

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-162761

(P2014-162761A)

(43) 公開日 平成26年9月8日(2014.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/24	
A 6 1 K 38/55 (2006.01)	A 6 1 K 37/64	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-35845 (P2013-35845)	(71) 出願人	000000918
(22) 出願日	平成25年2月26日 (2013.2.26)		花王株式会社
			東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1
			〇号
		(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 血中 a p o C I 濃度低下剤

(57) 【要約】

【課題】経口摂取することにより血中の a p o C I の濃度を低下させることができる素材の提供。

【解決手段】ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも 1 つを有効成分とする経口血中 a p o C I 濃度低下剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口血中 a p o C I 濃度低下剤。

【請求項 2】

ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口皮膚機能改善剤。

10

【請求項 3】

上記皮膚機能が皮膚バリア機能又は皮膚保湿機能である請求項 2 記載の改善剤。

【請求項 4】

ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善、皮膚老化の予防若しくは改善、皮膚劣化の予防若しくは改善、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善、又は表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善のための剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血中 a p o C I 濃度低下剤に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚は、生体の最外層を覆い、外界との境界を形成して外界物質の侵入防止、水分蒸散防止などの生命維持に必須なバリア機能を担っている。皮膚のバリア機能が紫外線、界面活性剤、乾燥、機械的刺激、活性酸素、水道水中の残留塩素等により損なわれると、乾燥肌、アトピー性皮膚炎、肌あれ等を誘発することが知られている。

30

【0003】

従来、皮膚のバリア機能や保湿機能を改善する手段としては、油分や保湿成分を含むローションやクリーム等の経皮投与が一般的である。さらに近年では、経口製剤の摂取を介して体液の成分を制御することにより、皮膚機能を制御する試みが行われている。特許文献 1 には、コール酸等の胆汁酸又はその塩からなる津液改善剤を含有する経口投与用組成物により、美肌作用、アトピー性皮膚炎治療作用、皮膚炎群治療作用を得ることが記載されている。また非特許文献 1、及び特許文献 2 ~ 3 には、セラミド、ヒアルロン酸、コラーゲン、又はコンドロイチン硫酸の経口摂取により、皮膚の保湿機能が改善されることが記載されている。

40

【0004】

アポリポタンパク質 C I (以下、a p o C I) は、血中でリポタンパク質を構成するタンパク質として知られている。a p o C I 過剰発現マウスでは、血中の総コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸の値が上昇することが知られている (非特許文献 2)。他方、a p o C I が皮膚で局所的に過剰発現する場合、皮膚異常、経皮水分蒸散量 (T E W L) の上昇、アトピー性皮膚炎様症状が起こることが報告されている (非特許文献 3 ~ 5)。しかし、血中の a p o C I 濃度と皮膚機能とを結びつける試みは、これまで行われて

50

いなかった。また、血中の a p o C I 濃度を調節する化合物によって皮膚機能を制御することができることも、これまで全く知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平10-114665号公報

【特許文献2】特開2002-356432号公報

【特許文献3】特開2009-073775号公報

【非特許文献】

【0006】

10

【非特許文献1】Fragrance Journal 123(1), 81(1995)

【非特許文献2】J. Clin. Invest., 101(1), 145-152 (1998)

【非特許文献3】J. Lipid Res., 48, 1353-1361 (2007)

【非特許文献4】J. Invest. Dermatol., 128(5), 1165-1172 (2008)

【非特許文献5】B. J. Dermatol., 160, 54-61 (2009)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、経口摂取することにより血中の a p o C I 濃度を低下させ、それによって皮膚バリア機能、皮膚保湿機能等の皮膚機能を改善することができる素材に関する。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、皮膚バリア機能、皮膚保湿機能等の皮膚機能と、各種血中タンパク質濃度との関係を調べ、血中の a p o C I の濃度が皮膚機能に影響していることを見出した。本発明者はさらに、経口摂取されると血中の a p o C I 濃度を低下させることができる物質を探索し、当該物質が経口皮膚機能改善剤として使用できることを見出した。

【0009】

すなわち本発明は、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口血中 a p o C I 濃度低下剤を提供する。

30

また本発明は、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口皮膚機能改善剤を提供する。

また本発明は、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善、皮膚老化の予防若しくは改善、皮膚劣化の予防若しくは改善、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善、又は表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善のための剤を提供する。

40

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、経口投与又は摂取により、血中の a p o C I 濃度を低下することができる素材が提供される。また本発明によれば、経口投与又は摂取により、皮膚バリア機能、皮膚保湿機能等の皮膚機能を改善することができる素材が提供される。

50

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】皮膚低バリア群と高バリア群における経皮水分蒸散量（TEWL）値（A）、及び血中のa p o C I濃度（B）。*：p<0.05、***：p<0.001。

【図2】試験物質投与群における血中の相対a p o C I濃度。

【図3】デオキシコール酸ナトリウム投与マウスにおける経皮水分蒸散量（TEWL）値（A）、及び血中の相対a p o C I濃度（B）。**：p<0.01。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書において、「非治療的」とは、医療行為を含まない、すなわち人間を手術、治療又は診断する方法を含まない、より具体的には医師、又は医療従事者若しくは医師の指示を受けた者が人間に対して手術、治療又は診断を実施する方法を含まない概念である。

10

【0013】

本明細書において、疾患、症状又は状態の「改善」とは、疾患、症状又は状態の好転、疾患、症状又は状態の悪化の防止又は遅延、疾患、症状又は状態の進行の防止又は遅延、あるいは疾患、症状又は状態からの回復をいう。

【0014】

本明細書において、「予防」とは、個体における疾患、症状又は状態の発症の防止又は遅延、あるいは個体の疾患、症状又は状態の発症の危険性を低下させることをいう。

20

【0015】

本明細書において、「皮膚機能の改善」には、皮膚の保湿機能、皮膚のバリア機能及び表皮の免疫機能を含む各種皮膚機能の向上が包含される。より具体的な例において、皮膚の水分保持量が増加すること又は経皮水分蒸散量が減少することは、皮膚機能の向上の一例であり、本明細書における「皮膚機能の改善」に含まれる。

【0016】

経皮水分蒸散量（TEWL）値は、皮膚のバリア機能や保湿機能の指標として知られている（HY. Jeon, JK Kim, WG Kim SJ Lee, Skin Pharmacol Physiol 2009, 22: 137-141）。TEWL値が高い場合は、皮膚がバリア機能を失い、水分量が減少していることを表し、逆にTEWL値が低い場合は、皮膚が高いバリア機能を保持し、保湿機能が向上していることを表す。さらに、皮膚のバリア機能や保湿機能の状態は、種々の皮膚機能の状態、例えば、表皮の免疫機能、肌荒れの状態、皮膚老化の状態、皮膚劣化の状態、アトピー性皮膚炎の状態、及び表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の状態、などを反映する。したがって、TEWL値はまた、表皮の免疫機能の状態の良さ又は悪さ、肌荒れの状態の良さ又は悪さ、皮膚老化の状態の良さ又は悪さ、皮膚劣化の状態の良さ又は悪さ、アトピー性皮膚炎の状態の良さ又は悪さ、及び表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の状態の良さ又は悪さ、などの指標となり得る。

30

【0017】

本発明者らは、上述した各種皮膚機能の指標であるTEWL値に対して、個体の血中a p o C I濃度が並行的に増減していることを見出した。図1に示すように、TEWL値が高い群では血中a p o C I濃度も高く、一方TEWL値が低い群では血中a p o C I濃度も低い。TEWL値が低い群から測定した血中a p o C I濃度は、TEWL値が高い群から測定した血中a p o C I濃度と比べて有意に低い。したがって、血中a p o C I濃度は、TEWL値と同様に、皮膚のバリア機能や保湿機能を反映する指標となり得、ひいては、TEWL値と同様に、表皮の免疫機能、肌荒れの状態、皮膚老化の状態、皮膚劣化の状態、アトピー性皮膚炎の状態、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の状態、などの各種皮膚機能を反映する指標にもなり得る。すなわち、個体の皮膚機能は血中a p o C I濃度に反映されている。血中のa p o C I濃度が低い個体は、皮膚のバリア機能や保湿機能、さらに表皮の免疫機能が高く、且つ、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化、アトピー性皮膚炎、又は表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患が予防されて

40

50

いるか又は改善されている個体である。

【0018】

したがって、血中の a p o C I 濃度を低下させることができる物質は、皮膚のバリア機能や保湿機能等の皮膚機能を向上し、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等を予防及び／又は改善し、さらに表皮の免疫機能を向上させて、アトピー性皮膚炎や、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患を予防及び／又は改善することができる物質である。

【0019】

後記実施例に示すように、下記表 1 記載の化合物は、経口投与されることにより、個体の血中における a p o C I 濃度を低下させた（図 2）。これらの物質は、経口投与により血中の a p o C I 濃度を低下させるために使用することができる。また表 1 記載の化合物を経口投与することにより、血中の a p o C I 濃度が低下し、T E W L 値が低下した（図 3）。すなわち、表 1 記載の化合物を経口投与することにより、血中の a p o C I 濃度の低下を介して、皮膚のバリア機能や保湿機能等の皮膚機能を改善し、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等を予防及び／又は改善し、さらに表皮の免疫機能を向上させて、アトピー性皮膚炎や、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患を予防及び／又は改善することができる。

10

【0020】

表 1 記載の物質は、従来、医薬品や医薬品添加物として経口投与されてきた物質である。しかし、これらの化合物の経口投与が、血中の a p o C I 濃度を低下させ、それによって皮膚機能を改善する作用をもたらすことは知られていなかった。

20

【0021】

【表 1】

No.	化合物	構造	No.	化合物	構造
1	ガベキサート メシル酸塩		9	硝酸 イソソルビド	
2	アラセプリル		10	デオキシ コール酸Na	
3	クロタミトン		11	リシノプリル	
4	チオプロニン		12	ゲラニオール	
5	ソルビン酸		13	塩酸 セトラキサート	
6	N,N-ジメチル アセトアミド		14	コハク酸	
7	シクロセリン		15	アデノシン ーリン酸 (AMP)	
8	セバシン酸 ジイソプロピル				

【0022】

従って、本発明は、表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口血中apocI濃度低下剤を提供する。当該経口血中apocI濃度低下剤は、血中apocI濃度低下のための経口剤である。また本発明は、表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口皮膚機能改善剤を提供する。当該皮膚機能改善剤としては、皮膚のバリア機能向上剤や皮膚の保湿機能向上剤等が挙げられる。さらに本発明は、表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等の予防及び/若しくは改善剤、表皮の免疫機能向上剤、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防及び/若しくは改善剤を提供する。一態様において、上記の剤は、表1記載の物質からなる群より選択される少なくとも1つから本質的に構成される。

【0023】

本発明の別の態様において、表1記載の化合物は、単独又は任意の組み合わせで、経口投与されて血中のapocI濃度を低下させるために使用することができる。あるいは、

10

20

30

40

50

表 1 記載の化合物は、単独又は任意の組み合わせで、経口投与されて皮膚機能を改善するために使用することができる。当該皮膚機能の改善としては、皮膚のバリア機能や保湿機能の向上等が挙げられる。またあるいは、表 1 記載の化合物は、単独又は任意の組み合わせで、経口投与又は摂取により乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等を予防及び／若しくは改善するため、表皮の免疫機能を向上させるため、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患を予防及び／若しくは改善するために使用することができる。上記使用は、ヒト又は非ヒト哺乳動物における使用であってよく、また治療的使用であっても、非治療的使用であってもよい。非治療的使用としては、美容的又は審美的な目的で皮膚の乾燥を防止するか、皮膚の保湿機能を向上させるか、又は肌荒れや、皮膚老化、皮膚劣化を予防及び／若しくは改善するための表 1 記載の化合物の使用が挙げられる。

10

【 0 0 2 4 】

本発明のさらに別の態様において、表 1 記載の化合物は、単独又は任意の組み合わせで、経口血中 a p o C I 濃度低下剤の製造のために使用することができる。さらに別の態様において、表 1 記載の化合物は、単独又は任意の組み合わせで、経口皮膚機能改善剤の製造のために使用することができる。当該皮膚機能改善剤としては、皮膚のバリア機能向上剤や皮膚の保湿機能の向上剤等が挙げられる。あるいは、経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等の予防及び／若しくは改善剤、表皮の免疫機能向上剤、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防及び／若しくは改善剤の製造のために使用することができる。一実施形態において、上記

20

【 0 0 2 5 】

表 1 記載の化合物はまた、血中の a p o C I 濃度低下のため、皮膚のバリア機能や保湿機能の向上等の皮膚機能の改善ため、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等を予防及び／又は改善するため、あるいは表皮の免疫機能を向上させ、アトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患を予防及び／又は改善するための効果を企図した経口製剤、例えば、医薬、医薬部外品、飲食品、飼料等の経口製剤の製造のために使用され、当該効果の有効成分であり得る。上記医薬、医薬部外品、飲食品、飼料等は、ヒト又は非ヒト哺乳動物用として製造され、又は使用され得る。当該医薬、医薬部外品、飲食品、飼料等もまた、本発明の範囲内である。

30

【 0 0 2 6 】

上記医薬又は医薬部外品は、表 1 記載の化合物を有効成分として含有する。当該医薬又は医薬部外品は、任意の経口投与形態で投与され得る。経口投与のための剤型としては、例えば、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤のような固形投薬形態、ならびにエリキシル、シロップおよび懸濁液のような液体投薬形態が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

上記飲食品又は飼料は、血中の a p o C I 濃度低下、皮膚のバリア機能や保湿機能の向上等の皮膚機能の改善、あるいは乾燥や化学物質等による肌荒れの予防及び／若しくは改善、皮膚老化の予防及び／若しくは改善、皮膚劣化の予防及び／若しくは改善、表皮の免疫機能向上、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防及び／若しくは改善を企図して、当該機能を必要に応じて表示した飲食品、機能性飲食品、病者用飲食品、特定保健用飲食品、ペットフード等であり得る。なお、上記の機能を必要に応じて表示した飲食品、機能性飲食品、病者用飲食品、特定保健用飲食品とは、機能表示が許可された飲食品であって、一般の機能表示のない飲食品とは区別されるものである。上記飲食品や飼料の種類や形態は特に限定されない。

40

【 0 0 2 8 】

上記医薬、医薬部外品、飲食品又は飼料は、表 1 記載の化合物のいずれかを単独又は組み合わせで含有することができ、さらに、表 1 記載の化合物の血中の a p o C I 濃度低下作用が失われない限り、他の有効成分や薬理成分、栄養成分等を含有していてもよい。さらに、薬学的に許容される担体や、飲食品に使用できる添加物を含有していてもよい。当

50

該担体や添加剤としては、賦形剤、被膜剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、分散剤、乳化剤、防腐剤、安定剤、酸化防止剤、着色剤、紫外線吸収剤、保湿剤、増粘剤、活性増強剤、抗炎症剤、殺菌剤、溶剤、軟化剤、香料、矯味剤、矯臭剤等が挙げられる。当該医薬、医薬部外品、飲食品又は飼料は、これらの成分を組みあわせて、常法により製造することができる。

【0029】

上記医薬又は医薬部外品における表1記載の化合物の含有量は、当該化合物の合計量として、0.0001質量%以上、好ましくは0.001質量%以上であり、且つ100質量%以下、好ましくは50質量%以下であるか、又は0.0001~100質量%、好ましくは0.001~50質量%である。また、上記飲食品又は飼料における表1記載の化合物の含有量は、当該化合物の合計量として、0.0001質量%以上、好ましくは0.001質量%以上であり、且つ50質量%以下、好ましくは20質量%以下であるか、又は0.0001~50質量%、好ましくは0.001~20質量%である。

10

【0030】

本発明のなお別の態様では、対象に表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを経口投与するか又は摂取させることを含む血中のapoCⅠ濃度低下方法が提供される。あるいは、対象に表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを経口投与するか又は摂取させることを含む皮膚機能改善方法が提供される。当該皮膚機能の改善としては、皮膚のバリア機能や保湿機能の向上等が挙げられる。またあるいは、対象に表1記載の化合物からなる群より選択される少なくとも1つを経口投与するか又は摂取させることを含む、乾燥や化学物質等による肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化等の予防及び/若しくは改善方法、表皮の免疫機能向上方法、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防及び/若しくは改善方法が提供される。

20

【0031】

上記対象としては、ヒト又は非ヒト哺乳動物が挙げられる。これらの対象は、血中のapoCⅠ濃度の低下、皮膚のバリア機能や保湿機能の向上等の皮膚機能の改善、乾燥や化学物質等による肌荒れや、皮膚老化、皮膚劣化等の予防及び/若しくは改善、表皮の免疫機能向上、又はアトピー性皮膚炎や表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防及び/若しくは改善を必要とする対象であり得る。より具体的な例としては、美容又は審美的目的で肌荒れ、皮膚老化、皮膚劣化の改善を所望するヒト、美容又は審美的目的で皮膚の保湿機能の向上を所望するヒト、あるいは健康維持を目的として皮膚のバリア機能又は表皮の免疫機能の向上を所望するヒト、等が挙げられる。

30

【0032】

上記方法は、治療的方法であってもよく、又は美容若しくは審美的目的で、又は健康維持を目的として皮膚の乾燥を防止するか、皮膚の保湿機能を向上させるか、又は肌荒れや、皮膚老化、皮膚劣化を予防及び/若しくは改善する非治療的方法であってもよい。

【0033】

上記方法において、表1記載の化合物は、血中のapoCⅠ濃度を低下させることができる有効量で投与又は摂取されればよい。例えば、有効量は、当該化合物の合計量として、成人(60kg)1人、1日当たり、1mg以上、好ましくは5mg以上、より好ましくは10mg以上、且つ10000mg以下、好ましくは2000mg以下、より好ましくは1000mg以下であるか、又は1mg~10000mg、好ましくは1mg~2000mg、より好ましくは5mg~2000mg、さらに好ましくは5mg~1000mg、さらにより好ましくは10mg~1000mgである。上記1日当たり有効量は、1日に1回、又は2回若しくは3回以上に分けて、1回から数か月までの間の任意の期間で投与又は摂取され得る。投与又は摂取の用量、経路、間隔は、対象の種、体重、性別、年齢、状態又はその他の要因を考慮して、当業者により適宜設定され得る。

40

【0034】

あるいは、表1記載の化合物の有効量は、表1記載の化合物を投与又は摂取した対象の血中apoCⅠ濃度を、参照値と比較して90%又はそれ未満、好ましくは80%又はそ

50

れ未満、より好ましくは70%又はそれ未満に低下させる量であり得る。上記参照値は、無作為に選出した集団から測定された血中a p o C I濃度の平均値、表1記載の化合物を投与又は摂取する前の上記対象における血中a p o C I濃度、表1記載の化合物を投与又は摂取されなかった集団から測定された血中a p o C I濃度の平均値、などであり得る。

【0035】

血中a p o C I濃度は、対象から採取された全血中、又は採取された血液から調製された血清若しくは血漿中中、又は当該全血、血清若しくは血漿からさらに精製若しくは単離された検体中のa p o C I濃度を測定することで得ることができる。採血方法、血液からの血清又は血漿の分離方法は、通常の手順に従って行われればよい。血中のa p o C I濃度の測定は、例えば、E L I S A、ウェスタンブロッティング、トリプル四重極型質量分析装置を用いたS R M (S e l e c t e d R e a c t i o n M o n i t o r i n g) 分析等の方法によって行うことができる。

10

【0036】

本発明の例示的实施形態として、さらに以下の組成物、製造方法、用途あるいは方法を本明細書に開示する。但し、本発明はこれらの実施形態に限定されない。

【0037】

< 1 > ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口血中a p o C I濃度低下剤。

20

【0038】

< 2 > ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口皮膚機能改善剤。

【0039】

< 3 > 上記皮膚機能改善剤は、皮膚バリア機能向上剤、皮膚保湿機能向上剤、又は表皮の免疫機能の向上剤であり、好ましくは皮膚バリア機能向上剤又は皮膚保湿機能向上剤である、< 2 > 記載の剤。

30

【0040】

< 4 > ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを有効成分とする、経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善剤、皮膚老化の予防若しくは改善剤、皮膚劣化の予防若しくは改善剤、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善剤、又は、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善剤。

40

【0041】

< 5 > 経口血中a p o C I濃度低下剤を製造するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

【0042】

< 6 > 経口皮膚機能改善剤を製造するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N, N - ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸

50

セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

【0043】

<7>上記皮膚機能改善剤は、皮膚バリア機能向上剤、皮膚保湿機能向上剤、又は表皮の免疫機能の向上剤であり、好ましくは皮膚バリア機能向上剤又は皮膚保湿機能向上剤である、<6>記載の使用。

【0044】

<8>経口投与又は摂取用の、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善剤、皮膚老化の予防若しくは改善剤、皮膚劣化の予防若しくは改善剤、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善剤、又は、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善剤を製造するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

10

【0045】

<9>経口投与又は摂取により血中のapoCⅠ濃度を低下させるための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

20

【0046】

<10>経口投与又は摂取により皮膚機能を改善させるための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

【0047】

<11>上記皮膚機能の改善が、皮膚バリア機能の向上、皮膚保湿機能の向上、又は表皮の免疫機能の向上であり、好ましくは皮膚バリア機能の向上又は皮膚保湿機能の向上である、<10>記載の使用。

30

【0048】

<12>経口投与又は摂取により、乾燥や化学物質による肌荒れ、皮膚老化、又は皮膚劣化を予防若しくは改善するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つの使用。

【0049】

<13>非治療的使用である、<9>～<12>のいずれか1に記載の使用。

40

【0050】

<14>経口投与又は摂取による血中のapoCⅠ濃度低下に使用するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つ。

【0051】

<15>経口投与又は摂取による皮膚機能の改善に使用するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル

50

、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つ。

【0052】

<16>上記皮膚機能の改善が、皮膚バリア機能の向上、皮膚保湿機能の向上、又は表皮の免疫機能の向上であり、好ましくは皮膚バリア機能の向上又は皮膚保湿機能の向上である、<15>記載の使用。

【0053】

<17>経口投与又は摂取による、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善、皮膚老化の予防若しくは改善、皮膚劣化の予防若しくは改善、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善、又は、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善に使用するための、ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つ。

10

【0054】

<18>ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを、ヒト若しくは動物に経口投与するか又は摂取させることを含む、血中のapoCI濃度低下方法。

20

【0055】

<19>ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを、ヒト若しくは動物に経口投与するか又は摂取させることを含む、皮膚機能の改善方法。

30

【0056】

<20>上記皮膚機能の改善が、皮膚バリア機能の向上、皮膚保湿機能の向上、又は表皮の免疫機能の向上であり、好ましくは皮膚バリア機能の向上又は皮膚保湿機能の向上である、<19>記載の方法。

【0057】

<21>ガベキサートメシル酸塩、アラセプリル、クロタミトン、チオプロニン、ソルビン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、シクロセリン、セバシン酸ジイソプロピル、硝酸イソソルビド、リシノプリル、ゲラニオール、塩酸セトラキサート、コハク酸、アデノシンーリン酸、及びデオキシコール酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1つを、ヒト若しくは動物に経口投与するか又は摂取させることを含む、乾燥や化学物質による肌荒れの予防若しくは改善方法、皮膚老化の予防若しくは改善方法、皮膚劣化の予防若しくは改善方法、アトピー性皮膚炎の予防若しくは改善方法、又は、表皮の免疫機能の低下に起因する各種疾患の予防若しくは改善方法。

40

【0058】

<22>非治療的方法である、<18>～<21>のいずれか1に記載の方法。

【実施例】

【0059】

参考例1 ヒトの経皮水分蒸散量及び血中apoCI濃度の測定

30～40歳代日本人女性、326名について、上腕の経皮水分蒸散量(TEWL)値を測定した。測定されたTEWL値が高い順に、上位50名を高TEWL群(皮膚低バリア群)、下位50名を低TEWL群(皮膚高バリア群)として選出し、各群の血清中のa

50

p o C I 濃度を定量した。ヒト血清 50 μ L を、アルブミン・I g G 除去キット (C a l b i o c h e m) を用いて添付のプロトコルに準じて処理した後、脱塩・濃縮・溶媒置換処理を行った。その後、還元アルキル化処理、トリプシン消化処理を施した。定量には、トリプル四重極型質量分析装置を用いて S R M (S e l e c t e d R e a c t i o n M o n i t o r i n g) 分析を実施した。試料中の a p o C I 由来ペプチドのピークエリア値を求め、標準ペプチドによる検量線を基準として絶対定量値を算出し、血清中の a p o C I 濃度とした。選出した 2 群の T E W L 値 (A)、及び血清中 a p o C I 濃度 (B) を図 1 に示す。経皮水分蒸散量が低い皮膚高バリア群では、血清中の a p o C I 濃度が有意に低下していた。

【0060】

実施例 1 試験物質投与マウスの血中の a p o C I 濃度の測定

ヘアレスマウス (H R - 1、雄、7 - 9 週齢) を、試験物質投与群とコントロール群 (各群 n = 4) とに分け、1 日 1 回、試験物質投与群にはエマルジョン形態に調製した試験物質 (表 1 記載の化合物 N o . 1 ~ 1 5) を、コントロール群には生理食塩水を、それぞれ経口投与した (100 mg / k g 体重 / d a y)。2 週間後、採血し、血清中の a p o C I 濃度を測定した。血清は還元アルキル化、トリプシン消化処理を施した。血清中の a p o C I 濃度は、トリプル四重極型質量分析装置を用いた S R M (S e l e c t e d R e a c t i o n M o n i t o r i n g) 分析により測定した。試料中に内部標準として一定量の安定同位体標識ペプチドを添加し、a p o C I 由来ペプチドのピークエリア値を安定同位体標識ペプチドのピークエリア値で補正し、エリア比を算出した。コントロール群の血清中の a p o C I 濃度を 100 % として、被験物質投与群の血清中の a p o C I 濃度を相対値として求めた。被験物質投与群における血清中の相対 a p o C I 濃度を図 2 に示す。

【0061】

実施例 2 デオキシコール酸ナトリウム投与マウスの経皮水分蒸散量及び血中 a p o C I 濃度の測定

ヘアレスマウス (H R - 1、雄、7 週齢) を、デオキシコール酸ナトリウム投与群と生理食塩水を投与するコントロール群 (各群 n = 7) に分け、各群、1 日 1 回の経口投与 (100 mg / k g 体重 / d a y) を継続した。2 週間後、背部皮膚の経皮水分蒸散量 (T E W L) 値を測定するとともに、血清中の a p o C I 濃度を測定した。血清は還元アルキル化、トリプシン消化処理を施した。a p o C I 濃度は、トリプル四重極型質量分析装置を用いた S R M (S e l e c t e d R e a c t i o n M o n i t o r i n g) 分析により測定した。試料中に内部標準として一定量の安定同位体標識ペプチドを添加し、a p o C I 由来ペプチドのピークエリア値を安定同位体標識ペプチドのピークエリア値で補正し、エリア比を算出した。コントロール群の血清中の a p o C I 濃度を 100 % として、デオキシコール酸ナトリウム投与群の血清中の a p o C I 濃度を相対値として求めた。各群の T E W L 値及び血清中の相対 a p o C I 濃度を図 3 に示す。投与開始から 2 週間後の相対 a p o C I 濃度及び T E W L 値は、コントロール群と比較してデオキシコール酸ナトリウム投与群で有意に低下した。

【0062】

以上の結果から、表 1 記載の化合物の経口投与により、血中の a p o C I 濃度の低下を介して皮膚の T E W L 値を低下させ、保湿機能やバリア機能等の皮膚機能を改善することができることが示唆された。

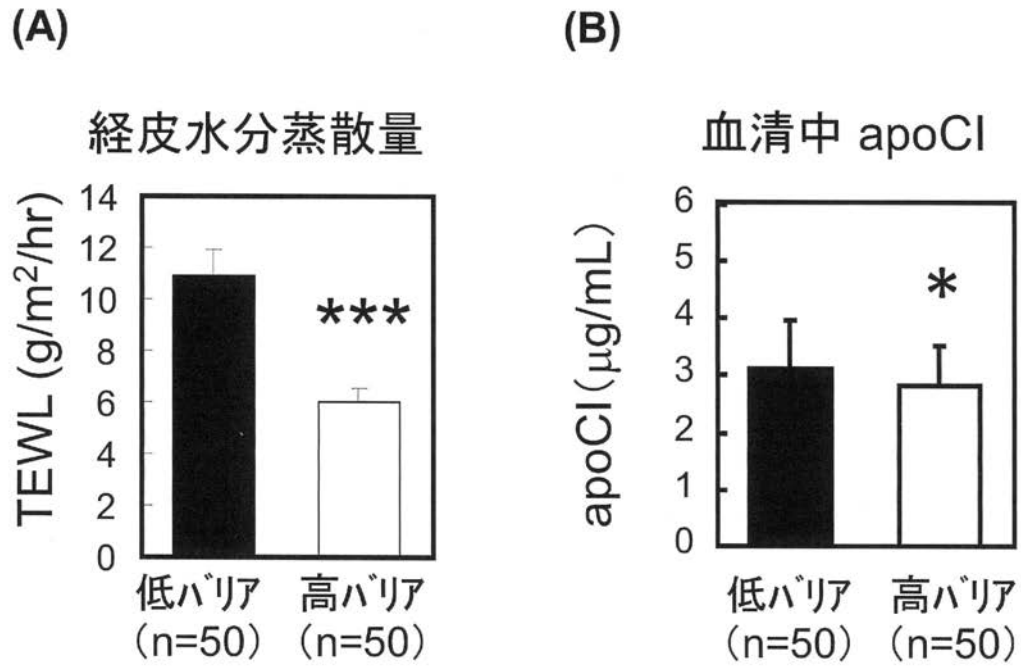
10

20

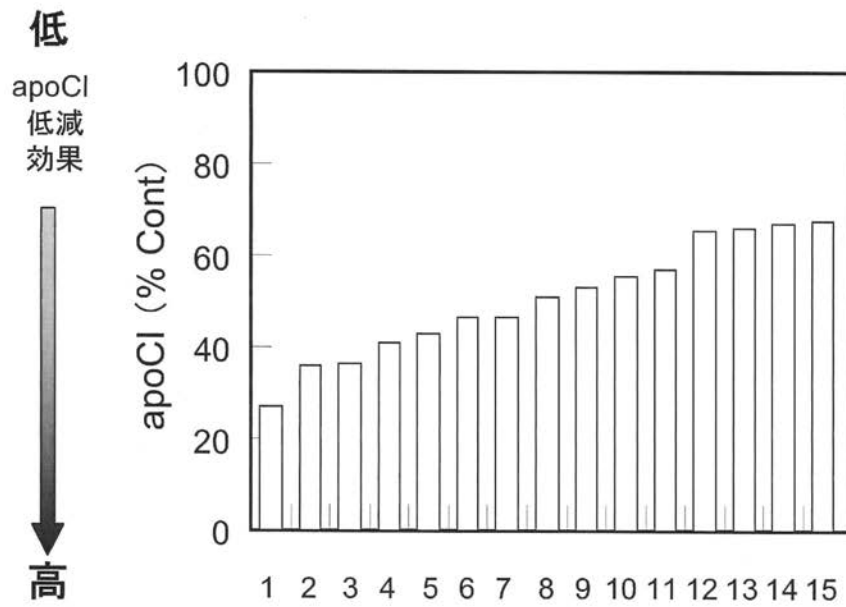
30

40

【 図 1 】

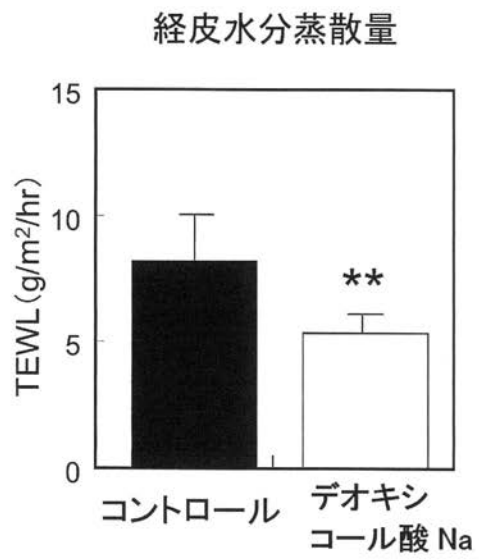


【 図 2 】

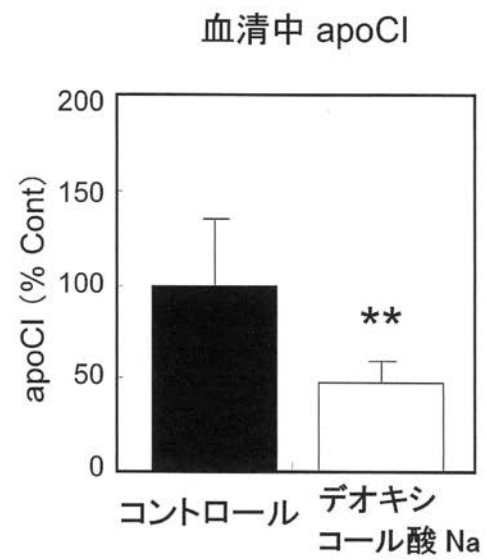


【 図 3 】

(A)



(B)



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/201 (2006.01)	A 6 1 K 31/201	
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/23 (2006.01)	A 6 1 K 31/23	
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	

- (72)発明者 深川 聡子
 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 加川 大治
 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 藤本 由美子
 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 青木 雅文
 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 村瀬 孝利
 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 BA23 CA59 DC40 MA52 NA14 ZA89
 ZB07 ZC41 ZC52
 4C086 AA01 AA02 BC67 CA01 DA11 EA18 MA01 MA04 MA52 NA14
 ZA89 ZB07 ZC41 ZC52
 4C206 AA01 AA02 CA03 DA02 DA36 DB28 DB29 FA44 FA53 GA01
 GA02 GA31 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA89 ZB07 ZC41 ZC52