

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5893135号
(P5893135)

(45) 発行日 平成28年3月23日(2016.3.23)

(24) 登録日 平成28年3月4日(2016.3.4)

| | |
|--------------------------|----------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| A 6 1 K 31/445 (2006.01) | A 6 1 K 31/445 |
| A 6 1 K 31/505 (2006.01) | A 6 1 K 31/505 |
| A 6 1 K 36/38 (2006.01) | A 6 1 K 36/38 |
| A 6 1 K 36/744 (2006.01) | A 6 1 K 36/744 |
| A 6 1 K 36/69 (2006.01) | A 6 1 K 36/69 |

請求項の数 5 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-518804 (P2014-518804)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月28日 (2012.6.28)
 (65) 公表番号 特表2014-520799 (P2014-520799A)
 (43) 公表日 平成26年8月25日 (2014.8.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/005145
 (87) 国際公開番号 W02013/002584
 (87) 国際公開日 平成25年1月3日 (2013.1.3)
 審査請求日 平成26年2月26日 (2014.2.26)
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0063289
 (32) 優先日 平成23年6月28日 (2011.6.28)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 514000299
 ビボゾン インコーポレイテッド
 大韓民国, 136-110, ソウル, ソン
 ブクーク, チョンルンードン, 46, コリ
 ア ユニバーシティ カレッジ オブ ヘ
 ルス サイエンス, チルリ ビルディング
 , 305
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (74) 代理人 100185915
 弁理士 長山 弘典

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多重ターゲッティングの相乗効果を誘発する有効物質の組合せ及びその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) (a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ2 (5 - HT2) 受容体アンタゴニストと、

(ii) (b) P2X受容体アンタゴニスト、(c) グリシン受容体アゴニスト若しくはグリシントランスポーター (GlyT) アンタゴニスト、又は(b)及び(c)の組み合わせとを有効成分として含有する痛み抑制用組成物であって、

(a) 前記5 - HT2受容体アンタゴニストが、MDL11,939、マンゴスチン抽出物、クチナシ抽出物、及びイトヒメハギ抽出物からなる群から選択され；(b) 前記P2X受容体アンタゴニストが、RO-3、八味地黄丸、並びに山茱萸及び沢瀉抽出物からなる群から選択され、そして(c) 前記グリシン受容体アゴニストがグリシンであり、そして前記GlyTアンタゴニストがORG25543であるものとする、前記痛み抑制用組成物。

【請求項2】

(a) 5 - HT2受容体アンタゴニストと(c) GlyTアンタゴニストとを含有する請求項1に記載の痛み抑制用組成物であって、(a) 前記5 - HT2受容体アンタゴニストが、MDL11,939であり、(c) 前記GlyTアンタゴニストがORG25543であるものとする、請求項1に記載の痛み抑制用組成物。

【請求項3】

(a) 5 - HT2受容体アンタゴニストと(b) 前記P2X受容体アンタゴニストとを

含有する請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物であって、(a) 前記 5 - H T 2 受容体アンタゴニストが、MDL 1 1 , 9 3 9 であり、(b) 前記 P 2 X 受容体アンタゴニストが、RO - 3 であるものとする、請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物。

【請求項 4】

(a) 5 - H T 2 受容体アンタゴニストと (b) P 2 X 受容体アンタゴニストと (c) グリシン受容体アゴニストとを含有する請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物であって、(a) 前記 5 - H T 2 受容体アンタゴニストが、マンゴスチン抽出物であり、(b) 前記 P 2 X 受容体アンタゴニストが、八味地黄丸であり、(c) 前記グリシン受容体アゴニストが、グリシンであるものとする、請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物。

【請求項 5】

(a) 5 - H T 2 受容体アンタゴニストと (b) P 2 X 受容体アンタゴニストと (c) グリシン受容体アゴニストとを含有する請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物であって、(a) 前記 5 - H T 2 受容体アンタゴニストが、マンゴスチン抽出物、クチナシ抽出物、又はイトヒメハギ抽出物であり；(b) 前記 P 2 X 受容体アンタゴニストが、山茱萸及び沢瀉抽出物であり；(c) 前記グリシン受容体アゴニストが、グリシンであるものとする、請求項 1 に記載の痛み抑制用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多重ターゲティングによる相乗効果を誘発する有効物質の組合せ及びその用途に関し、より詳細には、(a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ 2 (5 - H T 2) 受容体アンタゴニスト；(b) P 2 X 受容体アンタゴニスト；及び(c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (G l y T) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (G A B A) 受容体アゴニスト、及び G A B A トランスポーター (G A T 1) アンタゴニストのいずれか一つからなる群から選択される 2 以上の物質を有効成分として含有する機能性食品組成物、化粧品組成物、痛み抑制、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防用組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来の種々の疾病治療及び予防は、特定ホルモンを調節したり、単一受容体をターゲティングする「一標的 - 一疾患」アプローチを利用してきた。しかしながら、このようなアプローチでは、多くの疾患が依然として十分に治療及び予防されず、予想できない副作用を招くようになる。

【0003】

例えば、現在抗うつ病薬物の作用メカニズムは、人体神経伝達物質である 5 - H T の量を増やすことによって、うつ症状を減少させて緩和させる方式であり、このような抗うつ病薬物は、自殺率の増加、頭痛、下痢、脚の痛み、皮膚発疹、震え、反復性けいれん、多汗症、むくみ、性欲 (sexual appetite)、勃起不全などの深刻さを伴う種々の副作用を持っている。また、アトピー性皮膚炎の治療には副腎皮質ホルモンなどの薬剤が用いられているが、副腎皮質ホルモン剤の使用中止によって、リバウンド (薬物の使用停止後に起きる劇的な患部の病状悪化) が起きる危険性があるため、副腎皮質ホルモンなどのホルモンを含まない非ステロイド性抗炎症剤、または抗ヒスタミン剤などが用いられているが、効能が弱く完治が難しい問題がある。

【0004】

このような問題の解消するために、新しい新薬開発方向の提示として、多重ターゲット (Multi-target) に関する研究が試みられているが、現状の多くは抗癌治療などで二つまたは三つの薬物の組合せドラッグ (combination drug) 程度に止まっており、どのようなターゲットを組み合わせなければならないかなどに関しては、極限られたものしかないのが現状である。

10

20

30

40

50

【0005】

一方、このような疾病の治療や予防のために、最近健康機能食品が、活力増進、肥満予防だけでなく、アトピー、皮膚健康、頭皮健康、痛み減少、気分転換などの目的で、健康機能食品や飲料など多様な形態で研究、生産されており、このような健康機能食品の他にも、皮膚美白、シワ防止、弾力から毛髪、頭皮に至るまで美的、治療的、予防的目的を達成するために、化粧品組成物に関する研究は発展している。但し、多くは、各種類型の化学成分を製剤化して化粧品にそのような成分の対応する作用を付与したり、または独創的に基本成分を加工することによって、各種類型の製剤を創造する方式であり、これについても、より多様かつ高効能を持つ化粧品組成物開発が必要であり、皮膚内安全性のための毒性問題解決などが課題として残っている。

10

【0006】

このような観点から、最近疾病に対して効能を持つ天然物に対する研究が活発になっている。例えば、蓮肉抽出物をうつ病治療剤として利用したり、痛み、抗炎症治療のためにシノル(seanol)を原料にしたクリームを製造する技術などが知られており、また、皮膚炎症予防及び治療のために、塩、烏竹抽出物などを提供して(韓国特許公開10-2009-0113462)、アトピー皮膚改善のために虎杖根抽出物、ワレモコウ抽出物、黄蓮抽出物などを提供して(韓国特許公開10-2007-0079497)、歯周疾患予防のために、甘草、緑茶、細辛抽出物などをキトサンと共に適用した事例もある。このような天然物は、既存の化合物含有組成物が持つ毒性問題などを解決できるだけでなく、健康機能食品、化粧品、医薬品などに適用しやすく、最近では天然物を薬剤、化粧品、健康機能食品で多様に適用しようと試みられている。

20

【0007】

しかし、従来には古文献に記載された内容や経験に基づいた情報を基に健康機能食品組成物を製造したり、公知のメカニズムに基づいて組成物を製造して、臨床試験を適用することが一般的であり、本発明のように特定の受容体関連メカニズムを基に天然物、または化合物の相乗効果を誘発する特定の組合せを研究した事例は殆どない。

【0008】

一方、痛みとは、私たちの体に異常が生じたのを知らせる一種の警告装置であり、正常な生命維持のために必ず必要な症状であり、典型的に急性の痛み及び慢性の痛みに分けられる。

30

痛みの神経病理学的な研究が活発に進行されて、治療法に対する種々の研究が行われてきたが、未だに痛み治療の多くを過去にすでに開発された麻薬性鎮痛剤に依存しているのが現状である。

【0009】

痛みを担う神経系は、相当複雑で並列的な構造であり、単一ターゲットに対し選択的(selective)かつ、結合力が高い(potent)薬物は、当初予想したほど効能がないこともあって、むしろ激しい副作用を起こす可能性が大きい。従って、多数のターゲットを調節して痛み信号処理や中枢性感作メカニズムを同時多発的に調整する多重-ターゲット薬物の開発が求められる。

【0010】

今まで開発されてきた痛み緩和剤は、末梢神経、または中枢神経に働いて痛みを緩和するように作用し、代表的には非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、COX-2阻害剤、オピエート(Opiate)及びモルヒネ類似作用剤(morphinomimetics)、フルピリチン(flupirtin)等に分けられるが、これらの痛み緩和剤の場合、種々の副作用及び中毒性の問題が報告されている。

40

【0011】

そこで、前記通常の痛み緩和剤が持つ種々の副作用及び中毒性の問題を解決して、痛み特異的に症状を緩和させることができる薬剤の開発が急がれる。

【0012】

痛みの分子生物学的機序と、それに基づいた薬物ターゲットの機能は、比較的明らかに

50

なってきたが、掻痒症（かゆみ症）を引き起こす機序に対する理解はまだ足りないのが現状である。末梢組織と脊髄レベルで痛みとかゆみ症を担う機序において、相当類似する様子が観察されるにつれて、痛みで確立された機序と治療概念がかゆみ症に適用されている。

【 0 0 1 3 】

痛みとかゆみ症との間には、複雑な相互作用が存在する。本発明者等は、通常かゆい部位を強く搔くことによってかゆみ症をなくそうとするが、このような痛み刺激でかゆみを抑制したり、オピオイド鎮痛剤がかゆみ症を誘発するなど拮抗的相互作用が知られている。これに加えて、痛みとかゆみ症を担う機序（中枢/末梢敏感化（sensitization）、異質感覚、過敏感覚など）と、これを媒介する神経調節子（NGF（nerve growth factor）、TRPV1（transient receptor potential vanilloid receptor 1）、PARs（protease-activated receptors）等）の間に相当一致することが明らかになっており、これを治療概念に適用している。二つの感覚間の末梢メカニズムが密に関連していることを利用して、anti-NGFのように鎮痛効果と抗消炎効果を示す治療剤が開発されていて、また、すでに神経障害性の痛み治療剤として広く用いられているガバペンチン（gabapentin）を慢性かゆみ症治療剤として適用して成功した例がある。

【 0 0 1 4 】

アトピー皮膚炎は、発病原因が明確でなく、遺伝的、環境的、免疫学的要因などが関わっていると報告されている。現在使用されているアトピー治療剤は、主に症状を緩和するための治療剤で、根本的かつ画期的な治療剤の開発が切に待たれる。アトピー皮膚炎の発病は、かゆみ=>かく=>さらにかゆむの周期を有し、初期のかゆみを治療したり、耐え切れずかいてしまうと、さらにかゆい状態に悪化し続けて、結果的に掻痒症（局所性、または全身性かゆみ）以外の発疹、慢性的再発などといったアトピー皮膚炎の他の特徴が現れる。従って、初期かゆみ段階を抑制、治療して、かく段階以後の皮膚損傷や炎症反応を防げる薬物を開発することが、アトピーを根本的に治療できる方法になりうる。

【 0 0 1 5 】

このような研究を基に、本発明者等は少ない量を用いても物質の間の相乗効果によって効果が増幅できる複合組成物及びマルチターゲットング機序を利用して薬物の間の相乗効果による鎮痛効果と共に抗掻痒効果及びアトピー性皮膚炎治療効果を持つ薬学組成物を提供しようと鋭意努力した結果、シナジー効果が立証された三つのターゲットに作用する各々の物質を組み合わせ（特に、このような受容体にアゴニスト、またはアンタゴニストとして作用できる天然物の適切な組合せ）、多重ターゲットングによる相乗効果によって、痛み抑制、掻痒症、アトピー皮膚炎といった皮膚疾患緩和、うつ病予防、または改善、気分転換、シワ改善、美白、水虫予防、または改善、発毛促進などといった効果が増大することを確認して本発明を完成した。

【 0 0 1 6 】

本背景技術の部分に記載された前記情報は、本発明の背景に対する理解のみを向上させるためのものであり、これに本発明が属する技術分野において通常の知識を有する者にとってすでに知らされた先行技術を形成する情報を含まなくてもよい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 7 】

本発明の目的は、多重ターゲットングの相乗効果を誘発する有効物質の組合せ及びその用途を提供することにある。

本発明の目的は、種々の受容体に作用する物質の組合せを有効成分として含有する機能性食品組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、種々の受容体に作用する物質の組合せを有効成分として含有する化粧品組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、種々の受容体に作用する物質の組合せを有効成分として含有する痛み抑制用、及び掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防用組成物を提供すること

10

20

30

40

50

にある。

【課題を解決するための手段】

【0018】

前記目的を達成するために、本発明は大きく多重ターゲティングの相乗効果を誘発する有効物質の組合せ及びその用途を提供する。

具体的に、本発明は (a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ 2 (5 - HT 2) 受容体アンタゴニスト; (b) P 2 X 受容体アンタゴニスト; 及び (c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (Gly T) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 受容体アゴニスト、及び GABA トランスポーター (GAT 1) アンタゴニストのいずれか一つ; からなる群から選択された 2 以上のアンタゴニスト、またはアゴニストを有効成分として含有する機能性食品組成物、化粧品組成物、痛み抑制用及び、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防用組成物を提供する。

10

【0019】

本発明は、さらに (1) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び P 2 X 受容体に同時に作用するアンタゴニスト; (2) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体アンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト; (3) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び Gly T (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト; (4) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体アンタゴニストでありながら、同時に GABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニスト; (5) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び GAT 1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト; (6) P 2 X 受容体アンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト; (7) P 2 X 受容体及び Gly T (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト; (8) P 2 X 受容体アンタゴニストでありながら、同時に GABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニスト; (9) P 2 X 受容体及び GAT 1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト; (10) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び P 2 X 受容体に同時に作用するアンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト; (11) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体、P 2 X 受容体、及び Gly T (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト; (12) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び P 2 X 受容体に同時に作用するアンタゴニストでありながら、同時に GABA (gamma-aminobutyric acid) のアゴニスト; 及び (13) 5 - HT 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体、P 2 X 受容体、及び GAT 1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト; からなる群から選択される一つ以上の物質を有効成分として、機能性食品組成物、化粧品組成物、痛み抑制用及び、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防用組成物を提供する。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0020】

本発明の他の特徴及び具現例は、以下の詳細な説明及び添付された特許請求の範囲からより一層明白になる。

【図 1】図 1 は、神経障害性の痛みホワイトラットモデル (SNL) で 5 HT 2 A の選択的なアンタゴニストである MDL 11, 939 と Gly T 2 の選択的なアンタゴニストである ORG - 25543 の個別処置による効果と二つの薬物の組合せ処置による痛み抑制効果のシナジー効果を示す (各集団 n = 8)。

40

【図 2】図 2 は、ホルマリンをホワイトラットの足の裏に注射して痛みを誘発させたホルマリンモデルで 5 HT 2 A アンタゴニストである MDL 11, 939 と P 2 X 3 アンタゴニストである RO - 3 を個別処置した場合に比べて、二つの薬物を組合せ処置した場合、ホルマリンによって誘導された痛み抑制効果が増大することを示すグラフである (各集団 n = 2 ~ 6)。

【図 3】図 3 は、神経障害性の痛みホワイトラットモデル (SNL) で 5 HT 2 A の選択的なアンタゴニストとして天然物の「マンゴスチン」抽出物、P 2 X に対するアンタゴニ

50

ストである「八味地黄丸 (HMJG)」及びグリシニアゴニスト「グリシン」を組合せ処置した場合、痛み抑制効能においてシナジー効果が現れることを示している (n = 8、図 3 (a))。これとは対照的に、マンゴスチン単独処理時 (n = 4、図 3 (b))、あるいは八味地黄丸単独処理時 (n = 5、図 3 (c)) には、痛み抑制効能が発見されなかった。実験毎に positive control である Gabapentin (60 mpk, i.p.) 結果と比較した。

【図 4】図 4 は、神経障害性の痛みホワイトラットモデル (SNL) で 5HT_{2A} の選択的なアンタゴニストとして天然物である「クチナシ」抽出物、「イトヒメハギ」抽出物、あるいは「マンゴスチン」抽出物中一つ、P2X に対するアンタゴニストである「山茱萸及び沢瀉」抽出物及びグリシニアゴニスト「グリシン」を組合せ処置した場合、痛み抑制効能に対するシナジー効果が現れることを示している (n = 3 ~ 4)。実験毎に positive control である Gabapentin (60 mpk, i.p.) 結果と比較した。

10

【図 5】図 5 は、かゆみ症ホワイトラットモデルで 5HT_{2A} アンタゴニストである MDL11,939 と P2X₃ アンタゴニストである RO-3 を組合せ処置した場合、RO-3 個別処置に比べて、かゆみ症が顕著に減少することを示している (n = 7 ~ 8)。

【図 6】図 6 は、かゆみ症ホワイトラットモデルで 5HT_{2A} アンタゴニストとして天然物である「マンゴスチン」抽出物、P2X に対するアンタゴニストである「八味地黄丸 (HMJG)」を組合せ処置した場合、かゆみ症緩和効果に対してシナジー効果が現れることを確認することができた (n = 3 ~ 4)。

20

【発明を実施するための形態】

【0021】

他の方式で定義されない限り、本明細書において使用されたあらゆる技術的・科学的用語は、本発明が属する技術分野に熟練した専門家によって通常理解されるものと同じ意味を有する。通常、本明細書において使用された命名法は、本技術分野において周知であり、しかも汎用されるものである。

【0022】

本発明の詳細な説明などにおいて使用される主な用語の定義は、下記の通りである。

【0023】

本発明の「物質」または「有効物質」とは、(a) 特定化学式で限定された化合物、天然抽出物、または指標成分；(b) 化学的特性は明らかとなっていない天然物由来の抽出物、(c) 蛋白質、またはペプチド、あるいは (d) 抗体であってもよく、各受容体に対してアンタゴニスト、またはアゴニストの活性を示す。

30

【0024】

本発明で「物質の組合せ」または「有効物質の組合せ」とは、(i) 前記のような特定化学式で限定されたり、化学的特性が明らかとなった化合物、天然抽出物、または天然抽出物内の有効成分、または指標成分、(ii) 化学的特性が明らかとなっていない天然由来の抽出物、(iii) 蛋白質、ペプチド、抗体、または各受容体に対するアンタゴニスト、またはアゴニストとの間の組合せ (combination) によりこれらの個別物質がターゲットする受容体が関与するメカニズムに相乗効果を発揮するようにする組合せを意味する。このような組合せは、化学的、物理的結合反応を介した単純混合、または種々のリンカーなどを利用したり、化学的変換を介して新しく得られる複合体など多様な形態の組合せをいずれも含む。

40

【0025】

本発明で、前記天然物由来抽出物は、冷浸 (cold extraction)、温浸 (hot extraction)、熱湯抽出など古くから伝統的に伝えられきたり、漢方医書に記載されている通常の抽出方法；超音波抽出、超臨界流体抽出など教科書に記載されている抽出方法；水、またはアルコール抽出物をヘキサン、クロロホルム、エチルアセテート、ブタノールなどの有機溶媒を使った抽出方法；または目的とする対象成分抽出方法として、アルカロイド成分抽出のための Stass Otto 抽出法、精油成分抽出のための水蒸気蒸留法などの方

50

法を介して取得することができるが、これに限定されない。

【0026】

本発明の「同時に作用」とは、本発明の物質が複数の受容体に共通して作用して、アンタゴニスト (antagonist)、またはアゴニスト (agonist) としての活性を示すことを意味する。

【0027】

本発明で「多重受容体をターゲットとする (マルチターゲティング、multi-targeting)」とは、5HT_{2a}、P_{2X3}、GlyT₂等の受容体に同時に作用して、シナジー効果 (相乗効果) を誘発することを意味し、多重受容体にアンタゴニスト、またはアゴニストとして機能することによって、相互作用により効能が増幅されるだけでなく、組成物の容量を減らして副作用を減少させることができる。このようなマルチターゲティング機序は、天然物複合体にも適用されて、単一生薬としては効能が大きくないが、複合製剤として利用する場合に、疾病や機能増進に効能を発揮し、副作用が少ない天然物複合体として利用可能である。

10

【0028】

本発明での用語「痛み」とは、急性の痛みと慢性の痛み、炎症性痛み、神経障害性の痛み、偏頭痛と係わる痛みを含み、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)、または神経障害性の痛みでありうる。本発明の組成物を必要とする疾病や状況は、外傷、切断、神経痛、線維筋痛症 (fibromyalgia)、やけど、擦り傷、感染、裂傷、切開などと係わる痛みと、糖尿病、帯状疱疹、後天性免疫不全症、癌患者の化学療法治療などの結果として発生する痛みを含むが、これに限定されない。

20

【0029】

本発明での用語「掻痒症」は、全身的、または局所的掻痒症を含み、その原因は、糖尿病、胆道閉鎖症、黄疸を伴った肝疾患、腎臓炎、慢性腎不全を伴った腎臓疾患、白血病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、鉄欠乏性貧血、ループス (前身紅斑性狼瘡) 等の自己免疫疾患、ホジキン病や多発性骨髄腫のような癌疾患、更年期障害、エイズ、寄生虫疾患、心因性障害、神経性皮膚炎、外耳炎、アレルギー性皮膚炎を含むが、これに限定されない。

【0030】

本発明での用語「アトピー性皮膚炎」とは、遺伝的な要因によるものであり、湿疹、乾燥皮膚などの症状で現れ、慢性的掻痒性の特徴を示す。

30

【0031】

本発明での用語「皮膚健康」及び「皮膚回復」とは、皮膚保湿、血行促進、抗菌、ニキビ、シミ、ソバカスの除去及び丘疹、膿疱はもちろん目じりの小ジワ除去、アレルギー性皮膚疾患の治療だけでなく、皮膚美白、皮膚再生、傷跡予防、または改善、皮膚弾力強化、皮膚老化予防、または改善を全部含む概念である。

【0032】

以下、具体的に本発明を説明する。

一観点において、本発明は、(a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ 2 (5 - HT₂) 受容体アンタゴニスト; (b) P_{2X}受容体アンタゴニスト; 及び (c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (GlyT) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 受容体アゴニスト、及び GABA トランスポーター (GAT₁) アンタゴニストのいずれか一つ; からなる群から選択された 2 以上の物質を有効成分として含有する機能性食品組成物に関する。

40

【0033】

本発明の機能性食品組成物は、前記アンタゴニストまたはアゴニストの複合的拮抗、または活性化作用及び天然物が持つ効能のシナジー効果によって、痛み抑制、掻痒症とアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の症状緩和、うつ病予防、または改善、気分転換、毛穴縮小、シワ改善、皮膚再生、皮膚健康、皮膚状態回復、美白、水虫予防、または改善、頭皮健康回復及び再生、発毛促進、若白髪防止、歯、歯周疾患改善など、各物質が個別的にタ

50

ターゲットとしているメカニズムが関与するすべての疾患に対する治療又は予防、新陳代謝再生、回復などをはじめとするすべての生物学的効果に対する効能が増大する特徴がある。

【0034】

本発明の他の観点によれば、(a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ2 (5 - HT2) 受容体アンタゴニスト；(b) P2X受容体アンタゴニスト；及び(c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (GlyT) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 受容体アゴニスト、及びGABAトランスポーター (GAT1) アンタゴニストのいずれか一つ；からなる群から選択された2以上の物質を有効成分として含有する治療又は予防用組成物が提供される。

10

【0035】

本発明の化粧品組成物は、前記アンタゴニストまたはアゴニストの複合的拮抗、または活性化作用及び天然物が持つ効能のシナジー効果によって、痛みを減少できるだけでなく、掻痒症とアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の症状緩和、うつ病予防、または改善、気分転換、毛穴縮小、シワ改善、皮膚再生、皮膚健康、皮膚状態回復、美白、水虫予防、または改善、頭皮健康回復及び再生、発毛促進、若白髪防止、歯、歯周疾患改善など、各物質が個別的にターゲットとしているメカニズムが関与するすべての疾患に対する治療又は予防、新陳代謝再生、回復などをはじめとするすべての生物学的効果を増進させることができる。

【0036】

20

本発明の他の観点によれば、(a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ2 (5 - HT2) 受容体アンタゴニスト；(b) P2X受容体アンタゴニスト；及び(c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (GlyT) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 受容体アゴニスト、及びGABAトランスポーター (GAT1) アンタゴニストのいずれか一つ；からなる群から選択された2以上の物質を有効成分として含有する化粧品組成物が提供される。

【0037】

本発明の治療又は予防用組成物は、前記アンタゴニストまたはアゴニストの複合的拮抗、または活性化作用及び天然物が持つ効能のシナジー効果によって、痛みを減少できるだけでなく、掻痒症とアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の症状緩和、うつ病予防、または改善、気分転換、毛穴縮小、シワ改善、皮膚再生、皮膚健康、皮膚状態回復、美白、水虫予防、または改善、頭皮健康回復及び再生、発毛促進、若白髪防止、歯、歯周疾患改善など、各物質が個別的にターゲットとしているメカニズムが関与するすべての疾患に対する治療又は予防用組成物でありうる。特に、本発明において、前記予防又は治療用組成物は、痛み抑制用組成物であることを特徴とする。また、前記予防又は治療用組成物は、掻痒症、またはアトピー性皮膚炎の治療、または予防用組成物でありうる。

30

【0038】

この時、前記機能性食品組成物、化粧品組成物及び予防又は治療用組成物は前記(c)のアゴニストまたはアンタゴニストのいずれか一つ以上の物質を追加で含有してもよい。

【0039】

40

他の観点において、本発明は、(1) 5 - HT2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及びP2X受容体に同時に作用するアンタゴニスト；(2) 5 - HT2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体アンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト；(3) 5 - HT2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及びGlyT (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト；(4) 5 - HT2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体アンタゴニストでありながら、同時にGABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニスト；(5) 5 - HT2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及びGAT1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト；(6) P2X受容体アンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト；(7) P2X受容体及びGlyT (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト；(8) P

50

2 X 受容体アンタゴニストでありながら、同時に G A B A (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニスト；(9) P 2 X 受容体及び G A T 1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト；(10) 5 - H T 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び P 2 X 受容体に同時に作用するアンタゴニストでありながら、同時にグリシン受容体アゴニスト；(11) 5 - H T 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体、P 2 X 受容体、及び G l y T (Glycine Transporter) に同時に作用するアンタゴニスト；(12) 5 - H T 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体及び P 2 X 受容体に同時に作用するアンタゴニストでありながら、同時に G A B A (gamma-aminobutyric acid) のアゴニスト；及び(13) 5 - H T 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体、P 2 X 受容体、及び G A T 1 (GABA transporter 1) に同時に作用するアンタゴニスト；からなる群から選択される一つ以上の物質を有効成分として、機能性食品組成物、化粧品組成物、痛み抑制用及び、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防用組成物に関する。

10

【0040】

本発明において、二つ以上のターゲットに同時に作用するアゴニスト、またはアンタゴニストとしては、例示的に 5 H T アンタゴニスト及び G A B A アゴニストとして作用する肉桂、5 H T アンタゴニスト及び G A B A アゴニストとして作用する天麻、P 2 X 3 アンタゴニスト及びグリシニアゴニストとして作用する沢瀉が挙げられる。

【0041】

また、前記組成物に加えて(a) 5 - ヒドロキシトリプタミン・サブタイプ 2 (5 - H T 2) 受容体アンタゴニスト；(b) P 2 X 受容体アンタゴニスト；及び(c) グリシン受容体アゴニスト、グリシントランスポーター (G l y T) アンタゴニスト、ガンマアミノ酪酸 (G A B A) 受容体アゴニスト及び G A B A トランスポーター (G A T 1) アンタゴニストのいずれか一つ；からなる群から選択される一つ以上の物質を追加で含有してもよい。

20

【0042】

また他の観点において、本発明は、シナジー効果が立証された三つのターゲットに各々作用する天然物を組み合わせて、このようなマルチターゲット作用機序によってシナジー効果を持つ有効物質の組合せ、または天然物複合体を提供することができる。

【0043】

本発明において、5 - H T (5-hydroxytryptamine) は、セロトニン受容体として、中枢神経及び末梢神経系に存在する受容体であり、グルタメート (glutamate)、G A B A、ドーパミン (dopamine)、エピネフリン / ノルエピネフリン (epinephrine/norepinephrine)、アセチルコリン (acetylcholine)、コルチコトロピン (corticotropin)、オキシトシン (oxytocin)、プロラクチン (prolactin) 及び基質 P (substance P) 等の神経伝達物質の分泌調節に関与して、好戦性、不安、食欲、認知能、学習能力、記憶、体温調節などの生物学的及び神経学的過程に影響を及ぼすと知られている。特に、5 - H T 2 は、5 H T 2 A、5 H T 2 B 及び 5 H T 2 C に分類されて、その中で 5 - H T 2 A は、血管、中枢神経系、消化腸管系、血小板、平滑筋などに存在して、中毒症状、不安、食欲、認知能、想像力、学習力、記憶、気分変化、体温調節などに関与する。また、5 - H T 2 A は、遺伝子の p o l y m o r p h i s m が痛み反応と関連していると知られている。

30

40

【0044】

5 H T 2 A は、末端感覚神経細胞に広く分布するが、多くはペプチド性ニューロン (peptidergic neuron) と非ペプチド性ニューロン (non-peptidergic neuron) の両者を含んで痛覚ニューロン (nociceptive neuron) で発現して、侵害性刺激や炎症反応によって放出されたセロトニンに対して反応する。5 H T 2 A は、中脳の下り経路興奮性投射ニューロン (descending facilitatory projection neuron) の末端にも発現して、これは脊髄背側の角細胞の痛み信号の増幅と関連がある。

【0045】

5 H T 2 A 受容体に対する抑制効果は、幅広い薬理的なプロファイルを持つ抗精神病薬やうつ病治療薬物において重要な役割を果たす。これは、否定的な考えや不安感、憂鬱

50

な症状を緩和させて痛みを抑制し、副作用を減少させるのに効果的である。脳全般にわたって興奮性神経伝達物質と抑制性神経伝達物質との間の微細な均衡を維持するセロトニン受容体の複雑な機能と、このような均衡が異なる受容体によって調節されるとの事実は、選択的に効能のある (potent) 薬物の効果が制限的にもなりうるし、深刻な副作用の原因にもなりうることを示唆する。

【 0 0 4 6 】

5 - H T 2 (5-hydroxytryptamine subtype 2) 受容体に対するアンタゴニストとして作用する化合物及び天然物の例は下記のとおりである。

【 0 0 4 7 】

ものとして、「マンゴスチン」が挙げられる。マンゴスチンはミツバウツギ科の常緑樹で「果物の女王」と呼ばれる熱帯果物である。原産地は、マレーシアでその他インドネシア、台湾、フィリピン、インド、スリランカなどの地に分布する。自生する所では、主にマンゴスチン皮を古くから、下痢、赤痢、湿疹、やけど、熱、腸疾患、かゆみ及び皮膚疾患などを治療する民間療法の材料として用いてきた。最近、マンゴスチン皮抽出物は、薬用石鹸と抗老化化粧品などの原料への開発が試みられている。これは、マンゴスチン抽出物が、各種抗酸化成分を多量含有しているだけでなく取り扱いが容易であるとの長所があるからである。

【0049】

マンゴスチンには、40種余りを越えるキサントン/ザントン(xanthones)成分が含まれているため、その大部分は、多様な薬理作用を示す生物学的活性物質である。この中で、マンゴスチンとマンゴスチンに対する研究が活発に進行されて、抗酸化、抗菌、抗ウイルス、抗炎症、抗腫瘍、抗癌機能などに対するデータが蓄積されている。キサントンの他にもカテキン、ポリフェノール、ポリサッカライドなど抗酸化、抗菌機能を持った成分と多糖類、ミネラル成分、ビタミンが含まれている。この中で、マンゴスチンの場合、5-HT_{2A}受容体に対する拮抗作用が種々の論文を通して立証された(Chairungsrilerd et. al, Mangostin, a novel type of 5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 357: 25-31, 1998)。

【0050】

釣藤鉤は、華鉤藤(Uncaria sinensis (Oli.) Havil)、またはその他同属近縁植物(アカネ科(Rubiaceae))のとげが付いた若い枝である。釣藤とも呼ばれる。原産地は中国であり、韓国では慶北(キョンブク)永川(ヨンチョン)地方で薬剤として栽培される。釣藤鉤は、中枢神経を抑制して血圧を低下させ、末梢血管を拡張させる作用をもって、東医宝鑑に高血圧と頭痛などを治療する薬剤として登載されている。主要成分としては、アクアミギン、3アルファ-ジヒドロカダミン、カダミン、コリナンテイン、コリノキサニン、ヒルスチン、ヒルスチン、イソコリノキセイン、イソミトラピルサン、イソバレシアコタミン、ミトラピルサンベータDグルコピラノシルエステル、リノフィリン、ストリクトジジン、ピンコシドなどが含まれている。釣藤鉤は*in vitro*で5-HT吸収抑制効果が報告された(Hyun Mi Cho et al, Inhibitory Effects of Extracts from Traditional Herbal drugs on 5-Hydroxytryptamine Uptake in Primary Cultured Rat Brainstem Neurons, Kor. J. Pharmacogn, 26(4):349-354, 1995)。

【0051】

合歡の木の皮(Albizia julibrissin Durazz.)は、ネムの木(Albizia julibrissin)の皮であり、夜合皮及び夜合樹皮とも呼ばれる。効能として、痛み抑制と心身安定などが東医宝鑑に登載されている。また、合歡の木の皮が5-HT作用を通して抗不安効果を持つことが報告された(Won-Ki Kim et. al, Anxiolytic-like effects of extracts from Albizzia julibrissin bark in the elevated plus-maze in rats, Life Sciences, 75: 2787-2795, 2004)。

【0052】

クチナシ(Gardenia jasminoides J. Ellis)は、クチナシの木(Gardenia jasminoides Ellis)、またはその他同属植物(アカネ科(Rubiaceae))の実である。日本、沖縄、台湾及び中国で育てており、韓国では南側で育つ。東医宝鑑でこの薬は冷たい性質をもって、利尿作用と解毒作用を持っていると記録されている。主成分は、色素であるcrocinと、iridoid配糖体であるgenipin、geniposide、gardenosideである。また、クチナシ抽出物は、セロトニンの生合成を調節する酵素であるMonoamine oxidase(MAO)阻害活性を持っていると報告された(Hwang K.H., Park T.K., Inhibitory Activity of the Fruit Extract of Gardenia jasminoides on Monoamine Oxidase, Kor. J. Pharmacogn, 38:108-112, 2007)。

【0053】

イトヒメハギ(Polygala tenuifolia Willd.)は、イトヒメハギ(Polygala tenuifolia

10

20

30

40

50

a Willdenow) (イトヒメハギ科 (Polygalaceae)) の根である。主要産地は、満州、モンゴル、アムール、ウスリー、シベリアなどである。イトヒメハギには、polygalitol、tenuigenin、polygalasaponin、キサントン誘導体 (xanthone derivatives) が含まれている。東医宝鑑でこの薬は心身の安定、健忘症、不眠症、及び皮膚疾患改善などの効果を持つもので掲載されている。イトヒメハギが実験を介して 5-HT₂ 受容体を抑制する効果があると報告された (Chung IW et al, Behavioural pharmacology of polygalasaponins indicates potential antipsychotic efficacy, Pharmacol Biochem Behav, 71:191-195, 2002)。また、in vitro で 5-HT 吸収抑制効果が報告された (Hyun Mi Cho et al, Inhibitory Effects of Extracts from Traditional Herbal drugs on 5-Hydroxytryptamine Uptake in Primary Cultured Rat Brainstem Neurons, Kor. J. Pharmacogn, 26(4):349-354, 1995)。

10

【0054】

白花蛇舌草 (Oldenlandia diffusa (Willd.) Roxb.) は、白雲草 (Oldenlandia diffusa (Willd.) Roxburgh) (アカネ科 (Rubiaceae)) の全草である。分布地は、韓国、中国、日本、台湾、マレーシア、インドなどであり、転谷本草学では、解毒、抗菌、消炎効果を持つもので記録されている。

【0055】

玄胡索 (Corydalis ternata Nakai) は、野玄胡索 (Corydalis ternata Nakai)、またはその他同属近縁植物 (ケシ科 (Papaveraceae)) の塊茎である。東医宝鑑に痛み抑制の効果を持つもので掲載されており、成分としては corydaline、dl-tetrahydropalmatine、corybulmine、coptisine、l-coryclamine、conadine、protopine、l-tetrahydrocoptisine、dl-tetrahydrocoptisine、l-isocorypalmine、dehydrocorydalmine などを含んでいる。この中 dl-tetrahydropalmatine がセロトニン放出抑制を仲介することが明らかになった (Chueh FY et al, Hypotensive and bradycardic effects of dl-tetrahydropalmatine mediated by decrease in hypothalamic serotonin release in the rat, Jpn J Pharmacol, 69(2):177-80, 1995)。また in vitro で 5-HT 吸収抑制効果が報告された (Hyun Mi Cho et al, Inhibitory Effects of Extracts from Traditional Herbal drugs on 5-Hydroxytryptamine Uptake in Primary Cultured Rat Brainstem Neurons, Kor. J. Pharmacogn, 26(4):349-354, 1995)。

20

30

【0056】

吉草根 (Valeriana fauriei Briq.) は、セイヨウカノコソウ (Valeriana fauriei Briquet)、またはその他同属近縁植物 (オミナエン科 (Valerianaceae)) の根及び根茎である。纈草根とも呼ばれて、日本、中国、台湾に分布しており、痛み抑制、心身安定などの効果を持ったものと転谷本草学に記録されている。

【0057】

酸棗仁 (Zizyphus jujuba Mill) は、ナツメ (Zizyphus jujuba Miller) (クロウメドキ科 (Rhamnaceae)) の種である。中国、モンゴル及び韓国全国各所の産地、乾燥したところで自生する。精神を安定させて、不眠症に効果があるものと東医宝鑑に記録されている。主成分は、betuline、betulic acid、jujuboside、jojobogenin、sajoinine A-K、canaverine、methylasimilobine、Vit C などである。

40

【0058】

カイコ (Bombyx mori L.) は、蚕 (Bombyx mori (Linne)) (カイコガ科 (Bombycidae)) の幼虫が白僵蚕病菌 (Beauveria bassiana (Bals.) Vuill.) の感染による白僵病で硬直死した虫体である。日本、中国、フランス、イタリアで多く飼育される。東医宝鑑には解毒作用と頭痛などに効果があると記録されている。また、蚕の繭の繊維を構成する繊維状蛋白質である Fibroin は、セロトニンの生合成を調節する酵素である Monoamine oxidase (MAO) 阻害活性を持っていると報告された (J. H. Choi

50

et al, Effects of Silk Fibroin Powder on Lipofuscin, Acetylcholine and Its Related Enzyme Activities in Brain of SD Rats, Korean J. Seric. Sci, 42(2): 20-125, 2000)。

【 0 0 5 9 】

天麻 (またはオニノヤガラ (Gastrodia elata Bl.) 抽出物) は、天麻 (Gastrodia elata Blume) (ラン科 (Orchidaceae)) の塊茎である。韓国、日本、中国などに生息して、東医宝鑑には、痙攣、頭痛などに効能があると記録されている。主成分は、gastrodinで、その他にvanillyl alcogol、4-ethoxymethyl phenol、phydroxybenzyl alcohol、3,4-dihydroxybenzaldehydeなどが含まれている。中枢神経系と関連して、天麻の有効成分であるp-hydroxybenzyl alcohol、vanillin、gastrodinなどがセロトニン作動性受容体アンタゴニスト (serotonergic receptor antagonist) 作用、GABAアゴニスト作用があると発表された (Huang NK et al, Gastrodiaelata prevents rat pheochromocytoma cells from serum-deprived apoptosis: the role of the MAPK family, Life Sci. 75(13):1649-57, 2004、Xu X et al, Protective effects of gastrodin on hypoxia-induced toxicity in primary cultures of rat cortical neurons, Planta Med, 73(7):650-4, 2007)。

10

【 0 0 6 0 】

アカネ (Rubia akane Nakai) は、アカネ (Rubia akane Nakai)、またはその他同属近縁植物 (アカネ科 (Rubiaceae)) の根である。耘谷本草学では、血液循環と痛みに効能があると記録されている。

20

【 0 0 6 1 】

青皮 (Citrus unshiu Markovich) は、蜜柑の木 (Citrus unshiu Markovich)、またはその他同属近縁植物 (ミカン科 (Rutaceae)) の熟さなかった果皮である。東医宝鑑では、胸の痛み及び乳房炎などに効能があると記録されている。青皮はin vitroで5-HT吸収抑制効果が報告された (Hyun Mi Cho et al, Inhibitory Effects of Extracts from Traditional Herbal drugs on 5-Hydroxytryptamine Uptake in Primary Culture d Rat Brainstem Neurons, Kor. J. Pharmacogn, 26(4):349-354, 1995)。

【 0 0 6 2 】

霊芝 (Ganoderma lucidum (Leyss. ex Fr.) Karst.) は、霊芝 (Ganoderma lucidum Karsten)、またはその他近縁種 (サルノコシカケ科 (Polyporaceae)) の子実体である。マンネンタケ科で、韓国、日本など北半球温帯北側に分布して、東医宝鑑に心身安定、健忘症、不眠症、及び高血圧に効果があるものと記録されている。また、霊芝抽出物は、セロトニンの生合成を調節する酵素であるMonoamine oxidase (MAO) 阻害活性を持っていると報告された (Hwang K.H. et al, Screening of Inhibitory Activity of Edible Mushrooms on the Monoamine Oxidase, Kor. J. Food sci. Technol, 29;156-160, 1997)。

30

【 0 0 6 3 】

蓮子 (Nelumbo nucifera Gaertner) は、蓮子 (Nelumbo nucifera Gaertner) (スイレン科 (Nymphaeaceae)) の種であり、種皮を剥がしたものである。主成分としては、Anonaine、Armepavine、Asimilobine、Liensinine、Linalool、Lirinidine、Liriodenine、Lotusine、Phytol、Pronuciferine、Quercetinなどが含まれている。東医宝鑑には心身安定と不眠症に効果があるものと記録されている。5-HTの刺激は、MAPKの活動を増加させるが、蓮子はこのMAPK活動を増加させて、神経刺激を増加させると報告された (Lee Jin woo et al, Comparison of Nelumbinis Semen Extract with Hypericum Perforatum and Fluoxetine in Animal Model of Depression, Korean J. Oriental Physiology & Pathology, 20(4):830-843, 2006)。

40

【 0 0 6 4 】

本発明において、P2X受容体は、P2X3、P2X2/3、P2X2及びP2X7に

50

分類されるリガンドゲートイオンチャネル (cation-permeable ligand gated ion channels) であり、外部に存在するアデノシン 5' トリホスフェート (adenosine 5' -triphosphate: ATP) との結合によって、心臓拍動変化、痛覚 (nociception) 等に関与すると知られている。P2X 受容体アンタゴニストとして作用する化合物及び天然物の例は下記のとおりである。

【0065】

【表2】

| | | |
|------------------------|---|----|
| P2X 受容体アンタゴニスト機能をする化合物 | RO-3; NF449; TNP-ATP トリエチルアンモニウム (TNP-ATP triethylammonium); A317491; RO-85; NF110; NF023; NF279; NF449; PPADS 四ナトリウム塩 (PPADS tetrasodium salt); スピノルピン (Spinorpin); AF219; AF220、AF792; AZ004; INS-48506; エボテック AG (Evotec AG); A438079 塩酸塩 (A 438079 hydrochloride); A740004; AZ10606120 ジヒドロクロリド (AZ 10606120 dihydrochloride); 5-BDBD; GW791343 塩酸塩 (GW 791343 hydrochloride); KN62; スラミン (Suramin) | 10 |
| P2X 受容体アンタゴニスト機能をする天然物 | 八味地黄丸; モロニシド (morroniside); ログニン (loganin); ペオニフロリン (Paeoniflorin); 山茱萸 (<i>Corni fructus</i>); 沢瀉 (<i>Alisma orientalis</i>); オトコエシ (パトリニアウィルローサ) (<i>Patrinia villosa</i> (Thunb.) Juss); マチン (<i>Strychnos nux-vomica</i>); ミツガシワ (<i>Menyanthes trifoliata</i> L.); スイカズラ (<i>Lonicera japonica</i> Thunb.); シヤクヤク (<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.); 白芍薬 (<i>Paeonia japonica</i> (Makino) Miyabe & Takeda); 牡丹皮 (<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.); チャイニーズ・ピオニー (<i>Paeonia albiflora</i> Pallas var. <i>trichocarpa</i> Bunge); クマイチゴ (<i>Rubus crataegifolius</i> Bunge); イチョウ (<i>Ginkgo biloba</i> L.); イノバラ (<i>Rosa multiflora</i> Thunb.); ブラックベリー (<i>Rubus coreanus</i> Miq.); ホコツシの実 (<i>Psoralea corylifolia</i> L.); ホコツシの種 (<i>Psoralea corylifolia</i> L.); 蓮 (<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner); ヤカンモン (<i>Lespedeza cuneata</i> G. Don) | 20 |
| | | 30 |

【0066】

前記 P2X 受容体アンタゴニストとして作用する天然物中、代表的なものとして、八味地黄丸が挙げられるが、このような八味地黄丸が P2X 受容体に作用するとの内容は、Tetsuya Imamura et al., *Neurourology and Urodynamics*, 28:529, 534, 2009 等に記載されている。八味地黄丸の主要成分は、山茱萸抽出物と沢瀉抽出物である。

【0067】

山茱萸は、ミズキ科の落葉喬木である山茱萸木の果肉で、種をできるだけ取り除いたものである。主要機能性分は、morroniside と loganin であり、morroniside は、7 体と 7 体の混合物で存在して、これらの成分の分離が難しいため、loganin を山茱萸の指標成分として定量することが一般的である。東医宝鑑には腰と膝が痛く冷える症状と、尿失禁を治療する薬剤と記録されている。また、山茱萸を含む生薬複合抽出物が、P2X の発現を減少するとの報告がある (Yakugaku Zasshi, Pharmacological effects of Hachi-mi-jio-gan extract (Harnicare) on the contractile response and on pharmacologically relevant receptors in the rat bladder, The pharmaceutical society of japan, Aug;129(8):957-64, 2009)。

【0068】

沢瀉は、沢瀉科 (Alismataceae) 植物であり、神農本草経には、スサ、マンガン、ゴックサなどの異名で収録されており、大韓薬典にも収録された重要な生薬である。沢瀉は、

40

50

オオバコ沢瀉 (*Alisma orientale* (Sam.) Juz.) を起源植物としており、沢瀉球茎 (corm) の成分として、アリソル A と B、アリソル A モノアセテート、アリソル B モノアセテート、エピアリソル A、ゲルマクレン C と D などが報告され、その他にも精油成分と少量のアルカロイド、アスパラギン、脂肪酸、蛋白質及び多量のデンプン (25%) 等が含まれている。東医宝鑑には、熱を下げて尿を出すようにする効能が記録されている。また、沢瀉を含む生薬複合抽出物が P2X の発現を減少するとの報告がある (Yakugaku Zasshi, Pharmacological effects of Hachi-mi-jio-gan extract (Harnicare) on the contractile response and on pharmacologically relevant receptors in the rat bladder, The pharmaceutical society of Japan, Aug;129(8):957-64, 2009)。

【0069】

10

敗醬は、パトリニアウィルローサ、ノクジャンゲンとも呼ばれており、パトリニアウィルローサ (*Patrinia villosa* Jussieu)、オミナエシ (*Patrinia scabiosaefolia* Fischer ex Link) (オミナエン科 (Valerianaceae)) の根である。東医宝鑑には、痛み抑制と解毒作用が効能と記録されている。主要成分としては、Villosol、Villosolside、Oleanolic acid、Tetrapanax papyrifera saponin R-3、Loganin などが含まれている。

【0070】

マチン (*Strychnos nux-vomica*) は、マチン (*Strychnos nux-vomica* Linn) (マチン科 (Loganiaceae)) のよく熟した種である。関節炎及び痛み抑制などに効能があると前記転谷本草学に記載されている。主要成分は、Strychnine、Loganin、Vomicine、Brucine などが含まれている。

20

【0071】

ミツガシワ (*Menyanthes trifoliata* L.) は、双子葉植物用リンドウ目リンドウ科の多年生植物で、チョルムナムルとも呼ばれており、転谷本草学では心身の安定、利尿効能、胃炎、不眠症などを治療すると記録されている。

【0072】

スイカズラ (*Lonicera japonica* Thunb.) はスイカズラ (*Lonicera japonica* Thunberg) (スイカズラ科 (Caprifoliaceae)) の茎と枝である。東医宝鑑には熱を下げることで、皮膚のかゆみなどに効能があると記録されている。

【0073】

30

シャクヤク (*Paeonia lactiflora* Pall.) は、同属近縁植物 (シャクヤク科 (Paeoniaceae)) の根である。東医宝鑑に痛みを止める効能が記録されている。白芍薬は、シャクヤクより冷たい性質を持って、解熱効能がさらに強い。Albiflorin、Paeoniflorinなどを主要成分として含んでいる。

【0074】

牡丹、または牡丹皮 (*Paeonia suffruticosa* Andr.) は、牡丹 (シャクヤク科 (Paeoniaceae)) の根皮である。東医宝鑑には、痛みを抑制して血液循環改善効能が記録されている。成分としては、Paeoniflorin、Oxypaeoniflorin、Paeonol、Paeonoside、Paeonolide、Tannin などが含まれている。また、牡丹皮を含む生薬複合抽出物が、P2X の発現を減少するとの報告がある (Yakugaku Zasshi, Pharmacological effects of Hachi-mi-jio-gan extract (Harnicare) on the contractile response and on pharmacologically relevant receptors in the rat bladder, The pharmaceutical society of Japan, Aug;129(8):957-64, 2009)。

40

【0075】

クマイチゴ (*Rubus crataegifolius* Bunge) は、クマイチゴ (*Rubus crataegifolius* Bunge) (バラ科 (Rosaceae)) のまだ熟していない実である。転谷本草学には尿の量を減らして、不妊などの効能が記録されている。

【0076】

イチョウ (*Ginkgo biloba* L.) は、イチョウ (*Ginkgo biloba* Linne) (イチョウ科 (Ginkgoaceae)) の実の中種である。東医宝鑑には、殺虫と消毒及び顔と手を潤す効能が記

50

録されている。

【0077】

イノバラ (*Rosa multiflora* Thunb.) は、イバラの花 (*Rosa multiflora* Thunberg) (バラ科 (*Rosaceae*)) の根である。東医宝鑑には殺虫効能と各種痛み及び出血を治療する薬剤と記録されている。

【0078】

クロイチゴ (*Rubus coreanus* Miq.) は、クロイチゴ木 (*Rubus coreanus* Miq.) の根である。耘谷本草学には痛みと出血を治療する薬剤と記録されている。

【0079】

ホコツシ (*Psoralea corylifolia* L.) は、ホコツシ (*Psoralea corylifolia* Linne) (豆科 (*Leguminosae*)) の種である。ハコツシ、胡故子などとも呼ばれる。東医宝鑑には下痢を止めて精神を取りまとめる効能が記録されており、腰と膝が冷えて痛む症状を治療する薬剤と記録されている。

10

【0080】

蓮子 (*Nelumbo nucifera* Gaertner) は、蓮子 (*Nelumbo nucifera* Gaertner) (スイレン科 (*Nymphaeaceae*)) の雄しべである。東医宝鑑には、湿疹や皮膚のかゆみ症を治療する薬剤と記録されている。

【0081】

ヤカンモン (*Lespedeza cuneata* G. Don) は、ヤカンモン (*Lespedeza cuneata* G. Don) (豆科 (*Leguminosae*)) の地上部である。耘谷本草学には、むくみ、下痢及び外傷によるあらゆる病症を治療する薬剤と記録されている。

20

【0082】

本発明において、グリシン受容体 (*GlyR*) は、アミノ酸の神経伝達物質であるグリシンに対する結合能があつて、中枢神経系の代表的な阻害性受容体と知られている。グリシン受容体アゴニストとして作用する化合物及び天然物の例は下記のとおりである。

【0083】

【表3】

| | |
|------------------------|--|
| グリシン受容体アゴニストとして機能する化合物 | β -アラニン (β -Alanine); D-アラニン (D-alanine); L-アラニン (L-alanine); ヒポタウリン (hypotaurine); グリシン (Glycine); D-シクロセリン (D-cycloserine); DMG (Dimethylglycine); サルコシン (Sarcosine); セリン (Serine); TMG (Trimethylglycine); |
| グリシン受容体アゴニストとして機能する天然物 | タウリン (Taurine); 沢瀉 (<i>Alisma orientalis</i> (Sam) Juzep); 豆 (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.); 大豆 (<i>Glycine max</i>); 小麦 (<i>Triticum aestivum</i> L.); ヤマノイモ (<i>Dioscorea japonica</i> Thunb.); 野芋 (<i>Colocasia esculenta</i> (L.) Schott); ミラセミド (Milacemide); サネブトナツメの実の種 (ナツメ) (<i>Zizyphus jujuba</i> Mill); カイコ (蚕蛾) (<i>Bombyx mori</i> L.); 甘草 (<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch) |

30

【0084】

沢瀉 (*Alisma orientalis* (Sam) Juzep) は、オオバコ沢瀉 (*Alisma orientale* Juzepzuk)、または、その他同属近縁植物 (沢瀉科 (*Alismataceae*)) の塊茎であり、ひげ根及び主皮を除去したものである。東医宝鑑には熱をさげて尿を出すようにする効能が記録されている。沢瀉には、グリシンが高く含まれることが報告されている (Hwang JB, Yang MO, Shin HK. 1998. Survey for amino acid of medicinal herbs. Korean J Food Sci Technol 30: 35-41)。

40

【0085】

前記豆、または大豆に該当する豆科植物としては、大豆黄卷 (*Glycine max* Merr.)、黒小豆 B (*Glycine soja* S. et Z.)、黒小豆 A (*Glycine max* Merr.)、黄豆 (*Glycine max* Merr.)、大豆 (*Glycine max* Merr.)、黒豆 (*Glycine max* Merr.)、Sojae Semen P

50

raeparatum (*Glycine max* Merr.), ジャンチョン (*Glycine max* Merr.), チョンジャン (*Glycine max* Merr.), Sojæ Semen Praeparatum (*Glycine max* Merr.), *Glycine Semen Fermentitum Insulsum* (*Glycine max* Merr.) (中国薬典), fermented soybean lump (*Glycine max* Merr.) がある。この時、大豆黄卷は、腎臓を治めて湿と熱気を分散させ、黒豆は解毒と利尿、大豆は糖尿治療と癌予防などに効能がある。豆科の植物にはグリシンが高く含まれていると報告されている (M. J. Kim, K. S. Kim, Functional and Chemical Composition of Hwanggumkong, Yakong and Huktae, Korean J. Food Coofery SCI, 2005, 21(6);844-850)。

【0086】

大豆 (*Glycine max*) は、豆 (*Glycine max* Merrill) (豆科 (Leguminosae)) の実である。東医宝鑑には解毒で、皮膚の傷に効能がある薬剤と記録されている。

10

【0087】

小麦 (*Triticum aestivum* L.) は、小麦 (*Triticum aestivum* Linne) (イネ科 (Gramineae)) の種である。東医宝鑑には痛みを止めるようにして、局所的な腫脹を治療する薬剤と記録されている。また、小麦は、他の穀類よりグリシンの含有量が高いことが報告された (JS Choe, JY Youn, The Chemical Composition of Barley and Wheat Varieties, J. Korean soc Food Sci Nutr, 34(2):223-229, 2005)。

【0088】

ヤマノイモ (*Dioscorea japonica* Thunb.) は、ナガイモ (*Dioscorea batatas* Decaisne)、またはヤマイモ (*Dioscorea japonica* Thunberg) (ヤマノイモ科 (Dioscoreaceae)) の主皮を除去した根茎 (担根体) であり、そのまま、または蒸して干したものである。東医宝鑑には食欲不振、下痢を治療する薬剤と記録されている。主要成分としては、Saponin、Mucin、Arginine、Allantoin、Amylase、Cholineなどが含まれている。

20

【0089】

野芋 (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) は、里芋 (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) (サトイモ科 (Araceae)) の根茎である。東医宝鑑には解毒及び抗炎症作用が記録されている。里芋にはアミノ酸中グリシンが高く含まれていると報告されている (J. H. Moon et al, Nutrient Composition and Physicochemical Properties of Korean Taro Flours According to Cultivars, Korean J Food Sci Technol, 42(5):613-619, 2010)。

30

【0090】

サネブトナツメの実の種 (ナツメ) (*Zizyphus jujuba* Mill) は、ナツメ (*Zizyphus jujuba* Miller) (クロウメモドキ科 (Rhamnaceae)) の種である。中国、モンゴル及び韓国全国各所の産地、乾燥したところで自生する。精神を安定させて、不眠症に効果があると東医宝鑑に記録されている。主成分は、betuline、betulic acid、jujuboside、jojobogenin、sajoinine A-K、cannerine、methy lasimilobine、Vit Cなどである。サネブトナツメの実の種には、グリシンが高く含まれていると報告されている (Hwang JB, Yang MO, Shin HK, Survey for amino acid of medicinal herbs, Korean J Food Sci Technol, 30: 35-41, 1998)。

40

【0091】

カイコ (蚕蛾) (*Bombyx mori* L.) は蚕 (*Bombyx mori* (Linne)) (カイコガ科 (Bombycidae)) の幼虫が白僵蚕病菌 (*Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill.) の感染による白僵病で硬直死した虫体である。日本、中国、フランス、イタリアで多く飼育される。東医宝鑑には解毒作用と頭痛などに効能があると記録されている。また、蚕の繭の繊維を構成する繊維状蛋白質であるフィブロニン (Fibroin) には、グリシンの含有量が非常に高いことが報告される (Lee KG et al, Studies on industrial utilization of silk protein, Kor J Food Sci Ind, 36:25-37, 2003)。

【0092】

甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) は、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer)、

50

光果甘草 (Glycyrrhiza glabra Linn & eacute) ; または脹果甘草 (Glycyrrhiza inflata Batal.) (豆科 (Leguminosae)) の根及び根茎であり、そのまま、また、主皮を除去したものである。東医宝鑑には痛みを止めるようにして、健忘症を治療する薬剤と記録されている。

【 0 0 9 3 】

G l y T (Glycine Transporter) は、脳、脊髄及び脳幹 (brainstem) に存在して、位置と機能により G l y T 1 及び G l y T 2 に分類され、シナプス間隙 (synaptic cleft) の阻害性神経伝達物質であるグリシン濃度維持能を持っており、異常活性によって過剰驚愕症 (hyperekplexia) を誘発する。G l y T 受容体に対するアンタゴニストとして作用する化合物及び天然物の例は下記のとおりである。

【 0 0 9 4 】

【表 4】

| | |
|---|---|
| G l y T (Glycine Transporter) アンタゴニスト機能をする化合物 | アラキドン酸 (Arachidonic acid) ; LY 2 9 4 0 0 2 ; ALX 5 4 0 7 ; F P P S B P A A ; L u A A 2 0 4 6 5 ; M e r c k 7 C ; M T H M P N M g l y c i n e ; O R G 2 4 4 6 1 ; O E F 2 4 5 9 8 ; O R G 2 5 9 3 5 ; サルコシン (Sarcosine) ; S S R 5 0 4 7 3 4 ; S S R 1 0 3 8 0 0 ; C P 8 0 2 0 7 9 ; A L X 1 3 9 3 ; A L X 1 4 0 5 ; アモキサピン (Amoxapine) ; エモジン (Emodin) ; O R G 2 5 5 4 3 ; プロピオニルプロマジン (Propionylpromazine) ; チルホスチン AG 5 2 8 (Tyrphostin AG 528) ; アミトリチリン (Amitriptyline) ; クロルプロマジン (Chlorpromazine) ; クロザピン (Clozapine) ; ドキセピン (Doxepin) ; ハロペリドール (Haloperidol) ; ノルトリプチリン (Nortriptyline) ; チオリダジン (Thioridazine) ; 及び LY 2 3 6 5 1 0 9 |
| G l y T (Glycine Transporter) アンタゴニスト機能をする天然物 | N-アラキドニルグリシン (N-arachidonyl glycine, NAG l y) |

【 0 0 9 5 】

G A B A (γ -aminobutyric acid) 受容体は、中枢神経系に作用する代表的な阻害性神経伝達物質である アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid : G A B A) をリガンドとして、リガンドゲートイオンチャネル (ligand gated ion channels) である G A B A _A 及び代謝性受容体 (metabotropic receptor) である G A B A _B に分類される。G A B A 受容体に対するアゴニストは、抗不安、発作抑制、安定剤として用いられ、一部アゴニストにおいては前向き健忘症 (anterograde amnesia) 及び逆行健忘症 (reterograde amnesia) を誘発する問題点が知られている。G A B A 受容体に対するアゴニストとして作用する化合物及び天然物の例は下記のとおりである。

【 0 0 9 6 】

10

20

30

【表5】

| | | |
|---|--|----|
| GABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニストとしての機能をする化合物 | カバペンチン (Gabapentin); (RS)-バクロフェン ((RS)-Baclofen); プレガバリン (Pregabalin); アカンプロセートカルシウム (Acamprosate Calcium); アロプレグナロン (Allopregnanolone); racBHFF; CGP 13501; CGP 7930; ガナキソロン (Ganaxolone); GS 39783; インジプロン (Indiplon); イドグバシン塩酸塩 (Isoguvacine hydrochloride); L-655708; L-838417; ムッシモール (Muscimol); ORG 20599; ZAPA硫酸塩 (ZAPA sulfate); THIP塩酸塩 (THIP hydrochloride); TPMPA; U98943A; バレリン酸 (Valerenic acid); SKF 97541; TACA; TCS 1105; TCS 1205; プリミドン (Primidone); アルコール (alcohol); バルビツール酸塩 (barbiturate); ベンゾジアゼピン (benzodiazepine); カリソプロドール (carisoprodol); 抱水クロラール (chloral hydrate); エトミデート (etomidate); グルテチミド (glutethimide); L-テアニン (L-theanine); KAVA; メタカロン (methaqualone); プロポフォール (propofol); バクロフェン (Baclofen); フェニバット (phenibut); ピカミロン (Picamilon); GHB (γ -hydroxybutyric acid); チアガビン (Tiababine) | 10 |
| GABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体アゴニストとしての機能をする天然物 | プレグネロン (Pregnanolone); 吉草根 (<i>Valeriana fauriei</i> Briquet); サネブトナツメの実の種 (ナツメ) (<i>Zizyphus jujuba</i> Mill); コガネバナ (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi); 肉桂 (桂皮木) (<i>Cinnamomum cassia</i> Blume); 天麻またはオニノヤガラ (<i>Gastrodia elata</i> Bl.) | 20 |

【0097】

吉草根 (*Valeriana fauriei* Briquet) は、セイヨウカノコソウ (*Valeriana fauriei* Briquet)、またはその他同属近縁植物 (オミナエン科 (Valerianaceae)) の根及び根茎である。纈草根とも呼ばれており、日本、中国、台湾に分布して、痛み抑制、心身安定などの効果をもっていると転谷本草学に記録されている。吉草根のGABA性機序 (GABAergic mechanism) による鎮静効果が報告された (Cavadas C et al, In vitro study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABA_A receptor in rat brain, *Arzneimittelforschung*, 45:753-755, 1995)。

30

【0098】

サネブトナツメの実の種 (ナツメ) (*Zizyphus jujuba* Mill) は、ナツメ (*Zizyphus jujuba* Miller) (クロウメモドキ科 (Rhamnaceae)) の種である。中国、モンゴル及び韓国全国各所の産地、乾燥したところで自生する。精神を安定させて、不眠症に効果があると東医宝鑑に記録されている。主成分は、betuline、betulic acid、jujuboside、jojobogenin、sajoinine A-K、cnaverine、methylasimilobine、Vit Cなどである。サネブトナツメの実の種は、GABAの生合成関連酵素のグルタミン酸デヒドロゲナーゼ (Glutamate dehydrogenase: GDH) の活性を増加させると報告された (E. M. Ahn et al, Effects of Several Medicinal Plants on the Activity of GABA-metabolizing Enzymes, *Kor. J. Pharmacogn*, 31:23-27, 2000)。

40

【0099】

コガネバナ (*Scutellaria baicalensis* Georgi) は、コガネバナ (*Scutellaria baicalensis* Georgi) (シソ科 (Labiatae)) の主皮を剥がした根である。東医宝鑑には胎気を安定させて、止血作用があると記録されている。主要成分としては、Baicalin、Baicalein、Woogonin、Woogonoside、Neobaicalin、-Sistosterolなどが含まれている。また、コガネバナがGABA

50

A 神経系を經由して抗不安作用を示すとの報告がある (Jung. J. W. et al, The Anxiolytic-like Effects of Scutellaria baicalensis Using Elevated Plus-Maze in Rats, Kor. J. Pharmacogn, 35(1):22-27, 2004)。

【 0 1 0 0 】

肉桂 (桂皮木) (Cinnamomum cassia Blume) は、肉桂 (Cinnamomum cassia Blume) (クスノキ科 (Lauraceae)) の樹幹皮である。東医宝鑑には腰と膝が冷えて痛い症状と子宮の冷痛などを治療する薬剤と記録されている。また、肉桂は、G A B A_A 受容体と作用することによって抗不安効果を示す可能性があるとの報告された (Yu HS, Lee SY, Jang CG, Involvement of 5-HT1A and GABAA receptors in the anxiolytic-like effects of Cinnamomum cassia in mice, Pharmacol Biochem Behav, May;87(1):164-70, 2007)。

10

【 0 1 0 1 】

天麻またはオニノヤガラ (Gastrodia elata Bl.) は、天麻 (Gastrodia elata Blume) (ラン科 (Orchidaceae)) の塊茎である。韓国、日本、中国などに生息して、東医宝鑑には、痙攣、頭痛などに効能があると記録されている。主成分は、g a s t r o d i n で、その他に v a n i l l y l a l c o g o l、4 - e t h o x y m e t h y l p h e n o l、p h y d r o x y b e n z y l a l c o h o l、3 , 4 - d i h y d r o x y b e n z a l d e h y d e などが含まれている。中枢神経系と関連して、天麻の有効成分である p - h y d r o x y b e n z y l a l c o h o l、v a n i l l i n、g a s t r o d i n などが 5 H T アнтаゴニスト作用、G A B A アゴニスト作用があると発表された (Huang NK et al, Gastrodiaelata prevents rat pheochromocytoma cells from serum-deprived apoptosis: the role of the MAPK family, Life Sci. 75(13):1649-57, 2004、Xu X et al, Protective effects of gasterodin on hypoxia-induced toxicity in primary cultures of rat cortical neurons, Planta Med, 73(7):650-4, 2007)。

20

【 0 1 0 2 】

G A B A 受容体に対するアゴニストと共に G A T 1 (GABA transporter 1) は、N a 及び C l 依存性 G B A B トランスポーター 1 として、シナプス間隙 (synaptic cleft) から G A B A を除去する役割を果たす。G A T 1 のアンタゴニストとして作用する化合物の例は下記のとおりである。

【 0 1 0 3 】

【表 6】

30

| | |
|--|---|
| G A T 1 (GABA transporter 1) アンタゴニストとして機能する化合物 | ビガバトリン (Vigabatrin) ; NNC 7 1 1 ; (S) - S N A P 5 1 1 4 ; β - アラニン (β-Alanine) ; C I 9 6 6 塩酸塩 (CI966 hydrochloride) ; (±) - ニペコチン酸 ((±)-Nipecotic acid) ; NNC 0 5 - 2 0 9 0 塩酸塩 (NNC05-2090 hydrochloride) ; NNC 7 1 1 ; リルゾール塩酸塩 (Riluzole hydrochloride) ; S K F 8 9 9 7 6 A 塩酸塩 (SKF89976A hydrochloride) ; (S) - S N A P 5 1 1 4 ; T A C A |
|--|---|

【 0 1 0 4 】

中枢神経系 (脳と脊髄) に存在する多くの抑制性神経細胞は、グリシンと G A B A を同時に神経伝達物質として用いており、この二つの機能は類似する (Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. GABA and Glycine. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11084/>)。従って、前記グリシン受容体アゴニスト、G l y T アンタゴニスト、G A B A 受容体アゴニスト、G A T 1 アンタゴニストは、類似の作用をする同じ集団に分類した。

40

【 0 1 0 5 】

本発明の一実施例では、5 H T 2 A 受容体に対する作用と G l y T 2 受容体に対する作用のシナジー効果を確認するために、5 - H T 2 A アンタゴニストである M D L 1 1 9 3 9 と共に G l y T 2 アンタゴニストである O R G 2 5 5 3 を単独で、または併用して痛み動物モデルに処理した。その結果、5 - H T 2 A アンタゴニスト、または G l y T 2 アン

50

タゴニストを単独で処理した場合には、痛み緩和効果が殆どないか微小であったのに比べて、二種類を併用処理した時には、痛み緩和効果が大きく向上ことを確認した(図1)。

【0106】

本発明の他の実施例では、5-HT_{2A}アンタゴニストであるMDL11939とP2X₃アンタゴニストであるRO-3を各々単独で、または併用して痛み動物モデルに処理した結果、単独処理した場合に比べて併用処理した場合に痛み緩和効果がより大きいことを確認した(図2)。

【0107】

本発明の一実施例では、5-HT₂受容体に対するアンタゴニストとして作用する天然物である「マンゴスチン」抽出物と、P2X受容体アンタゴニストとして作用する天然物である「八味地黄丸」とグリシン受容体アゴニストとして作用する「グリシン」を組み合わせる神経障害性の痛みモデルに処理した結果、天然物間の多重ターゲッティングによる相乗効果で痛みが顕著に緩和されることを確認した(図3(a))。この時、マンゴスチン単独や八味地黄丸単独処置時には、痛み抑制効能がほとんど現れなかった(図3(b)、(c))。

【0108】

本発明のさらに他の実施例では、5-HT₂受容体に対するアンタゴニストとして作用する天然物である「クチナシ」、「イトヒメハギ」あるいは「マンゴスチン」抽出物と、P2X受容体アンタゴニストとして作用する天然物である「山茱萸/沢瀉」抽出物及びグリシンアゴニストである「グリシン」を組み合わせる処置した場合にも痛み抑制シナジー効能を確認することができた。(図4)。従って、本発明の治療又は予防用組成物は、痛み抑制用組成物であることができる。

【0109】

本発明の一実施例では、5-HT_{2A}アンタゴニストであるMDL11939とP2X₃アンタゴニストであるRO-3を各々単独で、または併用してかゆみ症動物モデルに処理した結果、単独処理した場合に比べて併用処理した場合にかゆみ症緩和効果が上昇されることを確認した(図5)。

【0110】

本発明の他の実施例では、5-HT₂受容体に対するアンタゴニストとして作用する天然物である「マンゴスチン」抽出物と、P2X受容体アンタゴニストとして作用する天然物である「八味地黄丸」を組み合わせるかゆみ症動物モデルに処理した結果、マンゴスチン単独や八味地黄丸単独処置時と比較して組合せ処置時に多重ターゲッティングによる相乗効果でかゆみ症が顕著に緩和されることを確認した(図6)。

【0111】

従って、本発明の治療又は予防用組成物は、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療又は予防組成物であることができる。

【0112】

本発明の実施例は、本発明に係るアンタゴニスト、またはアゴニストの単独処理に比べて併用処理した場合、痛み抑制効果及び掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療及び予防効果が優れていることを示しており、このような結果は、本発明に係る二つ以上のターゲットに同時に作用するアゴニスト、またはアンタゴニストを用いても同じ痛み抑制効果と、掻痒症、またはアトピー皮膚炎の治療及び予防効果が優れていることを示す。

【0113】

本発明の機能性食品組成物は、薬剤、食品及び飲料などを含んでもよく、具体的には、各種食品類、キャンディ、チョコレート、飲料、ガム、茶、ビタミン複合体、健康補助食品類などが挙げられ、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、または飲料の形態で用いられてもよい。また、前記食品、または飲料に添加される前記組成物の量は、特別に制限されないが、全食品重量の1~80重量%、好ましくは10~30重量%で使用され、健康飲料の場合、100mL当たり1~10g、好ましくは4~8gの割合で用いられる。

【0114】

この時、前記機能性食品組成物は、本発明の組成物と共に食品学的に許容可能な食品補助添加剤を追加的に含んでもよい。例えば、前記組成物を含む健康飲料に用いられる液体成分は、特別に制限されることなく、通常の飲料のように種々の香味剤、または天然炭水化物などを追加的な成分として含有してもよい。この時、前記天然炭水化物としては、例えば、葡萄糖、果糖などのモノサッカライド；マルトース、スクロースなどのジサッカライド；デキストリン、シクロデキストリンなどのポリサッカライドなどのような通常の糖及びキシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコールなどが挙げられる。また、前記香味剤としては、天然香味剤[タウマチン、ステビア抽出物（例えば、パウジオシドA、クルチルリチン（glycyrrhizin））等]、または合成香味剤（サッカリン、アスパルテム等）を用いてもよい。この時、前記天然炭水化物の比は、健康飲料組成物 100 mL 当たり 1 ~ 20 g、好ましくは 5 ~ 12 g である。

10

【0115】

前記の他に本発明の機能性食品組成物は、種々の栄養剤、ビタミン、鉱物（電解質）、天然または合成風味剤、着色剤または充填鎮剤（チーズ、チョコレート等）、ペクト酸またはその塩、アルギン酸またはその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、pH調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使われる炭酸化剤等を含んでもよい。その他に本発明の機能性食品組成物は、天然果物または野菜飲料の製造のための果肉を含有してもよい。これらの成分は、独立的にまたは組合せて用いてもよい。また、前記添加剤の比は特に制限されないが、機能性食品に対し 1 ~ 50 重量%の範囲で選択してもよい。

20

【0116】

本発明の化粧品組成物は、pH調節剤、香料、乳化剤、防腐剤などを必要に応じて付加して通常の化粧品製造方法で、化粧水、ゲル、水溶性パウダー、脂溶性パウダー、水溶性リキッド、クリーム、またはエッセンス等に剤形化してもよい。

【0117】

本発明の化粧品組成物は、皮膚外用組成物としても利用されるが、本発明の組成物を有効成分とする塗布剤は、通常の製造方法によりいずれの形態にも容易に製造することができる。例えば、クリーム型塗布剤を製造する際には、一般的な水中油型（oil-in-water：O/W）、または油中水型（water-in-oil：W/O）のクリームベースに本発明の天然物組成物を含有させて、そこに香料、キレート剤、色素、酸化防止剤、防腐剤などを必要に応じて用いる一方、物性改善を目的に、蛋白質、ミネラル、ビタミンなど、合成または天然素材を併用してもよい。このような皮膚外用組成物は、顔だけでなく、頭皮、足などを含む体のあらゆる部位に適用されてもよい。

30

【0118】

また、本発明の化粧品組成物は、スキングル、クリーム、ローション、パウダー、ファウンデーション、エッセンス、ゲル、パック、フォームクレンジング、クレンジング、オイル、粉末ファウンデーション、乳濁液ファウンデーション、またはワックスファウンデーション剤形であってもよい。前記化粧品組成物は、石鹸、シャンプー、リンス、ボディローション、ボディークレンジング、歯磨き粉、経口用スプレーなどの医薬外品を含む。

40

【0119】

本発明の化粧品組成物に含まれる成分は、有効成分として前記物質以外に化粧品組成物に通常利用される成分を含んでもよく、例えば、ビタミン、アミノ酸、蛋白質、界面活性剤、乳化剤、安定剤、増粘剤、防腐剤、保湿剤、抗酸化剤、香料、色素、及び安定化剤からなる群から選択された1種以上の添加剤をさらに含んでもよい。

【0120】

本発明の治療又は予防用組成物は、前記アンタゴニスト、またはアゴニストは、単独で投与されてもよいが、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、コーティング物質、乳化剤、懸濁剤、溶媒、安定化剤、吸収促進剤、及び/または軟膏基材を混合することによって、特定使用及び好ましい目的に合うように剤形化された薬剤学的混合物の形態で一般的に投与

50

されてもよい。前記混合物は、経口用、注射用、直腸用、または外用投与用として用いられてもよい。

【0121】

前記経口投与用の剤形の場合、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠 (dragees)、硬質、または軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、乳化剤、または懸濁剤のような剤形であってもよい。投与は、直腸から投与、例えば、座薬を用いて投与され；局所的、または経皮的に投与、例えば、軟膏、クリーム、ゲル、または液剤として用いて投与され；または非経口的で投与、例えば、全身投与、または脊髄投与用の注射用溶液を用いて投与されてもよい。

【0122】

錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠 (dragees)、硬質、または軟質ゼラチンカプセル剤の製造のために、本発明のアンタゴニストは、薬剤学的に不活性の無機、または有機賦形剤 (薬剤学的に許される担体) と共に混合してもよい。錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠 (dragees)、硬質ゼラチンカプセル剤に適する賦形剤の例としては、ラクトース、メイズ (maize) デンプン、またはそれらの誘導體、タルクまたはステアリン酸、またはそれらの塩が含まれる。軟質ゼラチンカプセル剤に用いられる適当な賦形剤には、例えば、植物性オイル、ワックス、脂肪、半固形 (semi-solid)、または液体ポリオールなどが含まれる。しかし、活性成分の性質により軟質ゼラチンカプセル剤にいかなる賦形剤も必要でない場合がある。液剤及びシロップ剤の製造のために、用いられてもよい賦形剤には、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖 (invert sugar) 及びグルコースが含まれる。注射用溶液の製造のために、用いられてもよい賦形剤としては、例えば、水アルコール、ポリオール、グリセリン及び植物性オイルが含まれる。座薬、及び局所、または経皮適用用の製造のために、用いられてもよい賦形剤としては、例えば、天然オイル、または硬化油、ワックス、脂肪及び半固形、または液体ポリオールが含まれる。

【0123】

本発明の組成物は、さらに保存剤、溶解剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、色素、芳香剤、浸透圧調節用塩、緩衝剤、コーティング剤、緊張力緩和剤、等張調節剤、または抗酸化剤を含み、これらは、他の治療学的に価値のある薬剤をさらに含んでもよい。

【0124】

結果的に、経口投与用薬剤学的剤形は、顆粒剤、錠剤、糖コーティング錠剤、カプセル剤、丸剤 (pill)、懸濁剤、または乳化剤であってもよく、非経口用剤形で、例えば、静脈内、筋肉内、または皮下剤形用では滅菌水溶液の剤形が用いられてもよく、これは等張性溶液を作るために、他の物質、例えば、塩またはグルコースを含んでもよい。また、座薬、またはペサリー (pessary) の剤形で投与され、またはローション、溶液、クリーム、軟膏、またはダスティングパウダー (dusting powder) の形態で外用的に適用されてもよい。

【0125】

本発明の組成物の適切な投与量は、製剤化方法、投与方式、患者の年齢、性別及び体重、疾病の状態、食べ物、投与時間、投与経路、排泄速度、及び反応感応性などの種々の関連因子に照らして定められなければならないものと理解されるべきであり、従って、投与量はいかなる面においても本発明の範囲を限定しない。

【実施例】

【0126】

以下、実施例を通して、本発明をより一層詳細に説明する。この実施例は単に本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲がこの実施例によって制限されると解釈されないことは当業界の通常の知識を有する者には自明である。

【0127】

特に、下記実施例では、5HT_{2A}のアンタゴニストとしてMDL11,939と、GlyT₂アンタゴニストとしてORG-25543、P2XのアンタゴニストとしてRO-3、グリシンアゴニストとしてグリシンを例示して、天然物としては、マンガスチン、

10

20

30

40

50

クチナシ、イトヒメハギ抽出物と八味地黄丸、山茱萸及び沢瀉抽出物を利用したが、その他の化合物及び天然物を提供した場合にも同様の結果が得られることは、本発明が属する技術分野で通常の知識を有する者には自明な事項といえる。

【0128】

実施例1．本発明の複合組成物の痛み抑制効果の確認(1)

5HT_{2A}のアンタゴニスト(MDL11, 939)とGlyT₂アンタゴニスト(ORG-25543)の併用処理が、神経障害性の痛みホワイトラットモデル(SNL)で示される鎮痛効果において相乗効果を確認した。

【0129】

神経障害性の痛みモデル(spinal nerve ligation, SNL)を作成するために、adult Sprague-Dawley雄ラットをイソフルラン(isoflurane)で麻酔した後、L5脊髄神経をしっかりと縛った(Kim and Chung, An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain, 50: 355-363, 1992)。手術してから1週間が経過した後に、MDL11, 939とORG-25543の単独、または混合物を投与して、痛み緩和効果を観察した。

【0130】

MDL11, 939(Tocris Bioscience, USA)とORG-25543(CBvest inc, Korea)は、2:8 DMA/PGに溶解させて、前記動物モデルにMDL11, 939は、皮下注射して投与した後、即座にORG-25543を他方に皮下注射して投与し、投与以後、30分と60分に各々痛み緩和状態を動物モデルに対する行動を通して分析した。

【0131】

行動実験は、臨床試験の標準手続きである無作為配分、盲検、対照群使用基準を厳密に遵守して実施した。左足の裏に機械的な刺激を与え、これに対して足を引っ込める反応を測定した。この測定値は、von Frey monofilamentを利用して、アップダウン方式によって決定された(Baik et al., 2003 E.J. Baik, J.M. Chung and K. Chung, Peripheral norepinephrine exacerbates neuritis-induced hyperalgesia, J Pain 4 (2003), pp. 212-221; Chaplan et al., 1994 S.R. Chaplan, F.W. Bach, J.W. Pogrel, J.M. Chung and T.L. Yaksh, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J Neurosci Methods 53 (1994), pp. 55-63; Dixon, 1980 W.J. Dixon, Efficient analysis of experimental observations, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20 (1980), pp. 441-462)。

【0132】

その結果、図1に示されたように、神経障害性の痛みホワイトラットモデルで5HT_{2A}アンタゴニストであるMDL11, 939(2又は5mg/kg, s.c.)とGlyT₂アンタゴニストであるORG-25543(10又は20mg/kg, s.c.)の組合せによるシナジー効果が現れることを確認した。ORG-25543が10, 又は20mg/kg(図1の下段)で効果が見られないが、少ない容量はMDL11, 939との組合せによって容量依存的に神経障害性の痛みホワイトラットモデルによって誘導された機械的な異質痛を緩和させる鎮痛効果が見られた(* p < 0.05; ** p < 0.01; 棒 = 平均)(図1の上段)。

【0133】

実施例2：本発明の複合組成物の痛み抑制効果の確認(2)

5HT_{2A}のアンタゴニスト(MDL11, 939, Tocris Bioscience, USA)とP2X₃アンタゴニスト(RO-3, Tocris Bioscience, USA)の併用処理がホルマリンで誘導された痛み動物モデルから見られる鎮痛効果において相乗効果を確認した。

【0134】

雄のSprague-Dawleyラット(230~260g)に対して、ホルマリン(~35%、Samchun, Korea)を5%食塩水に希釈して、intra pl

10

20

30

40

50

antar (i.p.l) injectionで投与して、痛みモデルを作成した。ホルマリンを動物の足に投与すると、初期には求心性神経が刺激され、以後には背角 (dorsal horn) の中枢的感作が共に反応するため、ホルマリン投与された足を振ったり、なめる行動を繰り返すことになり、このような行動を観察して痛み状態を把握した。行動観察は、ホルマリン投与前30分から開始し、27-ゲージの針を使ってラットの左側後足の裏に50 μ Lのホルマリン投与 (n = 2 ~ 6) してから10分が経過した後、痛み緩和物質を14% D S M Oに溶解した2 mM M D L 1 1 , 9 3 9、10 mM R O - 3を単独、または混合して、ラットに投与して60分間行動を観察した。

【0135】

その結果、図2に示されたように、5 H T 2 AアンタゴニストであるM D L 1 1 , 9 3 9とP 2 X 3アンタゴニストであるR O - 3の組合せによって、単独で投与した時より、速かに緩和されることが確認された (* p < 0 . 0 5 ; * * p < 0 . 0 1 ; 棒 = 平均)。

【0136】

実施例3：本発明の複合組成物の痛み抑制効果の確認(3)

本発明の多重ターゲット間相乗効果を天然物複合組成で確認するために、5 H T 2 Aアンタゴニストであるマンゴスチン、P 2 X 3アンタゴニストである八味地黄丸、グリシニアゴニストであるグリシンの組合せを利用して、これらの併用処理が実施例1と同じ神経障害性の痛みホワイトラットモデル (S N L) で見られる鎮痛効果において相乗効果が見られるか実験した。

【0137】

実施例1と同様に、adult Sprague - Dawley雄ラットをイソフルラン (isoflurane) で麻酔した後、L5脊髄神経をしっかりと縛って手術してから1週間が経過した後に、下記のように製造したマンゴスチン抽出物及び八味地黄丸及びグリシン混合物を、各々または併用投与して、痛み緩和効果を観察した。

【0138】

三つの物質の組合せを、一回または二回 (15分間隔で2回、最後の投与以後30分、60分、120分にテスト) 併用投与した場合 (図3 (a)) のデータを、マンゴスチン (50% / 100%、2.5 mL / animal) 単独投与場合 (図3 (b)) と、八味地黄丸 (0.5 g / 1 g / 2 g) 単独投与場合 (図3 (c)) のデータと比較した。各々の試験を実施する度にS N Lモデルの静的対照物質として用いられるガバペンチン (G B P) グループを追加して実験の妥当性を検証した。

【0139】

その結果、図3に示されたように、マンゴスチンや八味地黄丸単独投与時には痛み緩和効果が有意ではなかったが、三種類の物質を併用して二回投与した場合には、痛み緩和効果が有意に増加した (* p < 0 . 0 5 ; 棒 = 平均)。

【0140】

マンゴスチン抽出物製造過程

マンゴスチンの果肉と果皮100重量%の乾燥粉末を99.9%エタノールに添加して、3時間50~60 で2回抽出した。1mmのポアサイズフィルターでろ過した後、1/10体積に濃縮した。その後、80~90 で熱風乾燥で乾燥させた後、100メッシュ粉砕機を利用して粉砕した。

【0141】

実施例4：本発明の複合組成物の痛み抑制効果の確認(4)

本発明の多重ターゲット間相乗効果を天然物複合組成で確認するために、5 H T 2 Aアンタゴニストであるクチナシ、イトヒメハギ、またはマンゴスチン、そしてP 2 X 3アンタゴニストである山茱萸 / 沢瀉抽出物、グリシニアゴニストであるグリシンの組合せを利用して、これらの併用処理が実施例1と同じ神経障害性の痛みホワイトラットモデル (S N L) で見られる鎮痛効果において相乗効果が見られるか実験した。

【0142】

実施例1と同様に、adult Sprague - Dawley雄ラットをイソフルラ

10

20

30

40

50

ン (isoflurane) で麻酔した後、L5 脊髄神経をしっかりと縛って手術してから1週間が経過した後に、下記のように製造したクチナシ抽出物 (3.75 mL / 10 mL / kg)、イトヒメハギ抽出物 (2.81 mL / 10 mL / kg)、またはマンゴスチン乾燥粉末 (2 g / kg) のうちいずれか一つと、山茱萸 / 沢瀉混合抽出物 (2 mL / 10 mL / kg) 及びグリシン (2 g / kg) 混合物を二回繰り返し投与 (15分間隔で2回、最後の投与以後30分、60分、120分にtest) して、痛み緩和効果を観察した。

【0143】

その結果、図4に示されたように、この場合にも三種類の物質を併用して投与した場合、痛み緩和効果を確認した。

【0144】

クチナシ及びイトヒメハギ、山茱萸 / 沢瀉抽出物製造過程

乾燥生薬に10倍の蒸留水を添加して3時間50~60 で2回抽出した。1mmのポアサイズフィルターでろ過した後、1/10体積に濃縮した。

【0145】

山茱萸50重量%と沢瀉50重量%の混合乾燥生薬を70%エタノールに添加して3時間50~60 で2回抽出した。1mmのポアサイズフィルターでろ過した後、1/10体積に濃縮した。その次に、80~90 で熱風乾燥で乾燥させた後、100メッシュ粉碎機を利用して粉碎した。

【0146】

実施例5：本発明の複合組成物のかゆみ症緩和効果の確認(1)

かゆみ症ホワイトラットモデル (Rat itching model) で5HT_{2A}のアンタゴニスト (MDL11,939、Tocris Bioscience, USA) とP2X₃アンタゴニスト (RO-3、Tocris Bioscience, USA) の併用処理が、かゆみ症緩和に相乗効果を見せるか確認するために実験を進行した。

かゆみ症モデルを作成するために、セロトニン (serotonin hydrochloride、Sigma、H9523) を25 µg / µLの濃度でadult Sprague-Dawley雄ホワイトラットの右側肩甲骨の下部位の皮膚層内に注入した。セロトニンを注入した後30分間ホワイトラットの引掻く行動 (scratching behavior) を観察して、かゆみ症の誘発可否を確認した。

【0147】

MDL11,939とRO-3は、2:8 DMA / PGに溶解させた後、前記動物モデルにセロトニンを注入する30分前に単独で、または混合物を皮下注射して、かゆみ症緩和効果を観察した。

【0148】

その結果、図5に示されたとおり、かゆみ症ホワイトラットモデルでP2X₃アンタゴニストであるRO-3を3mg / kgの濃度で単独で投与したり、5HT_{2A}アンタゴニストであるMDL11,939 0.5mg / kgを単独で投与した時に比べて、MDL11,939 0.5mg / kgとRO-3 3mg / kgを共に投与した時には、引掻く行動の期間が顕著に減って、かゆみ症が緩和されたことを確認することができた。

【0149】

実施例6：本発明の複合組成物のかゆみ症緩和効果の確認(2)

本発明の多重ターゲット間相乗効果を天然物複合組成で確認するために、5HT_{2A}アンタゴニストであるマンゴスチンとP2X₃アンタゴニストである八味地黄丸の組合せを利用して、これらの併用処理が実施例5のかゆみ症ホワイトラットモデルでかゆみ症緩和効果において相乗効果が見られるか実験した。

【0150】

マンゴスチンの製造過程は、実施例3と同じで、かゆみ症ホワイトラットモデルを誘発させる方法は、実施例5で説明したのと同じである。セロトニンで誘発させたかゆみ症ホワイトラットモデルにマンゴスチン (100%、2mL / animal) と八味地黄丸 (1g) の調合物を一日4回併用投与した場合、水道水を飲ませたラットに比べてかゆみ

10

20

30

40

50

症が緩和される傾向を確認することができた(図6(a))。しかし、八米地黄丸を(0.5、1g)単独で投与した時はかゆみ症が緩和される傾向が現れなかった(図6(b))。

【産業上の利用可能性】

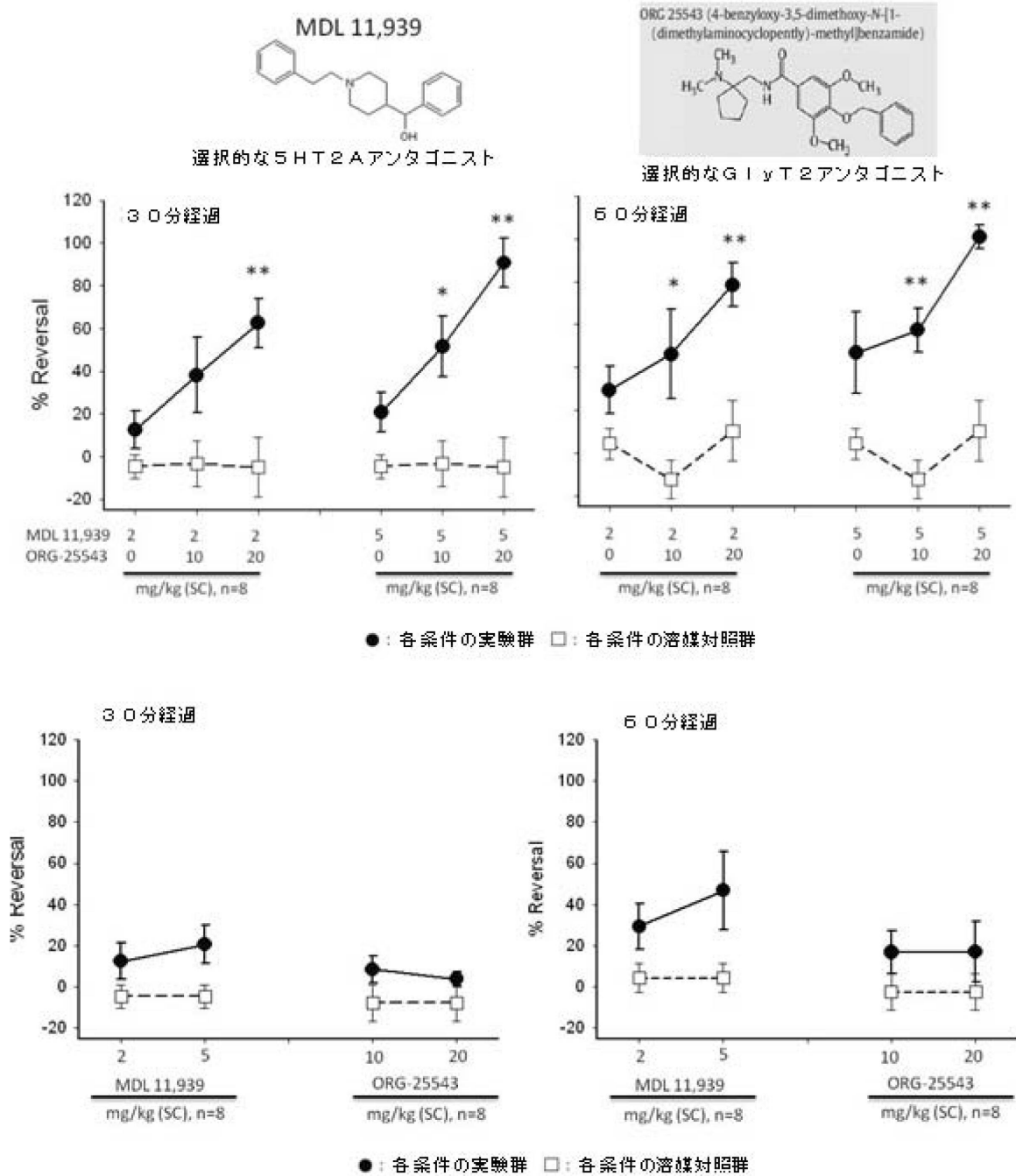
【0151】

以上説明した通り、本発明の複合組成物によると、各物質の個別処理時より組み合わせて処理した場合に、多重ターゲティングによる相乗効果によって、痛み抑制、掻痒症とアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の症状緩和、うつ病予防、または改善、気分転換、毛穴縮小、シワ改善、皮膚再生、皮膚健康、皮膚状態回復、美白、水虫予防または改善、頭皮健康回復及び再生、発毛促進、若白髪防止、歯若しくは歯周疾患改善など、各物質が個別的にターゲットしているメカニズムが関与するすべての生物学的効果に対する効能が増大する特徴がある。

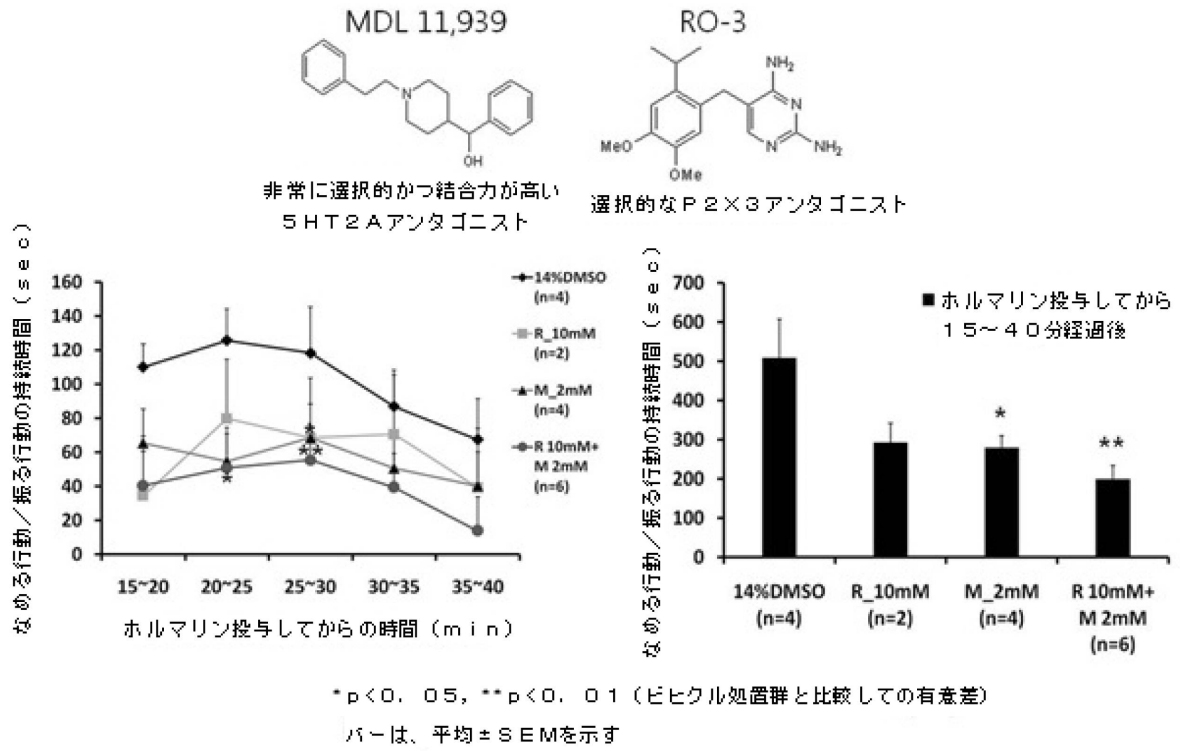
【0152】

以上、本発明の内容の特定の部分を詳細に記述したが、当業界の通常の知識を有する者にとっては、このような具体的な記術は単に望ましい実施様態であるだけであり、これによって本発明の範囲が制限されないことは明らかである。従って、本発明の実質的な範囲は添付された請求範囲及びその等価物によって定義される。

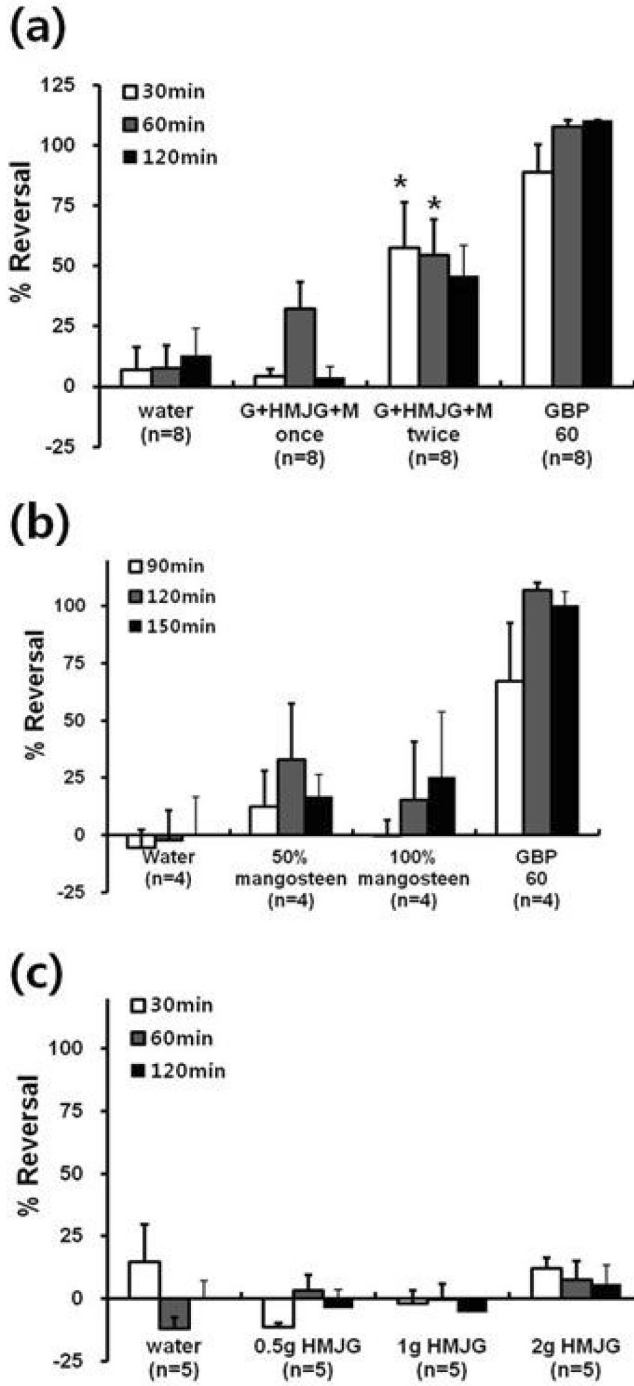
【 図 1 】



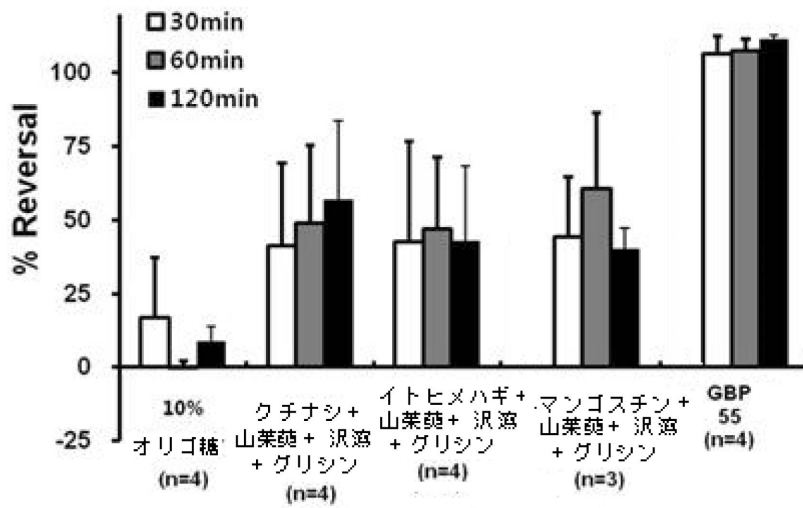
【 図 2 】



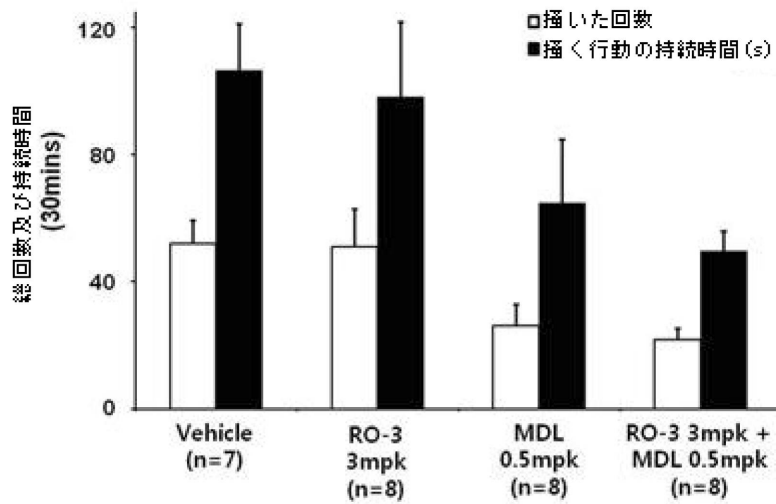
【 図 3 】



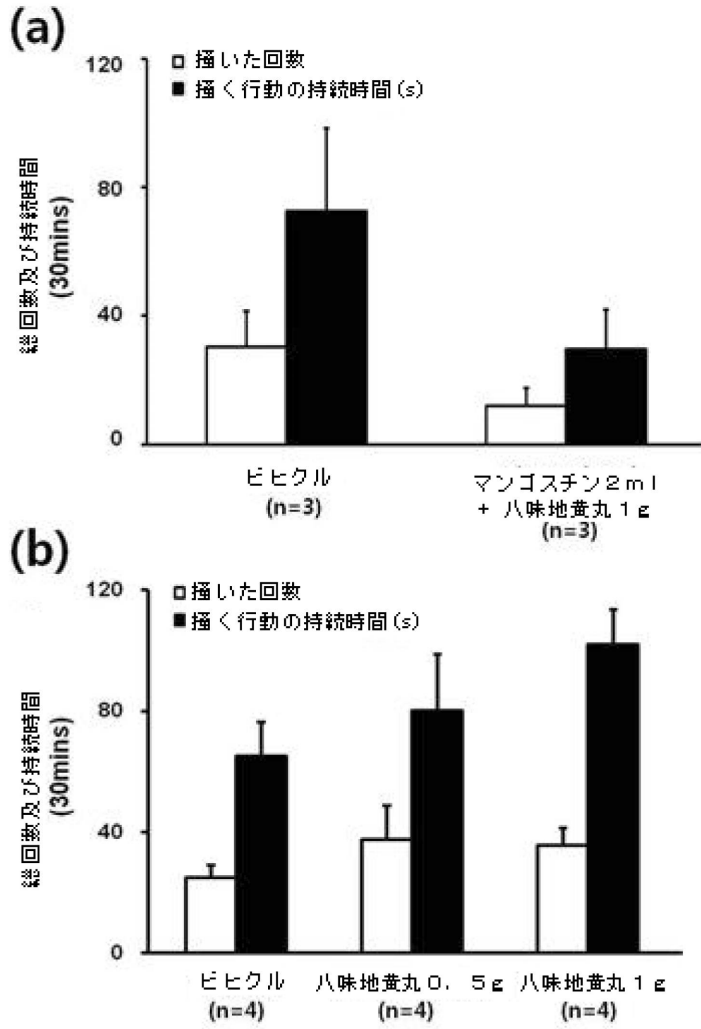
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

| | | | |
|-------------|------------------|---------|-------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 K | 36/884 (2006.01) | A 6 1 K | 36/884 |
| A 6 1 K | 36/40 (2006.01) | A 6 1 K | 36/40 |
| A 6 1 K | 31/198 (2006.01) | A 6 1 K | 31/198 |
| A 6 1 K | 31/195 (2006.01) | A 6 1 K | 31/195 |
| A 6 1 P | 25/04 (2006.01) | A 6 1 P | 25/04 |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |
| A 6 1 P | 17/02 (2006.01) | A 6 1 P | 17/02 |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 1 2 1 |

(72)発明者 イ ドゥヒョン
大韓民国, 1 0 0 - 7 5 4 , ソウル, チュン - グ, シンダン 3 - ドン, ナムサンタウン アパート
メント, 1 2 - 9 0 5

(72)発明者 チョ ソンヨン
大韓民国, 4 6 3 - 7 8 5 , キョンギ - ド, ソンナム - シ, ブンダン - グ, チョンジャ - ドン, サ
ンロクライフ アpartment, 1 0 9 - 4 0 3

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開 2 0 0 8 - 0 4 4 9 3 3 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 0 5 3 3 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 9 2 4 4 2 (W O , A 1)
特表 2 0 0 9 - 5 4 3 8 5 8 (J P , A)
Pain , 2 0 0 8 年 , Vol.137 , p.66-80
Pain , 2 0 0 8 年 , Vol.140 , p.305-322
Neuropharmacology , 2 0 0 9 年 , Vol.56 , p.208-215
Current Opinion in Investigational Drugs , 2 0 0 8 年 , Vol.9 , No.7 , p.716-725
Bioorganic & Medicinal Chemistry letters , 2 0 0 9 年 , Vol.19 , p.1628-1631
Trends in Neurosciences , 2 0 0 9 年 , Vol.33 , No.1 , p.48-57
Journal of Neurochemistry , 2 0 0 7 年 , Vol.102 , p.1357-1368

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 0 8
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 9 0 6 8
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)
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)