

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4706174号
(P4706174)

(45) 発行日 平成23年6月22日 (2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日 (2011.3.25)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2004-34320 (P2004-34320)
 (22) 出願日 平成16年2月12日 (2004.2.12)
 (65) 公開番号 特開2004-262929 (P2004-262929A)
 (43) 公開日 平成16年9月24日 (2004.9.24)
 審査請求日 平成19年2月7日 (2007.2.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-35983 (P2003-35983)
 (32) 優先日 平成15年2月14日 (2003.2.14)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002819
 大正製薬株式会社
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
 (72) 発明者 浅野 年紀
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内
 (72) 発明者 森戸 暁久
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内
 (72) 発明者 石部 真純
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内

審査官 鈴木 理文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α -グルコシダーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アカネ科のガンピールの葉および若枝由来のガイジチャ、ボタンビおよびオンジからなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上を配合したことを特徴とする - グルコシダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は長期間服用しても安全で有効な - グルコシダーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がその発症・進行に影響を及ぼすとされている生活習慣病が世界中で注目されており、特に先進諸国においては肥満の急増が著しい。

【0003】

肥満の判断基準の一つであるBMI (body mass index) で肥満と判断される人の割合は、日本の成人人口の20-25%とも言われ、成人の4-5人に 1 人が既に肥満の状況である。

【0004】

代表的な生活習慣病である高脂血症、糖尿病、高血圧などもその多くが肥満や過体重に起因するとも言われており、肥満を予防あるいは改善することは健康維持の面でも非常に

重要である。

【0005】

肥満はエネルギーの摂取と消費のアンバランスが原因で成立するものであることから、その予防あるいは治療には食事療法、運動療法を用いるのが基本である。しかし、食事の欧米化に伴うエネルギー摂取の増大や労働環境の変化など現代社会においては継続的なカロリー摂取制限や運動療法が難しいのも現状であり、副作用の少ない天然物素材などを用いた積極的な薬物療法が求められている。

【0006】

- グルコシダーゼは、消化管での糖質の分解を触媒する酵素であり、その働きを阻害すると、糖質の分解が抑制または遅延され、糖質の吸収を抑制することができる。したがって、
- グルコシダーゼ阻害剤は食後の過血糖を顕著に抑制することから、糖尿病、肥満などの予防あるいは改善に有効である。

10

【0007】

現在、糖尿病の治療を目的にアカルボース、ボクリボースなどの - グルコシダーゼ阻害剤が糖尿病用剤として使用されている。これらの薬剤は、腸内ガスの増加など、深刻ではないが患者にとっては不快な症状が報告されており、より良い薬剤が求められていた。

【0008】

従来、天然物由来の - グルコシダーゼ阻害剤としては、マオウの水、極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒より抽出して得られる - グルコシダーゼ阻害剤（特許文献1）、オールスパイス、チョウジの抽出物を有効成分とする - グルコシダーゼ阻害剤（特許文献2）、甜茶、シマバライチゴ、ワレモコウ、ゴショイチゴ、トックリイチゴ、ローザヘンリュイボウルから得たエラジタンニンを有効成分とする糖質分解消化酵素阻害剤（特許文献3）、ラフマ、ケイヒ、ユーカリ、ピワ（果実部分を除く）の抽出物を含有する - グルコシダーゼ阻害剤（特許文献4）、バラ科の植物を有効成分とする - グルコシダーゼ阻害剤（特許文献5）などが知られている。

20

【0009】

生薬のガイジチャ（孩児茶）はアカネ科のガンビール（*Uncaria gambir*）の葉および若枝、または、マメ科のアセンヤクノキ（*Acacia catechu*）の枝および幹に水を加えて煮つめ、冷却して固化させたものであり、その薬理作用としてはウサギの十二指腸、腸の蠕動運動抑制作用が知られており、収斂性止瀉薬として用いられている。また、我が国では仁丹などの口腔清涼剤としても用いられている。ボタンピ（牡丹皮）はボタン科のボタン（*Paeonia moutan*）の根皮を乾燥したものであり、抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗菌作用、中枢抑制作用などの薬理作用が知られており、鎮静、鎮痛、駆血薬として頭痛、腹痛、婦人科疾患、月経不順、月経困難などの疾患にも応用される。また、オンジ（遠志）はヒメハギ科のイトヒメハギ（*Polygala tenuifolia*）の根または根皮を乾燥したものであり、唾液および気管支粘液分泌増加作用が知られており、鎮静、去痰、抗炎症薬として驚悸健忘、多夢失眠などに応用されることが知られている（非特許文献1）。

30

【0010】

しかし、これらの天然物には - グルコシダーゼ阻害作用は知られていない。

【0011】

40

【特許文献1】特開平9 - 2963号公報

【特許文献2】特開2001 - 181194号公報

【特許文献3】特開平9 - 176019号公報

【特許文献4】特開2001 - 163795号公報

【特許文献5】特開2000 - 229873号公報

【非特許文献1】難波恒夫著、「和漢薬百科図鑑」、保育社、[I] 平成5年11月30日全改訂新版、[II] 平成6年2月28日全改訂新版、p.132-133, p.173-174, p.216-218

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

50

本発明の目的は、長期間継続的に服用しても安全かつ効果的な、 α -グルコシダーゼ阻害剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、ある種の生薬またはそのエキ스가、優れた α -グルコシダーゼ阻害活性を有することを見出し本発明を完成した。

【0014】

すなわち本発明は、ガイジチャ、ボタンピおよびオンジからなる群から選ばれる1種または2種以上を配合することを特徴とする α -グルコシダーゼ阻害剤である。

10

【0015】

本発明は α -グルコシダーゼ阻害作用に基づく糖質の吸収阻害、食後の過血糖の改善に有効であることから肥満、糖尿病の予防または改善に有効である。

【0016】

本発明に係るガイジチャ、ボタンピ、オンジはそのまま生薬末として、また、水、極性溶媒、それらの混合溶媒などで抽出したエキスとして使用することができるが、水とアルコールを等量混合した溶媒を用いて抽出したエキスが好ましい。

【0017】

本発明で用いる生薬成分は単品または混合して用いることができる。

【0018】

20

本発明の α -グルコシダーゼ阻害剤の投与量は、年齢、性別などを考慮して適宜増減できるが、通常成人で1日、原生薬換算量として100mg～50gの範囲で用いることができ、好ましくは、500mg～30gである。

【0019】

本発明は、発明の効果を損なわない質的および量的範囲で、ビタミン、キサンチン誘導体、アミノ酸、賦形剤、pH調製剤、清涼化剤、懸濁化剤、消泡剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤、香料などを配合して、常法により、液剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、チュアブル錠、経粘膜剤などの経口または非経口製剤とすることができる。

30

【発明の効果】

【0020】

本発明で用いる生薬成分のガイジチャ、ボタンピおよびオンジは優れた α -グルコシダーゼ阻害活性を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下に実施例および試験例をあげ、本発明を具体的に説明する。

【実施例】

【0022】

実施例1

40

ガイジチャを細切後、10倍量の50%エタノールを加え、約80℃で加熱抽出し、濾過後減圧下でエタノールを留去した後、さらに、濃縮を行うことにより、エキスを得た。

【0023】

なお、ボタンピ、オンジについても同様の抽出法で抽出しエキスを製造した。

【0024】

試験例1 (α -グルコシダーゼ阻害作用の測定)

実施例1で得た各生薬エキス(2.5% DMSOで溶解)25 μ l、リン酸緩衝液(0.25M、pH6.5)125 μ l、基質溶液50 μ l(1.4 mM p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside)、酵素溶液(Bacillus stearothermophilus由来 α -Glucosidase 1.0 U/ml)50 μ lを添加し、37℃で30分間反応させた後、波長405 nmにおける吸光度を測定した。なお、各生薬エキスは最終濃

50

度として6.25、12.5、25、50および100 $\mu\text{g/mL}$ の各濃度で添加した。

【0025】

結果を表1および図1に示した。

【0026】

【表1】

生薬名	科名	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)				
		6.25	12.5	25.0	50	100
ガイジチャ	アカネ科	3.64	10.19	27.56	47.28	74.13
ボタンピ	ボタン科	81.39	94.85	98.28	99.14	99.19
オンジ	ヒメハギ科	36.88	58.15	72.00	79.59	82.46

10

【0027】

表および図から明らかなように、ガイジチャ、ボタンピおよびオンジは - グルコシダーゼ阻害作用を示すことが明らかになった。

【0028】

試験例2（シュークロース投与後の血糖上昇抑制作用の測定）

実施例1で得たガイジチャエキス及びオンジエキスのシュークロース投与後の血糖上昇に及ぼす影響を検討した。

【0029】

SD系雄性ラット（6週齢、日本チャールスリバー）に生薬エキスを300 mg/kg（乾燥エキス換算）の用量で経口投与し、5分後にシュークロース溶液を2 g/kgの用量で経口投与した。また、正常群（シュークロース非投与）および対照群には水を経口投与した。

【0030】

20分後、エーテル麻酔下で後大静脈より採血し、遠心分離法（3000 rpm、20）により、血清を分離した。血清中のグルコース濃度（mg/dL）はグルコースCIIテストワコー（和光純薬）を用いて定量した。

【0031】

結果は表2、3及び図2、3に示した。

【0032】

【表2】

薬物	平均値	標準誤差
正常	57.3	5.1
対照	189.2	7.5
ガイジチャ	140.8	3.6

20

30

【0033】

【表3】

薬物	平均値	標準誤差
正常	66.9	5.9
対照	197.4	6.6
オンジ	155.6	8.2

40

【0034】

表および図から明らかなようにガイジチャエキス及びオンジエキスはシュークロース負荷による血糖値の上昇を有意に抑制する作用を示し、ガイジチャ及びオンジが - グルコ

50

シダーゼ阻害作用に基づき食後高血糖を改善し、糖尿病・肥満に対して予防あるいは改善作用を有することが明らかになった。

【 0 0 3 5 】

試験例 3 (ob/obマウスの血糖上昇抑制作用の測定)

ob/obマウス (高血糖を発現するマウス) に実施例 1 で得たガイジチャエキスを 3 0 0 m g/kg (乾燥エキス換算) の用量で 1 日 1 回 8 週間経口投与した。最終投与日の夕方 5 時から絶食し、翌日にエーテル麻酔下、後大静脈から採血した。得られた血液から遠心分離法 (3 0 0 0 rpm、2 0) により血清を分離し、試験例 2 に記載した方法に従って血清中のグルコース濃度 (mg/dL) を定量した。

【 0 0 3 6 】

結果は表 4 及び図 4 に示した。

【 0 0 3 7 】

【表 4】

薬 物	平均値	標準誤差
正 常	64.1	2.8
対 照	155.6	12.4
ガイジチャ	122.3	8.8

【 0 0 3 8 】

表および図から明らかなようにガイジチャはob/obマウスの血糖上昇を有意に抑制し、糖尿病を予防または改善することが明らかになった。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 9 】

本発明により、糖質の過剰摂取による血糖値の上昇を予防または改善でき、さらには、肥満、糖尿病等の生活習慣病を予防あるいは改善できる安全性の高い薬剤あるいは食品の提供が可能になった。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 0 】

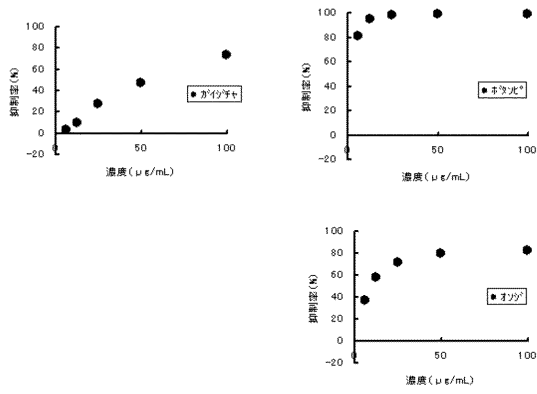
【図 1】本発明の各生薬エキスについての - グルコシダーゼ活性阻害率を示した図であり、各縦軸に阻害率、各横軸に濃度を示した。

【図 2】ガイジチャエキスのシュークロース投与後の血糖上昇に及ぼす影響を示した図であり、縦軸に血糖値、横軸に投与薬を示した。

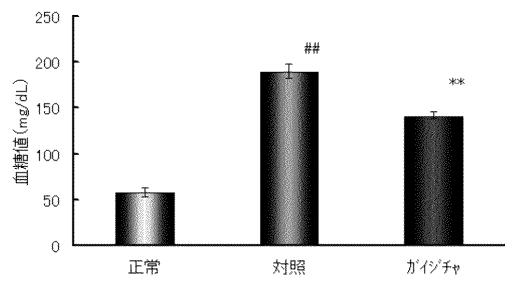
【図 3】オンジエキスのシュークロース投与後の血糖上昇に及ぼす影響を示した図であり、縦軸に血糖値、横軸に投与薬を示した。

【図 4】ガイジチャエキスのob/obマウスに対する血糖上昇抑制作用を示した図であり、縦軸に血糖値、横軸に投与薬を示した。

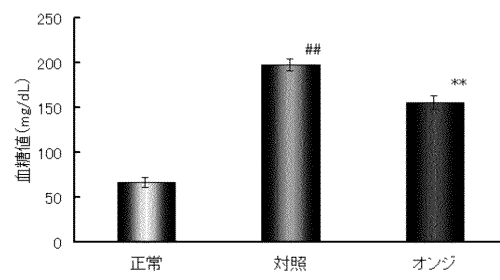
【図1】



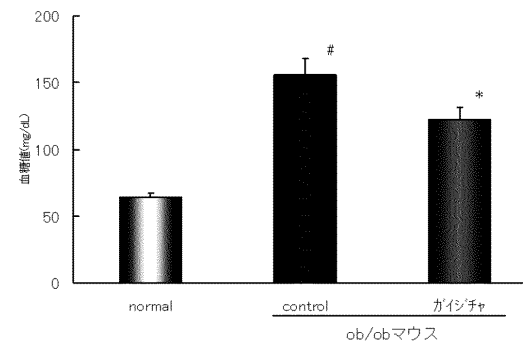
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(56)参考文献 欧州特許出願公開第00956867(E P, A 1)

特開平05 - 017352(J P, A)

特開昭59 - 216884(J P, A)

特開2002 - 080362(J P, A)

特開平04 - 139179(J P, A)

特開平04 - 139180(J P, A)

J. Pharm. Soc. Korea , 1998年, Vol.42 No.4, pp.353-358

月刊ナーシング, 2001年, Vol.21 No.13, pp.64-65

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/65

A61K 36/69

A61K 36/74

A61P 3/04

A61P 3/10

A61P 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)