽出物

溶媒抽出物は上記プロテアーゼ分解物に溶媒を加え、沸点付近の温度であれば数時間、室温であれば数日浸漬し、溶媒などを溜去すればよい。溶媒としては極性溶媒が好ましく、例えば、水、エタノールやメタノール等のアルコール類、アセトンやメチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルムや四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類が挙げられる。これらは一種のみを用いても良いし二種以上を混合して用いても良い。この様な溶媒で特に好ましいものは、安全性と抽出効率に優れる水とアルコールの混液である。

【００１２】

（１－３）分画物

分画物としては、上記プロテアーゼ分解物又は溶媒抽出物をジエチルエーテル－水、クロロホルム－水、ヘキサン－含水アルコール、水－ブタノール等の二相溶剤系で液液抽出したもの、シリカゲル、ＯＤＳ、イオン交換樹脂等の担体を用いたカラムクロマトグラフィー、ゲル濾過等による分画物、透析膜による分画物等が例示できる。これらの内好ましいものはイオン交換樹脂カラムクロマトグラフィーとゲル濾過である。

【００１３】

（２）本発明の抗体産生細胞抑制剤

本発明の抗体産生細胞抑制剤は、上記酵母のプロテアーゼ分解物、又はその溶媒抽出物又は分画物からなる。本発明で言う抗体産生細胞抑制剤とは抗体産生細胞の抗体産生活動を抑制し抗体産生量を減少させる作用を有する。上記酵母関連高分子は後記実施例に示す様に脾臓等の抗体産生細胞を抑制し抗体の産生量を減少させる作用に優れるので、自己免疫疾患、取り分け、アトピー性皮膚炎の改善と予防に優れる。特に、季節に依存して発症するアトピー性皮膚炎に対しては、免疫反応がフレアーアップする以前に抗体産生細胞抑制剤をタイミング良く投与することが可能なので、高い予防効果が期待できる。

【００１４】

（３）本発明の食品組成物

本発明の食品組成物は上記抗体産生細胞抑制剤を一種又は二種以上含有することを特徴とする。本発明の食品組成物の種類としては、自己免疫疾患の改善又は予防用の食品組成物が挙げられる。これらの食品組成物は本発明の抗体産生細胞抑制剤以外にこれらの食品組成物で通常で使われている任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、着色料、増粘剤、矯味矯臭剤、安定剤、乳化剤、保存料、酸化安定剤などが挙げられる。これら本発明の食品組成物は通常の方法によって製造できる。これら食品組成物における好ましい本発明の抗体産生細胞抑制剤の含有量は、０．１～８０重量％が好ましく、１～７０重量％がより好ましく、５～５０重量％が更に好ましい。本発明の食品組成物の適用量は、成人一人一日当たり、１～５００ｇを１回～数回摂取すれば良い。本発明の抗体産生細胞抑制剤は後記実施例に示す如く安全性に優れるので、この様な大量の投与が可能である。

【００１５】

【発明の実施の形態】

以下に例を挙げて発明の実施の形態について詳細に説明するが、本発明がこれら例のみに限定をされないことは言うまでもない。

【００１６】

例１（製造例）

ビール酵母１００ｇを乾燥・粉砕し、３９℃の温湯５００ｍｌに分散し、これにペプシン１ｇを加え３９℃で７２時間攪拌し、１００℃で１時間処理しペプシンを不活性化させた。これを濾過後、濾液を凍結乾燥し抗体産生細胞抑制剤１を９２ｇ得た。

【００１７】

例２（製造例）

抗体産生細胞抑制剤１を１０ｇとり、これに１００ｍｌの５０％エタノール水溶液を加え２時間加熱還流し、濾過し、減圧濃縮して抗体産生細胞抑制剤２を３．６ｇ得た。

【００２２】

例３（配合例：キャンディー）

下記の処方に準じて、キャンディーを作成した。即ち、処方成分を１２０℃で加熱混合し、型へ流し込み成型してキャンディーとした。

抗体産生細胞抑制剤１	１０重量部
水飴	３０重量部
ソルビット	６０重量部

【００２３】

例４（配合例：キャンディー）

下記の処方に準じて、キャンディーを作成した。即ち、処方成分を１２０℃で加熱混合し、型へ流し込み成型してキャンディーとした。

抗体産生細胞抑制剤２	１０重量部
水飴	３０重量部
ソルビット	６０重量部

【００２８】

【実施例】

実施例１
急性毒性
ＩＣＲマウス１群５匹を用いて本発明の抗体産生細胞抑制剤１，２の急性毒性を調べた。即ち、本発明の抗体産生細胞抑制剤１，２をそれぞれ生理食塩水に分散又は可溶化させ、２ｇ／Ｋｇの量を経口投与した。投与後１４日に動物の生死を確認したところ全ての動物が生存していた。このことより本発明の抗体産生細胞抑制剤のＬＤ５０値は２ｇ／Ｋｇより大きく、安全性が高いことが判る。
【００２９】
実施例２
抗体産生細胞抑制作用
抗体産生細胞抑制作用はジェルン（Ｊｅｒｎ）等が開発した溶血プラーク法（Ｓｃｉｅｎｃｅ，１４０，４０５，１９６３）に従って脾細胞の抗体産生細胞をプラーク形成によって識別し計数することによって行った。即ち、ｄｄｙ雄性マウス１群６匹に尾静脈より、ＳＲＢＣ（羊赤血球）を燐酸緩衝生理食塩水に4×10^{8}個／ｍｌの濃度に分散させ、０．２５ｍｌ投与し感作させた。ＳＲＢＣ投与日より連日４日、５００、１０００ｍｇ／Ｋｇのドーズでサンプルを生理食塩水に分散或いは可溶化させて投与した。最終の投与終了後２４時間に脾臓を取り出し、ジェルンの方法によって抗体産生細胞を計数した。即ち、脾臓細胞に分け、寒天培地上でＳＲＢＣとともにインキュベートし、更にモルモット血清と共にインキュベートしプラーク形成細胞を計数した。結果を表１にしめす。これより、本発明の抗体産生細胞抑制剤は抗体産生細胞抑制作用に優れることが判る。
【００３０】
【表１】

サンプル（投与量）	抗体産生細胞抑制率（％）
抗体産生細胞抑制剤１（１０００）	６１
抗体産生細胞抑制剤１（５００）	４２
抗体産生細胞抑制剤２（１０００）	６９

【００３１】
【発明の効果】
本発明によれば、抗体産生細胞の抗体産生を抑制し、自己免疫疾患の改善及び予防に有益な抗体産生細胞抑制剤及び食品組成物が提供できる。

フロントページの続き

(72)発明者　山本　信
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　福田　寿之
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　阿部　しのぶ
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内

合議体
審判長　塚中　哲雄
審判官　弘實　謙二
審判官　谷口　博

(56)参考文献　特開昭５１－７０８０９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５０－４６８２３（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－１１９４２７（ＪＰ，Ａ）
臨床検査，１９９１，３５（１２），第７６～７９頁

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K35/72