

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 12 月 1 日 (01.12.2005)

PCT

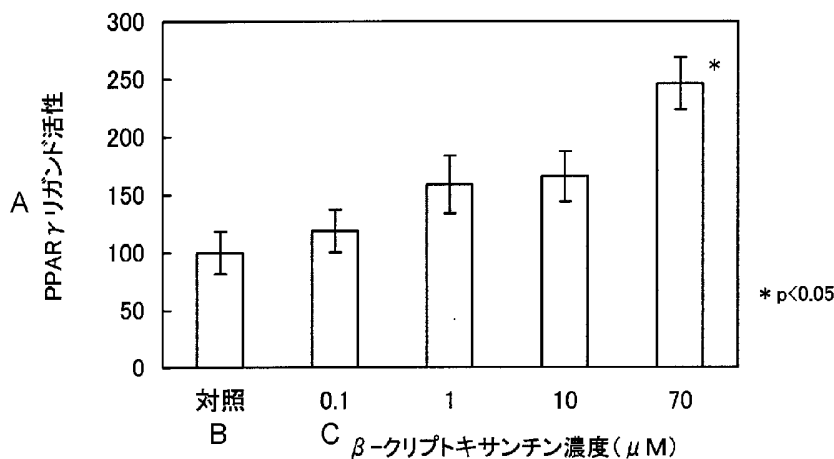
(10) 国際公開番号
WO 2005/112904 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/045, A23L 1/30, A61K 35/78, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/009258
- (22) 国際出願日: 2005 年 5 月 20 日 (20.05.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-150667 2004 年 5 月 20 日 (20.05.2004) JP
特願2004-242653 2004 年 8 月 23 日 (23.08.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アークレイ株式会社 (ARKRAY, INC.) [JP/JP]; 〒6018045 京都府京都市南区東九条西明田町 5 7 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木貴生 (SASAKI, Takao).
- (74) 代理人: 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ (IKEUCHI SATO & PARTNER PATENT ATTORNEYS); 〒5306026 大阪府大阪市北区天満橋 1 丁目 8 番 30 号 OAP タワー 2 6 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

/ 続葉有 /

(54) Title: PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) ACTIVATOR AND DRUGS, SUPPLEMENTS, FUNCTIONAL FOODS AND FOOD ADDITIVES USING THE SAME

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) 活性化剤、ならびにそれを用いた医薬、サプリメント、機能性食品および食品添加物



A... PPARγ LIGAND ACTIVITY

B... CONTROL

C... β-CRYPTOXANTHINE CONCENTRATION (μM)

(57) Abstract: It is intended to provide a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activator which is free from the problem of side effects, can be taken over a long time and has no characteristic taste. β-Cryptoxanthine is employed as a PPAR activator. β-Cryptoxanthine, which is contained in a large amount in the pulp of citrus fruits (in particular, mandarin type citrus fruits) such as satsuma orange, has been taken for a long time. Thus, it is free from any problem in safety and has a low calorific value. Therefore, it can be taken over a long time. Because of being tasteless and odorless, moreover, β-cryptoxanthine would not damage the characteristic taste when added to a food. Therefore, it can be added to foods and taken.

/ 続葉有 /



WO 2005/112904 A1



IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約: 副作用の問題がなく、長期間摂取可能であり、特有の風味がないペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) 活性化剤を提供する。β-クリプトキサンチンをPPAR活性化剤として使用する。β-クリプトキサンチンは、例えば、温州みかんなどの柑橘類 (特にマンダリン系柑橘類) の果肉に多量に含まれており、長年食されてきたことから、安全性に問題がなく、しかもカロリーが低いので、長期間摂取可能である。また、β-クリプトキサンチンは、無味無臭なので、食品に添加しても、その食品特有の風味を害することがないため、食品に添加して摂取可能である。

明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)活性化剤、ならびにそれを用いた医薬、サプリメント、機能性食品および食品添加物

技術分野

[0001] 本発明は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)活性化剤、ならびにそれを用いた医薬、サプリメント、機能性食品および食品添加物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病の発症には、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の二つが関与していると言われている。最近、日本人において、糖尿病患者が増えているが、インスリン分泌低下は遺伝的要素が大きいため、糖尿病患者増加の主原因ではなく、インスリン抵抗性が主原因と考えられている。これは、日本人の食生活が欧米化して脂肪摂取量が増えたことや、その他、運動不足、肥満、ストレスが原因であると言われている。インスリン抵抗性の発生のメカニズムは、脂肪細胞の肥大化に起因することが最近の研究で分かっている。すなわち、脂肪細胞が肥大化すると、TNF- α および遊離脂肪酸(FFA)が分泌され、これらが筋肉細胞や肝臓細胞での糖の取り込みを阻害すると共に、インスリンの働きを促進するアディポネクチンの分泌が抑制され、この結果、インスリン抵抗性が生じる。

[0003] 一方、インスリン抵抗性の研究において、核内受容体であるPPARを活性化すると、インスリン抵抗性の改善に効果があることが分かっている。PPARには、 α 、 σ 、 γ の3つのタイプと、いくつかのサブタイプが知られている。PPAR α は、主として肝臓細胞に発現し、その他、心筋細胞や消化管細胞にも発現が認められ、脂肪酸酸化、ケトン体生成、アポリポタンパク質の生成などに関与している。PPAR σ は、組織特異性が認められず、体全体に発現しているが、大腸がん細胞での発現が顕著である。PPAR γ は、 γ 1型と γ 2型の2つのサブタイプに分類でき、 γ 1型は、脂肪組織、免疫系組織、副腎、小腸で発現し、 γ 2型は、脂肪細胞で特異的に発現しており、脂肪細胞の分化誘導や脂肪合成に重要な役割を担っている。

[0004] このように、PPARは、インスリン抵抗性の改善に大きく関わっており、加えて、高イ

ンスリン血症、2型糖尿病、その他、肥満、高血圧、高脂血症および動脈硬化の改善にも関わっていると言われている。このような観点から、PPARを活性化する物質について研究され、例えば、フィブラート系化合物、チアゾリジン誘導体、脂肪酸、ロイコトリエンB₄、インドメタシン、イブプロフェン、フェノプロフェン、15-deoxy- Δ -12, 14-PGJ₂のような合成物質系のPPAR活性化剤が知られている。しかしながら、合成物質系のPPAR活性化剤は、長期摂取による副作用の問題があり、日常生活で摂取してインスリン抵抗性等の疾病を予防若しくは改善するのには不向きである。この他、天然成分由来のPPAR活性化剤として、ウコンに含まれるクルクミンや、油脂の一種であるモノアシルグリセロール、お茶などに含まれるカテキン類などの天然物質が、PPAR活性化剤として報告されている(例えば、特許文献1参照)。しかしながら、天然成分由来のものであっても油脂などは、カロリーが高いため、継続的に摂取することには問題がある。また、日常的に摂取するためには、食品等に添加して摂取することが理想的であるが、天然成分由来のものは独特の風味を有するものも多く、このようなものは食品等に添加するには不向きである。

特許文献1:特開2002-80362号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明は、このような事情に鑑みなされたもので、副作用の問題がなく、長期摂取可能であり、しかも食品等に添加しても問題のないPPAR活性化剤の提供を、その目的とする。

課題を解決するための手段

- [0006] 前記目的を達成するために、本発明のPPAR活性化剤は、 β -クリプトキサンチンを含むことを特徴とする。

発明の効果

- [0007] 本発明者は、前記課題を解決するために、天然成分のPPAR活性化剤について一連の研究を重ねたところ、温州みかん等のマンダリン系柑橘類に多く含まれる β -クリプトキサンチンが、PPAR活性化作用を有することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、 β -クリプトキサンチンを多く含む温州みかんは、長年食用されてきており、その安全性は確認されている。また、 β -クリプトキサンチンは、カロリーが低く、この点で糖尿病患者や肥満患者等が長期摂取しても問題がない。そして、 β -クリプトキサンチンは、無味無臭であるため、食品等に添加しても、その食品独特の風味を損なうことがないため、食品に添加して長期に渡って日常的に摂取することも可能となる。したがって、本発明によれば、 β -クリプトキサンチンがPPARを活性化することにより、脂肪の燃焼を促進させ、TNF- α および遊離脂肪酸の分泌を抑制し、かつアディポネクチンの分泌を促進させるから、脂肪細胞の状態を正常化でき、インスリン抵抗性を改善でき、その他、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満などの症状を改善できる。なお、これらは、人に限られず、その他動物にも有効である。

図面の簡単な説明

- [0008] [図1]図1は、本発明の一実施例において、 β -クリプトキサンチンのPPAR γ リガンド活性を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- [0009] 本発明のPPAR活性化剤は、 β -クリプトキサンチンを含んでいればよく、 β -クリプトキサンチン以外に、例えば、その他のPPAR活性化剤等の他の成分を含んでいてもよい。
- [0010] 本発明において、活性化されるPPARは、例えば、PPAR α およびPPAR γ のいずれかでもよいが、好ましくは双方である。
- [0011] 前述のように、 β -クリプトキサンチンは、PPAR活性化作用を有するため、本発明のPPAR活性化剤は、例えば、脂肪細胞におけるTNF- α および遊離脂肪酸の分泌抑制、脂肪細胞におけるアディポネクチンの分泌促進、および、肝臓細胞における脂肪の β 酸化促進等の作用を少なくとも一つ有する。また、本発明のPPAR活性化剤は、例えば、脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化等の少なくとも一つを誘導する作用を有する。
- [0012] 本発明のPPAR活性化剤において、使用する β -クリプトキサンチンは、特に制限されないが、例えば、柑橘類、柿、パパイヤ、ビワおよび赤ピーマン等由来のもので

ある。中でも、柑橘類が好ましく、より好ましくはマンダリン系柑橘類由来のものであり、特に好ましくは温州みかん由来のものである。後述のように、柑橘類からの β -クリプトキサンチンの工業的製造方法が確立されているため(例えば、特許第3359298号)、安価で安全な β -クリプトキサンチンが入手できるからである。特に、温州みかんには、 β -クリプトキサンチンが、約1.0~2.9mg/100gの高濃度で含まれている。また、原料として使用できるのは、例えば、果実全体であり、特に果肉を使用することが好ましい。なお、本発明において、 β -クリプトキサンチンは、例えば、前記柑橘類から単離精製したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

[0013] つぎに、本発明の医薬は、例えば、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは治療のための医薬であって、前記本発明のPPAR活性化剤を含む医薬である。本発明の医薬は、本発明のPPAR活性化剤以外に、例えば、その他のPPAR活性化剤および各種添加剤等を含んでもよい。本発明の医薬において、具体的な剤形としては、例えば、錠剤、細粒剤(散剤を含む)、カプセルおよび液剤(シロップ剤を含む)等があげられる。本発明の医薬は、各剤形に適した添加剤や基材等を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い製造できる。また、投与経路としては、特に制限されず、例えば、経口投与および非経口投与があげられ、前記非経口投与としては、例えば、口腔内投与、気道内投与、直腸内投与、皮下投与、筋肉内投与および静脈内投与等があげられる。

[0014] つぎに、本発明のサプリメントは、例えば、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のためのサプリメントであって、前記本発明のPPAR活性化剤を含むサプリメントである。本発明のサプリメントは、本発明のPPAR活性化剤以外に、例えば、その他のPPAR活性化剤、各種添加剤およびその他のサプリメント等を含んでもよく、前記その他のサプリメントとしては、例えば、ビタミンCなどの各種ビタミン類、アミノ酸およびオリゴ糖等があげられる。本発明のサプリメントの形態は、特に制限されず、例えば、錠剤、細粒剤(散剤を含む)、カプセルおよび液剤(シロップ剤を含む)等があげられる。

- [0015] つぎに、本発明の機能性食品は、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のための機能性食品であって、前記本発明のPPAR活性化剤を含む機能性食品である。本発明の機能性食品は、本発明のPPAR活性化剤以外に、例えば、その他のPPAR活性化剤および各種添加剤等を含んでもよい。なお、本発明の機能性食品の形態は、特に制限されず、例えば、麺類、菓子類および機能性飲料等を含む。
- [0016] つぎに、本発明の食品添加剤は、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のための食品添加物であって、前記本発明のPPAR活性化剤を含む食品添加物である。本発明の食品添加剤は、本発明のPPAR活性化剤以外に、例えば、その他のPPAR活性化剤および各種添加剤等を含んでもよい。本発明の食品添加剤の形態は、特に限定されないが、例えば、液状、ペースト状、粉末状、フレーク状および顆粒状等があげられる。また、本発明の食品添加剤は、例えば、飲料用を含む。
- [0017] つぎに、本発明のPPAR活性化方法は、例えば、脂肪細胞および肝臓細胞等に、 β -クリプトキサンチンを接触させることを含む方法である。
- [0018] 本発明のPPAR活性化方法は、例えば、脂肪細胞におけるTNF- α および遊離脂肪酸の分泌抑制、脂肪細胞におけるアディポネクチンの分泌促進、および、肝臓細胞における脂肪の β 酸化促進等の作用を少なくとも一つ誘導する方法である。また、本発明のPPAR活性化方法は、例えば、脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化等の少なくとも一つを誘導する方法である。
- [0019] 本発明のPPAR活性化方法において、使用する β -クリプトキサンチンは、前記本発明のPPAR活性化剤に使用するものと同様であり、例えば、柑橘類、柿、パパイヤ、ビワおよび赤ピーマン等由来のものである。中でも、柑橘類が好ましく、より好ましくはマンダリン系柑橘類由来のものであり、特に好ましくは温州みかん由来のものである。また、原料として使用できるのは、例えば、果実全体であり、特に果肉を使用することが好ましい。

- [0020] つぎに、本発明の疾病の予防、治療または改善方法は、哺乳動物におけるインスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防、治療または改善方法であって、 β -クリプトキサンチンを投与することを含む方法である。前記哺乳動物としては、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等があげられる。
- [0021] つぎに、本発明のキットは、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防または治療のためのキットであって、
- a) β -クリプトキサンチン、
 - b) インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防または治療に有用な第二の化合物を含む第二医薬組成物、および
 - c) 前記 β -クリプトキサンチンおよび前記第二医薬組成物を入れるための容器を含むキットである。
- [0022] つぎに、本発明の使用は、PPAR活性化剤の製造のための β -クリプトキサンチンの使用である。
- [0023] また、本発明の使用は、哺乳動物における本発明のインスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防、治療または改善のために β -クリプトキサンチンを投与することを含む使用である。前記哺乳動物は、前述の通りである。
- [0024] 本発明の使用において、使用する β -クリプトキサンチンは、前記本発明のPPAR活性化剤に使用するものと同様であり、例えば、柑橘類、柿、パパイヤ、ビワおよび赤ピーマン等由来のものである。中でも、柑橘類が好ましく、より好ましくはマンダリン系柑橘類由来のものであり、特に好ましくは温州みかん由来のものである。また、原料として使用できるのは、例えば、果実全体であり、特に果肉を使用することが好ましい。
- [0025] 本発明の使用において、 β -クリプトキサンチンは、例えば、脂肪細胞におけるTNF- α および遊離脂肪酸の分泌抑制、脂肪細胞におけるアディポネクチンの分泌促

進、肝臓細胞における脂肪の β 酸化促進等の作用を少なくとも一つを誘導する。また、本発明の使用において、 β -クリプトキサンチンは、例えば、脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化等の少なくとも一つを誘導する。

[0026] つぎに、本発明における β -クリプトキサンチンは、前述のように柑橘類を原料として製造することが好ましい。この製造方法の一例(特許第3359298号)を、以下に示す。

[0027] 柑橘類からの β -クリプトキサンチンの製造は、下記の(1)～(4)の工程を含む方法により実施できる。

(1) 柑橘類の果実を搾汁して、ろ過若しくは篩別する。

(2) 軽遠心分離して得た上澄みを重遠心分離して沈殿物を得る。

(3) 前記沈殿物を可溶化する酵素を添加して凍結する。

(4) 解凍して固液分離した後の沈殿物を脱水して固形物を得る。

[0028] 前記製造方法で使用する柑橘類としては、例えば、温州みかん、伊予柑、夏みかん、八朔、ボンカン、ネーブルオレンジ、レモン、バレンシアオレンジ、グレープフルーツなどがあるが、 β -クリプトキサンチンの含有量が多いマンダリン系柑橘類が好ましく、より好ましくは温州みかんである。また、原料として使用できるのは、柑橘類の果実全体であるが、特に果肉を使用することが好ましい。

[0029] 前記柑橘類は、通常、選別、洗浄した後、搾汁される。搾汁機は、例えば、インライン搾汁機、チョッパーパルパー搾汁機、ブラウン搾汁機がある。得られた搾汁には、通常、じょうのう皮の小片や粗大なパルプが混入しているため、これらを除去するために、ろ過または篩別する。このろ過または篩別には、例えば、パドル型、スクリー型 of フィニッシャーが使用でき、そのスクリーン目の大きさは、例えば、0.3～0.5mmである。

[0030] つぎに、上記搾汁液を遠心分離で処理する。この遠心分離処理は、以下の条件の軽遠心分離と重遠心分離とから構成される。前記軽遠心分離とは、パルプの大きな粒子を分離できるレベルの遠心分離をいう。前記重遠心分離とは、パルプの小さな粒子を遠心分離できるレベルの遠心分離をいう。前記軽遠心分離の遠心強度は、例えば、 $3000 \times g \cdot \text{分}$ 以下であり、前記重遠心分離の遠心強度は、例えば、 $1500 \times g \cdot$

分以上であり、軽遠心分離操作の遠心強度を重遠心分離の遠心強度よりも低く設定する。そして、前記搾汁を軽遠心分離し、その上澄みを、さらに重遠心分離して沈殿物を回収する。

[0031] つぎに、前記重遠心分離の沈殿物に対し、可溶化酵素を添加する。前記可溶化酵素としては、例えば、ペクチナーゼ、セルラーゼ、ヘミセルラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、マセレーションエンザイム、プロトペクチナーゼ等を使用することができる。これらの酵素は、単独で使用してもよいし、2種類以上で併用してもよい。前記可溶化酵素の添加割合は、前記沈殿物1kgに対し、0.5～10gの範囲である。

[0032] つぎに、前記可溶化酵素を添加した沈殿物を容器に充填して、加温化することなく凍結する。ついで、凍結させた沈殿物を解凍する。解凍は、室温に放置して行ってもよい。解凍した沈殿物は、固液分離し、遠心分離により脱水して固形分(沈殿部)を得る。この固形分は、 β -クリプトキサンチンを高濃度で含有する。なお、精製水を前記固形分に加えて遠心分離するという操作を繰り返すことにより、前記固形分の β -クリプトキサンチン濃度を更に向上させることが可能である。

実施例 1

[0033] 本実施例は、 β -クリプトキサンチンによるPPAR γ の活性化を確認した例である。

[0034] まず、CV-1細胞(雄性アフリカミドリザル腎臓由来の培養細胞)を、24穴培養プレートに0.2 μ g/wellとなるように植え込み、37°C、5%CO₂条件下で24時間培養した。培地には、10%FBS(ウシ胎仔血清)、10mg/mLペニシリン・ストレプトマイシン溶液を含むDMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium:GIBCO社)を用いた。つぎに、リポフェクトアミンシステム(Invitrogen社)を用いて、pM-hPPAR γ とp4×UASg-tk-lucとを、培養したCV-1細胞にトランスフェクションした。なお、前記pM-hPPAR γ は、GAL4結合ドメインである1～147残基とヒトPPAR γ リガンド結合ドメインである204～505残基とを含む融合タンパク質を発現するためのベクターであり、前記p4×UASg-tk-lucは、ルシフェラーゼ遺伝子上流に、4コピーのGAL4結合ドメインのための上流活性化配列(UAS)とチミジンキナーゼ遺伝子プロモータとを含むレポーター・プラスミドである。前記トランスフェクションを行った細胞を約24時間培養し、ついで、前記細胞の培地を、種々濃度(0.1、1.0、10およ

び70 μ M)の β -クリプトキサンチンを含む培地または無処置対照用の培地に変え、さらに24時間培養した。前記 β -クリプトキサンチンを含む培地は、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した β -クリプトキサンチンを培地に加えることにより調製し、無処置対照用の培地は、DMSOのみを培地加えることにより調製した。培養後、前記細胞を溶解し、デュアル・ルシフェラーゼレポータージーンアッセイシステム(Promega社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した(測定群)。

[0035] 前記測定群と同様に、コントロール群としてpM-hPPAR γ の代わりにpM(pM-hPPAR γ においてGAL4結合ドメインである1~147残基を含むが、PPAR γ リガンド結合ドメインである204~505残基を含まないベクター)を用いて測定した。各サンプルについて、測定群及びコントロール群の発光強度の平均値(n=4)の比(測定群/コントロール群)を算出し、無処置対照に対する相対ルシフェラーゼ活性をサンプルのPPAR γ リガンド結合活性とした。この結果を下記表1および図1のグラフに示す。

[0036] [表1]

	添加濃度	PPAR γ リガンド活性
無処置対照 (DMSO)	(0. 1%)	100
β -クリプトキサンチン	0. 1 μ M	119 $\pm$ 18. 4
	1. 0 μ M	159 $\pm$ 25. 0
	10 μ M	166 $\pm$ 21. 7
	70 μ M	246 $\pm$ 22. 5
(平均値 $\pm$ 標準誤差)		

[0037] 前記表1および図1から分かるように、 β -クリプトキサンチンによって、PPAR γ の活性が向上し、その活性は、 β -クリプトキサンチンの濃度が高くなるにつれて、高くなった。

産業上の利用可能性

[0038] 以上のように、本発明のPPAR活性化剤は、優れたPPAR活性を有し、副作用の問題がなく長期間摂取することが可能であり、食品等に好ましく用いることができる。したがって、本発明のPPAR活性化剤は、例えば、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満などの疾病の予防若しく

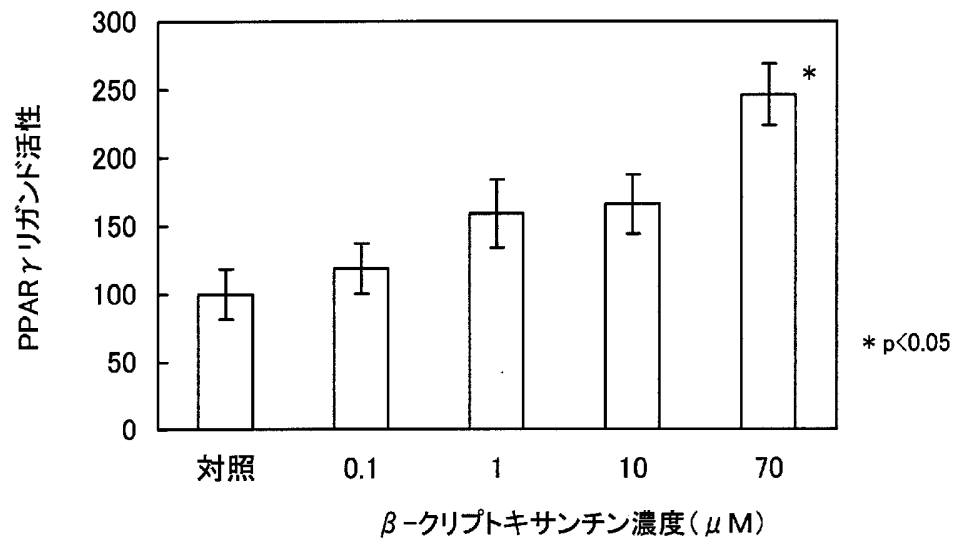
は改善のための医薬、サプリメント、機能性食品および食品添加物として使用できる。なお、これらは、人に限られず、その他動物にも有効である。

請求の範囲

- [1] ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)の活性化剤であって、 β -クリプトキサンチンを含むPPAR活性化剤。
- [2] 脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化からなる群から選択される少なくとも一つを誘導する請求の範囲1記載のPPAR活性化剤。
- [3] 前記 β -クリプトキサンチンが、マンダリン系柑橘類の果実由来のものである請求の範囲1記載のPPAR活性化剤。
- [4] 前記マンダリン系柑橘類が、温州みかんである請求の範囲3記載のPPAR活性化剤。
- [5] インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは治療のための医薬であって、請求の範囲1記載のPPAR活性化剤を含む医薬。
- [6] インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のためのサプリメントであって、請求の範囲1記載のPPAR活性化剤を含むサプリメント。
- [7] インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のための機能性食品であって、請求の範囲1記載のPPAR活性化剤を含む機能性食品。
- [8] インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防若しくは改善のための食品添加物であって、請求の範囲1記載のPPAR活性化剤を含む食品添加物。
- [9] PPAR活性化方法であって、脂肪細胞および肝臓細胞の少なくとも一方に、 β -クリプトキサンチンを接触させることを含む方法。
- [10] 脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化からなる群から選択される少なくとも一つを誘導する請求の範囲9記載の方法。
- [11] 前記 β -クリプトキサンチンが、マンダリン系柑橘類の果実由来のものである請求の範囲9記載の方法。
- [12] 前記マンダリン系柑橘類が、温州みかんである請求の範囲11記載の方法。

- [13] 哺乳動物におけるインスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防、治療または改善方法であって、 β -クリプトキサンチンを投与することを含む方法。
- [14] PPAR活性化剤の製造のための β -クリプトキサンチンの使用。
- [15] 前記 β -クリプトキサンチンが、マンダリン系柑橘類の果実由来のものである請求の範囲14記載の使用。
- [16] 前記マンダリン系柑橘類が、温州みかんである請求の範囲15記載の使用。
- [17] 哺乳動物におけるインスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化および肥満からなる群から選択される少なくとも一つの疾病の予防、治療または改善のために β -クリプトキサンチンを投与することを含む使用。
- [18] 脂肪細胞のアポトーシス、分化および小型化からなる群から選択される少なくとも一つを誘導する請求の範囲17記載の使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/045, A23L1/30, A61K35/78, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/045, A23L1/30, A61K35/78, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Minoru SUGIURA, 'Nihonsan Kankitsu no Kenko Kinosei', Kaju Kyokaiho, 2003, No.533, pages 39 to 46	1-8, 14-18
X	MONTONEN, J. et al., "Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes", Diabetes care, 2004.02, Vol.27, No.2, pages 362 to 366	1-8, 14-18
X	TAKAHASHI, N. et al., "Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes", FEBS Letters, 2002, Vol.514, pages 315 to 322	1-8, 14-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June, 2005 (14.06.05)

Date of mailing of the international search report

05 July, 2005 (05.07.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009258

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 9 to 13 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/045, A23L1/30, A61K35/78, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/045, A23L1/30, A61K35/78, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	杉浦実, 「日本産カンキツの健康機能性」, 果汁協会報, 2003, No. 533, p39-46	1-8, 14-18
X	MONTONEN, J. et al., "Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes", Diabetes care, 2004.02, Vol.27, No.2, p362-366	1-8, 14-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.06.2005

国際調査報告の発送日

05.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

3230

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	TAKAHASHI, N. et al., "Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes", FEBS Letters, 2002, Vol.514, p315-322	1-8, 14-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9-13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 9-13 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。