(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5952821号
(P5952821)

(45)発行日　平成28年7月13日(2016.7.13)　(24)登録日　平成28年6月17日(2016.6.17)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/19	(2006.01)	A61K	31/19
A61K 31/215	(2006.01)	A61K	31/215
A61P 1/18	(2006.01)	A61P	1/18
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00

請求項の数 31　(全 21 頁)

(21)出願番号　特願2013-529605 (P2013-529605)
(86)(22)出願日　平成23年9月7日 (2011.9.7)
(65)公表番号　特表2013-537894 (P2013-537894A)
(43)公表日　平成25年10月7日 (2013.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2011/065431
(87)国際公開番号　WO2012/038251
(87)国際公開日　平成24年3月29日 (2012.3.29)
審査請求日　平成26年7月17日 (2014.7.17)
(31)優先権主張番号　61/385,468
(32)優先日　平成22年9月22日 (2010.9.22)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　10178222.5
(32)優先日　平成22年9月22日 (2010.9.22)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　504394021
フラウンホフェル－ゲゼルシャフト　ツ－ル　フォルダルング　デル　アンゲバンドテン　フォルシュング　エー．ファウ．
ドイツ国　８０６３６　ミュンヘン、ハンザシュトラーセ　２７ツエー
(74)代理人　100080609
弁理士　大島　正孝
(72)発明者　アモン、ヘルマン・ペー・テー
ドイツ国　７２０７２　テュービンゲン、イム・クリーアッカー　３０

審査官　山村　祥子

前置審査　最終頁に続く

(54)【発明の名称】ランゲルハンス島の損傷および／または炎症の予防および／または治療のためへのボスウェリン酸の使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチル－ルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物の、
ａ）ランゲルハンス島の損傷および／または炎症　および／または
ｂ）ランゲルハンス島のＢ－セルの損傷
の、糖尿病の治療ではなく、獣医学的予防および／または治療への使用。
【請求項２】
ランゲルハンス島および／またはそれらのＢ－セルの損傷が炎症（インスリン炎）を伴う請求項１による使用。
【請求項３】
組合せがアセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸と１１－ケト－β－ボスウェリン酸および／またはその薬理学的に許容される塩からなる請求項１～２のいずれかによる使用。

【請求項４】
アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸および１１－ケト－β－ボスウェリン酸が組成物に含有されている請求項３に記載の使用。
【請求項５】
使用が腹腔、経口、舌下、直腸、筋肉内、皮下または静脈内になされる請求項１～４のいずれかに記載の使用。
【請求項６】
使用が錠剤、糖衣錠（糖剤）、カプセル、溶液、乳剤または座剤の形態でなされる請求項１～５のいずれかに記載の使用。
【請求項７】
使用が少なくとも１つの他の薬学的物質と一緒にされる請求項１～６のいずれかによる使用。
【請求項８】
該薬学的物質が抗炎症剤、経口抗糖尿病薬、抗酸化剤、ペントキシフィリン、イソキサゾレン、インターフェロン、ガングリオシド、α－アドレナリン受容体括抗剤、ニコチンアミド、ジメチルウレア、脂質低減剤および薬草薬から選ばれる請求項７に記載の使用。
【請求項９】
経口糖尿病薬がスルホニルウレア、グリニデ（ｇｌｉｎｉｄｅｓ）、メトホルミン、イミダゾリジノン、グリタゾン、α－グリコシダーゼ阻害剤およびジペプチルペプチターゼＩＶ阻害剤から選ばれる請求項８に記載の使用。
【請求項１０】
アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチル－ルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物の、
ａ）ランゲルハンス島の損傷および／または
ｂ）ランゲルハンス島のＢ－セルの損傷
の、糖尿病の治療ではなく、人医学的または獣医学的予防および／または治療のための薬学的調合物を製造するためへの使用。
【請求項１１】
ランゲルハンス島および／またはそのＢ－セルの損傷が炎症（インスリン炎）を伴う請求項１０に記載の使用。
【請求項１２】
組合せがアセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸および１１－ケト－β－ボスウェリン酸またはその薬理学的に許容される塩からなる請求項１０～１１のいずれかに記載の使用。
【請求項１３】
アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸および１１－ケト－β－ボスウェリン酸が調合物中に含有されている請求項１２に記載の使用。
【請求項１４】
使用が、腹腔、経口、舌下、直腸、筋肉内、皮下または静脈内投与のための薬学的調合物を製造するためにされる請求項１０～１３のいずれかに記載の使用。
【請求項１５】
使用が錠剤、糖衣錠（糖剤）、カプセル、溶液、乳剤または座剤の形態にある薬学的調合物の製造のためになされる請求項１０～１４のいずれかに記載の使用。
【請求項１６】

使用が少なくとも１つの他の薬学的物質と一緒にされる請求項１０～１５のいずれかによる使用。
【請求項１７】
該薬学的物質が抗炎症剤、経口抗糖尿病薬、抗酸化剤、ペントキシフィリン、イソキサゾレン、インターフェロン、ガングリオシド、α－アドレナリン受容体括抗剤、ニコチンアミド、ジメチルウレア、脂質低減剤および薬草薬から選ばれる請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
経口糖尿病薬がスルホニルウレア、グリニデ（ｇｌｉｎｉｄｅｓ）、メトホルミン、イミダゾリジノン、グリタゾン、α－グリコシダーゼ阻害剤およびジペプチルペプチターゼＩＶ阻害剤から選ばれる請求項１７に記載の使用。
【請求項１９】
薬学的調合物が、
ｉ）ウイルスによって惹き起される以前の糖尿病誘発性病気を遺伝的要因を持つ人、ここで、ウイルスは耳下腺炎ウイルス、コクサッキー（ｃｏｘｓａｃｋｉｅ）Ｂウイルス、風疹ウイルス、麻しんウイルス、サイトメガロウイルス、またはインフルエンザウイルスから選ばれる、
ｉｉ）少なくとも１人の１型糖尿病の両親または１親等親族がいる人、および／または
ｉｉｉ）膵臓の炎症について発現された診断マーカーを持つ人、
から選ばれる人の予防および／または治療のために製造される請求項１０～１８のいずれかによる使用。
【請求項２０】
該診断マーカーがグルタメートデカルボキシラーゼ、チロシンフォスファターゼＩＡ－２または膵島細胞抗体（ＩＣＡ）から選ばれる請求項１９に記載の使用。
【請求項２１】
ａ）ランゲルハンス島の損傷および／または炎症　および／または
ｂ）ランゲルハンス島のＢ－セルの損傷
の、糖尿病の治療ではなく、人医学的または獣医学的予防および／または治療のための、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチル－ルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。
【請求項２２】
ランゲルハンス島および／またはそれらのＢ－セルの損傷が炎症（インスリン炎）を伴う、請求項２１に記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチル－ルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。
【請求項２３】
該組合せがアセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸および１１－ケト－β－ボスウェリン酸および／またはその薬理学的に許容される塩からなる、請求項２２に記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、

アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２４】

アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸および１１－ケト－β－ボスウェリン酸が調合物中に含有されている、請求項２３に記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２５】

使用が腹腔、経口、舌下、直腸、筋肉内、皮下または静脈内投与のためになされる請求項２２～２４のいずれかに記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２６】

使用が錠剤、糖衣錠（糖剤）、カプセル、溶液、乳剤または座剤の形態でなされる、請求項２２～２５のいずれかに記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２７】

使用が少なくとも１つの他の薬学的物質と一緒にされる、請求項２２～２６のいずれかに記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２８】

該薬学的物質が抗炎症剤、経口抗糖尿病薬、抗酸化剤、ペントキシフィリン、イソキサゾレン、インターフェロン、ガングリオシド、α－アドレナリン受容体括抗剤、ニコチンアミド、ジメチルウレア、脂質低減剤および薬草薬から選ばれる、請求項２７に記載の、ア

セチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項２９】

経口糖尿病薬がスルホニルウレア、グリニデ（ｇｌｉｎｉｄｅｓ）、メトホルミン、イミダゾリジノン、グリタゾン、α－グリコシダーゼ阻害剤およびジペプチルペプチターゼＩＶ阻害剤から選ばれる、請求項２８に記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項３０】

予防および／または治療を受ける人が、

ｉ）ビールスによって惹き起される以前の糖尿病誘発性病気を遺伝的要因を持つ人、ここで、ビールスは耳下腺炎ウイルス、コクサッキー（ｃｏｘｓａｃｋｉｅ）Ｂウイルス、風疹ウイルス、麻しんウイルス、サイトメガロウイルス、またはインフルエンザウイルスから選ばれる、

ｉｉ）少なくとも１人の１型糖尿病の両親または１親等親族がいる人、および／または

ｉｉｉ）膵臓の炎症について発現された診断マーカーを持つ人、

から選ばれる、請求項２１～２９のいずれかに記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【請求項３１】

診断マーカーがグルタメートデカルボキシラーゼ、チロシンフォスファターゼＩＶ－２または膵島細胞抗体（ＩＣＡ）から選ばれる、請求項３０に記載の、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸、アセチルルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン、インセンソール、インセンソール　アセテート、それらのエステル、それらの薬理学的に許容される塩、それらの組合せまたはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含む調合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ランゲルハンス島の損傷および／または炎症および／またはランゲルハンス

島のＢ－セルの損傷の人医学または獣医学的予防および／または治療のためへの、ボスウェリン酸ならびにボスウェリン酸を含有する調合物の使用に関する。特に、本発明は、損傷が炎症（インスリン炎）と関連している場合の、ランゲルハンス島の損傷および／または炎症および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷の人医学または獣医学的予防および／または治療のためへの、ボスウェリン酸ならびにボスウェリン酸を含有する調合物の使用に関する。好ましくはランゲルハンス島および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷および／または炎症は１型糖尿病、２型糖尿病または膵炎と関連している。

【背景技術】

【０００２】

基本的に、２つの型の糖尿病が存在する。１型糖尿病すなわち若年性糖尿病は膵炎と関連することが多い損傷されたＢ－セルまたはＢ－セル死の結果として絶対的なインスリン欠乏によって惹き起される。２型糖尿病すなわち成人開始糖尿病は、原理的に、組織のインスリン耐性によって惹き起される。このインスリン耐性は肝臓での増加したグルコース産生と相対的なインスリン欠乏と関連している。多くの場合、２型糖尿病は膵炎とも関連している。膵臓のランゲルハンス島の細胞損傷または炎症がインスリン産生性Ｂ－セルの機能を減退させるかあるいはＢ－セル死による完全な機能損失に導く。これは、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭ）の原因となる絶対的インスリン欠乏病を起こす結果となる。ＩＤＤＭは、主に、子供、若者あるいは青年に起る。しかしながら、それは年令が進んだ人にも始まることも明らかになっている。この場合、“成人の潜在的自己免疫性糖尿病”（ＬＡＤＡ）と呼ばれている。

ランゲルハンス島の炎症の最も重要な側面はマイクロファージおよびＴ－リンパ球による浸潤である。ＴＨ１－リンパ球の活性化中に、病気の進行の原因となる細胞自滅（ａｐｏｐｔｏｓｉｓ）によりＢ－セルが破壊され得る。細胞自滅はＡ－セルまたはＤ－セルに影響しない（Ａセルのグルカゴンは血液グルコース濃度を増加させ、Ｄセルのソマトスタチン（ｓｏｍａｔｏｓｔａｔｉｎ）はインスリンの分泌を抑制する）。

インスリン代替物がないと、この状態はやがて糖尿病性昏睡により死に至る。例えば、非ステロイド系抗炎症剤、グルココルチコイド（後者は糖尿病原性作用を持ってさえいる）、免疫抑制剤の如き抗炎症剤の投与によるか、あるいは例えばシクロスポリンＡを投与することによる免疫干渉および免疫妨害によって糖尿病の進行を抑える以前の試みは、現在までのところ満足する結果にはなっていない。実際、これらの治療学的試みはむしろ可成りの副作用を持っている。メトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ニコチンアミド、モノクロナール抗体、アゾチオプリン（ａｚｏｔｈｉｏｐｒｉｎｅ）等による治療の如き他の治療学的アプローチはいずれにしても糖尿病の人に対し殆ど副作用を示さずに効果的であるように、Ｂ－セルの損傷に影響するのに適していることは証明されていない。ＣＯＸ２－禁止剤（ＵＳ２００３／００１７１４８）の如き選択的に作用を抗炎症剤の使用は成功していない。

【０００３】

それ故、当該技術分野の水準において、糖尿状態の原因となる処置または治療を目ざす、ランゲルハンス島の損傷および／または炎症のための原因となる治療を求める要求が存在する。さらに、糖尿状態の原因を抑止することを目的としてランゲルハンス島の損傷および／または炎症のみならずランゲルハンス島のＢ－セルの損傷に対する効果的な予防に対する要求が存在する。本発明の治療概念は重大な副作用なく、十分に許容されることが意図されている。さらに、本発明によれば、糖尿病の開始前に治療が可能であると考えられ、あるいは糖尿病が既に起っている場合には、Ｂ－セルのさらなる破壊と関連する悪化を治療が妨げると考えられている。

驚くことに、ボスウェリン酸類の混合物あるいはボスウェリン酸含有調合剤のボスウェリン酸類のみならず個々のボスウェリン酸がランゲルハンス島の損傷および／または炎症（インスリン炎）を妨げることができること、あるいはそれを止めることができること、あるいはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷特に炎症と関連する損傷を妨げあるいは治療できることが見い出された。このボスウェリン酸のこの効果はほとんど副作用を示さない

。ボスウェリン酸のこの効果はそれを治療に適したものとするだけでなく、ランゲルハンス島のみならずランゲルハンス島のＢ－セルの損傷および／または炎症の予防に適したものとする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本発明は、ａ）ランゲルハンス島の損傷および／または炎症、および／またはｂ）ランゲルハンス島のＢ－セルの損傷の人医学または獣医学的治療および／または予防への、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、ルペオリン酸（ｌｕｐｅｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、アセチル－ルペオリン酸、１２－ウルセン－２－ジケトン（１２－ｕｒｓｅｎｅ－２－ｄｉｋｅｔｏｎｅ）、インセンソール（ｉｎｃｅｎｓｏｌｅ）、インセンソールアセテート、それらの誘導体特にエステル、それらの生理学的に許容される塩、それらの組合せ、またはこれらの化合物の１種もしくはそれ以上を含有する調合物の使用に関する。

【０００５】

本発明は、同様に、ａ）ランゲルハンス島の損傷および／または炎症、および／またはｂ）ランゲルハンス島のＢ－セルの損傷を、上記化合物を用いることによって、人医学または獣医学的治療および／または予防をするための方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からのアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間の腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。

【図２】ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からのアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリア酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間の腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。

【図３】１５.０ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡの１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処理されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。ＡＫＢＡで処置１０日目の試験。

【図４】７．５ｍｇ／ｋｇ　ＫＢＡの１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処理されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。

【図５】ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇの５日間、１０日間および２１日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。

【図６】ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出によって得られた、異なるボスウェリン酸類からなる混合物１５０ｍｇ／ｋｇと溶媒Ｔｗｅｅｎ８０の７日間腹膜投与の、ＳＴＺで処置されなかったマウスの血中グルコース濃度への影響。

【図７】１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）７．５ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。

【図８】アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）１５．０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。

【図９】ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣで処置されたマウスの血清中の炎症性サイトカインへの影響。

【図１０】アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）１５．０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣ処置マウスの血清中の炎症性酵素への影響。

【図１１】１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＫＢＡ）７．５ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺ処置マウスの血清中炎症性サイトカインへの影響。

【発明を実施するための形態】
【０００７】
好ましくは、本発明による使用または本発明による方法は、ランゲルハンス島またはそれらのＢ－セルの損傷が炎症と関連しうる（インスリン炎）、上記したとおりの治療および／または予防に関する。しばしば、ランゲルハンス島および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷および／または炎症は、１型糖尿病、２型糖尿病、ＬＡＤＡ型糖尿病または膵炎の患者と関係がある。
ランゲルハンス島および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷は、好ましくは組織構造はもちろん生理学的機能の損傷を包含する。この点に関し、損傷の程度は、損傷の全ての種類と型、すなわちささいな損傷から非常に重篤な損傷までを包含する。そのような損傷は、一般に、ランゲルハンス島の機能不全、すなわちランゲルハンス島によって産生されるホルモンすなわちインスリン、グルカゴンまたはソマスタチンの乱れた分泌によって診断される。損傷は同様に、膵臓生検によっても検出されうる。
【０００８】
ボスウェリン酸は５環性トリテルペンでありそしてインディアンボスウェリア樹（Ｉｎｄｉａｎ Ｂｏｓｗｅｌｌｉａ ｔｒｅｅ、Ｂｏｓｗｅｌｌｉａ ｓｅｒｒａｔａ）および他のボスウェリア種の樹脂の主な成分を形成している（アモン、エイチピーティー（Ａｍｍｏｎ，ＨＰＴ）Ｐｌａｎｔａ Ｍｅｄ，２００６；７７：１１００～１１１６）。
【０００９】
アロキサン（ａｌｌｏｘａｎ）誘発糖尿病における血中グルコース濃度に対する、異なるボスウェリア種の樹脂から作られた経口投与調合剤の効果は、当該技術分野で研究されてきた。ヘラル（Ｈｅｌａｌ）、モスタファ（Ｍｏｓｔａｆａ）、アショール（Ａｓｈｏｕｒ）およびカワシュ（Ｋａｗａｓｈ）の文献（２００５）（“糖尿雄性アルビノラットの炭水化物代謝に対するカンラン樹（Ｂｏｓｗｅｌｌｉａ Ｃａｒｔｅｒｉｉ Ｂｉｒｄｗ．）の効果”、Ｔｈｅ Ｅｇｙｐｔｉａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２００５、ｖｏｌ．２０：３８～４５）では、アロキサン糖尿ラットを用いて実験が行われた。アロキサンは反応性酸素種（ＲＯＳ）を形成することによってインスリン産生Ｂ－セルの破壊に直接導く。この研究において、少なくとも１８０～２５０ｍｇ／ｄｌの血中グルコース濃度（ＢＧ）を持つ動物だけがさらに試験された。Ｂ－セルの破壊のために、動物は糖尿であり、その時点から治療された。それらはカンラン樹（Ｂｏｓｗｅｌｌｉａ ｃａｎｔｅｒｉｉ）の樹脂の水性抽出物（ボスウェリン酸は水溶性でないのでボスウェリン酸を含まない。）を３０日間経口投与された。アロキサンで処置された動物において、血中グルコース濃度（ＢＧ）の低減、低インスリン血症の正常化およびグリコーゲンの増加の他に、組織病理学的試験（Ｈ＆Ｅ染色）によって、著者らは水性ボスウェリア抽出物で処置した後ランゲルハンス島の正常構造を発見した。これらの著者らはＢ－セルの再生が起ったと述べている。
【００１０】
ヘラル（Ｈｅｌａｌ）とアバス（Ａｂｂａｓ）の２００６年の研究（“糖尿ラットの幾つかの生化学的パラメーターに対する薬草医薬の効果”Ｔｈｅ Ｅｇｙｐｔｉａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００６、ｖｏｌ．２２：９８～１１０）では、アロキサンの単位投与量がラットに与えられた。４８時間後血中グルコース濃度が測定された。ここでも、明らかに糖尿である、血中グルコース濃度が２５０ｍｇ／ｄｌよりも高いラットのみがさらに試験された。これらの動物はカンラン樹（Ｂｏｓｗｅｌｌｉａ ｃａｒｔｅｒｉｉ）の水性抽出物を３０日間経口投与された。この研究では、血中グルコース濃度が２６６．８ｍｇ／ｄｌから参考値まで減少した。カンラン樹の水性抽出物を用いた場合と同じ効果がニゲラ サティバ（Ｎｉｇｅｌｌａ ｓａｔｉｖａ）、アロエ ベラ（Ａｌｏｅ ｖｅｒａ）、フルラ アサ フェチダ（Ｆｅｒｕｌａ ａｓａ ｆｏｅｔｉｄａ）およびコミフォラ ミラー（Ｃｏｍｍｉｐｈｏｒａ ｍｙｒｒｈａ）の水性抽出物を用いた処置で観察された。これらの全ての物質の使用で、血中のインスリン濃度が増加した。

このモデルでボスウェリアを用いて得られた結果に関する限り、上記研究の著者は、血中グルコース濃度の低下は水性抽出物による増加したインスリン分泌、減少したインスリン耐性および増加したグリコーゲン合成のためであり、全てはインスリン分泌の刺激の結果であると考えている。

【００１１】

カビタら（Ｋａｖｉｔｈａ　ｅｔ　ａｌ．）の研究（２００７）（“アロキサン誘発糖尿ラットでのボスウェリア　グラブラ（ｇｌａｂｒａ）の低血糖と他の関係効果”、Ｉｎｄｉａｎ　Ｊ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　２００７；５１（１）：２９～３９）では、糖尿が、同様に、２００ｍｇ／ｋｇのアロキサンの投与によって誘発された。アロキサン処置２日後に血中グルコース濃度が３００ｍｇ／ｄｌを超える動物のみがさらに研究された。ここで、ボスウェリア　グラブラの葉と根の水性抽出物の経口投与が、血中グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ウレア、血中クレアチニンおよび血清酵素に及ぼすそれらの効果に関して２８日間に亘って試験された。血中パラメーターが改善された。この研究の著者はこの効果が損傷されたＢ－セルの修復によると考えている。

しかしながら、上記研究のいずれもランゲルハンス島のＢ－セルに対する損傷またはインスリン炎または炎症誘発損傷への使用および／または治療のためおよび予防のため、の如き、ボスウェリン酸の特別な効果を証明していない。さらに、これらの研究は、ボスウェリン酸を用いることによって糖尿病の病因が防止されあるいは阻止されうることについて何も云っていない。

インスリン炎と関連する糖尿病を誘発するための認められた動物モデルである“複数回低投与量－ストレプトゾトシン”（ＭＬＤ－ＳＴＺ）糖尿病の方法を用いて、ボスウェリン酸の混合物を含有するボスウェリア　セラタの樹脂の抽出物を用いることによってランゲルハンス島のセルの損傷／炎症および細胞自滅ならびに収縮が防止されるかあるいは治療されることが示された。さらに、このモデルを使うことによって、ボスウェリン酸含有抽出物およびこの抽出物自体に含有される１１－ケト－β－ボスウェリン酸とアセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸はいずれも前炎症性サイトカインの増加を防止しそして結果としてランゲルハンス島の損傷／インスリン炎を防止する。

【００１２】

本発明によれば、ボスウェリン酸単独またはお互いの組合せはもちろんボスウェリン酸を含有する調合物が用いられる。好ましくは次のボスウェリン酸が用いられる：アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、β－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸、α－ボスウェリン酸、アセチル－α－ボスウェリン酸、１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸、アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸ならびにルペオリン酸（ｌｕｐｅｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、アセチル－ルペオリン酸ならびに１２－ウルセン－２－ジケトン（１２－ｕｒｓｅｎｅ－２－ｄｉｋｅｔｏｎｅ）、インセンソール（ｉｎｓｅｎｓｏｌｅ）、インセンソールアセテート。さらに、これらのボスウェリン酸の誘導体ならびにこれらの生理学的に許容される（薬学的に許容しうる）塩も同様に用いられる。そのようなボスウェリン酸の誘導体はエステル例えばメチル－、エチル－、ブチル、アリル－エステルならびに他の生理学的に許容されるアルコールとのエステルを包含する。ボスウェリン酸の生理学的に許容される塩の例はＮａ、Ｋ、Ｍｇまたはアンモニウム塩である。

【００１３】

ボスウェリン酸含有調合物の例は、例えば、とりわけ、ボスウェリア　カルテリ（ｃａｒｔｅｒｉｉ）、ボスウェリア　サクラ（ｓａｃｒａ）、ボスウェリア　フレレアナ（ｆｒｅｒｅａｎａ）、ボスウェリア　ボウ－ダジアナ（ｂｈａｕ－ｄａｊｉａｎａ）、ボスウェリア　パピフェラ（ｐａｐｙｆｅｒａ）、ボスウェリア　ネクレクタ（ｎｅｃｌｅｃｔａ）、ボスウェリア　オドラタ（ｏｄｏｒａｔａ）、ボスウェリア　ダルジーリ（ｄａｌｚｉｅｌｌｉ）、ボスウェリア　セラタ（ｓｅｒｒａｔａ）の如きカンラン科の植物ファミリーの植物の部分、好ましくは樹脂の抽出物の如き薬草調合物である。しかしながら

、薬理学的に且つ生理学的に許容し得そしてそれ自体知られている方法を用いて調製される、他のボスウェリン酸含有調合物が用いられうる。

【００１４】

好ましくは、ボスウェリア　セラタの抽出物が用いられる。この抽出物はボスウェリン酸含有植物のどの部分からも製造できる。好ましくは、抽出物はボスウェリン酸含有植物の樹脂から製造される。好ましくは、ボスウェリア　セラタの樹脂の抽出物が用いられる。この抽出物は植物の部分からそれ自体知られた方法で抽出されて製造されうる。好ましくは、抽出物は有機溶媒を用いる抽出によって製造される。有機溶媒は好ましくはメタノール、エタノール、クロロホルム、四塩化炭素、エチルアセテート、トリオール、キシロール、アセトン、アセチルアセトンまたはジメチルホルムアミドまたはこれらの溶媒の混合物から選ばれる。例えばシンら（Ｓｉｎｇｈ　ｅｔ　ａｌ．）によって調製された、メタノール抽出によって抽出物を調製するのが特に好ましい（ジー．ビー．シン、ボスウェリン酸類、Ｄｒｕｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｔｕｒｅ、１９９３、１８：３０７－３０９）。

【００１５】

香料抽出物におけるビューレとシメー（Ｂｕｃｈｅｌｅ　ａｎｄ　Ｓｉｍｍｅｔ）による研究（２００３、Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ；７９１：２１～３０）によれば、次の５環性トリテルペン類が次の割合で明らかにされた：

α－ボスウェリン酸	１３．７８％
アセチル－α－ボスウェリン酸	３．３７％
ルペオリン酸	２．６１％
アセチルルペオリン酸	１．１０％
１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸	０．１８％
アセチル－９，１１－デヒドロ－α－ボスウェリン酸	０．０６％
β－ボスウェリン酸	１９．２０％
アセチル－β－ボスウェリン酸	１０．０４％
１１－ケト－β－ボスウェリン酸	６．６６％
アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸	３．８１％
９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸	０．８３％
アセチル－９，１１－デヒドロ－β－ボスウェリン酸	０．５２％

【００１６】

本発明によれば、好ましくは、上記した化合物が抽出されるべきボスウェリン酸含有植物から抽出されるような抽出法が用いられる。

本発明によれば、ボスウェリン酸ならびにそれを含む調合物好ましくは薬草調合物がそれ自体で用いられるかあるいは１種もしくはそれ以上の付加的な薬学的物質と一緒に用いられる。ボスウェリン酸またはそれを含有する調合物と組合せられる薬学的物質の例は、ボスウェリア種および他のカンラン科種の植物部分からの水性抽出物、抗炎症剤例えばアセチルサリチル酸、ジフルニザール（ｄｉｆｌｕｎｉｓａｌ）、インドメタシン、アセメタシン、ジクロフェナック、ロナゾラック（ｌｏｎａｚｏｌａｃ）、イブプロフェン、デキシブプロフェン（ｄｅｘｉｂｕｐｒｏｆｅｎ）、フルルビプロフェン（ｆｌｕｒｂｉｐｒｏｆｅｎ）、ケトプロフェン、デキサケトプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、ピロキシカム、メロキシカム、ロルノキシカム、パラセタモル、フェナゾン、プロピフェナゾン、メタミゾール、インスリン、経口抗糖尿病薬例えばスルホニルウレア、グリニデス（ｇｌｙｎｉｄｅｓ）、メトホルミン（ｍｅｔｆｏｒｍｉｎ）、イミダゾリジノン、グリタゾン、アルファーグルコシダーゼ阻害剤（アカルボース）、ジペプチジルペプチターゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤、シクロスポリンＡ、抗酸化剤、ペントキシフィリン、イソキサゾール、インターフェロン、ガングリオサイド、アルファーアドレノゼプトラント（ａｌｐｈａ－ａｄｒｅｎｏｚｅｐｔｏｒａｎｔ）作用薬、ニコチンアミド、ジメチルウレアである。さらに、ボスウェリン酸またはボスウェリン酸を含む調合物は低血糖あるいは低脂質作用を持つ植物から作られた付加的調合物、ならびにスタチン、フィブレー

ト、ニコチン酸誘導体、イオン交換体等と組合せることもできる。低血糖作用植物の好ましい例は、シタン属マルサルピウム（Ｐｔｅｒｏｃａｒｐｕｓ　ｍａｒｓｕｒｐｉｕｍ）、ステビア　レバウディアナ（Ｓｔｅｖｉａ　ｒｅｂａｕｄｉａｎａ）、ツルレイシ（Ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ）である。

【００１７】

本発明による使用は、経口、舌下、直腸、皮下、静脈または腹腔投与によってなされる。この目的のために、ボスウェリン酸またはそれを含む調合物は、所望の投与形態に適した公知の方法によって調合される。相当する薬学的投与形態の例はタブレット、粉末、顆粒、糖衣錠（糖剤）、カプセル、液剤、乳剤または座剤である。

【００１８】

本発明による物質またはこれらの物質に関する調合物の投与は、それぞれ、選ばれた抽出調合物、選ばれたボスウェリン酸、条件の厳しさならびに処置を受ける個人の体表面対体重の関係に依存する。正確な投与量は医者によって適切なやり方で確かめられる。適当な標準投与量は、例えば１日正確に３回の４００～５００ｍｇの投与である（例えばムンバイのグフィック社の製品Ｈ１５）。人間への１１－ケト－β－ボスウェリン酸の適当な投与量は、１日３回、０．２ｍｇ／ｋｇ～４．０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは０．４ｍｇ／ｋｇ～８．０ｍｇ／ｋｇの範囲である。人間へのアセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸の適当な投与量は、１日３回、０．２ｍｇ／ｋｇ～４．０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは０．５ｍｇ／ｋｇ～１０．０ｍｇ／ｋｇの範囲である。特に好ましい投与量は、１１－ケト－β－ボスウェリン酸については１ｍｇ／ｋｇ体重であり、アセチル　１１－ケト－β－ボスウェリン酸については２ｍｇ／ｋｇ体重である。これらの投与量は経口投与を参照している。長期に亘る治療ではボスウェリン酸の長い半減期のために時間の経過とともにボスウェリン酸が血中に蓄積することが予期されることを考慮しなければならない。そのために、長期後のみに効果的温度が血中に蓄積される。好ましくは、ボスウェリン酸またはボスウェリン酸含有調合物は食事と一緒に投与され、それらがより良好に再吸収される。

【００１９】

本発明による使用はランゲルハンス島の損傷および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷の治療および／または予防に特に適している。しばしば、ランゲルハンス島および／またはそのＢ－セルの損傷は炎症（インスリン炎）を伴っている。炎症または炎症が誘発する損傷は糖尿病を伴わずにあるいは１型糖尿病、２型糖尿病あるいは膵炎を伴って起る。１型糖尿病の例は１Ａ型糖尿病、ＬＡＤＡ糖尿病および１Ｂ型糖尿病である。

【００２０】

好ましくは、本発明による使用は下記群の人々に適している。

ｉ）以前の糖尿病誘発性病気例えば耳下腺炎ウイルス、ＣＯＸウイルス、風疹ウイルス、麻しんウイルス、サイトメガロウイルス、またはインフルエンザウイルスの如きウイルスによって惹き起された病気を伴う１型糖尿病の遺伝的素因を持つ人、および／または

ｉｉ）その１親等親族例えば両親あるいは兄弟の内に１型糖尿病が起った人、または

ｉｉｉ）糖尿病の進展について発現された診断マーカーを持つ人、その種のマーカーはグルタメートデカルボキシラーゼ（ＧＡＤ）、チロシン　フォスファターゼＩＡ２および膵島細胞抗体（ＩＣＡ）が包含される。

しばしば、糖尿病特に１型糖尿病はインスリン炎を伴う。

ＬＡＤＡ糖尿病においておよび２型糖尿病の多くの人において、インスリン炎の始まりは遅れて起る。損傷の結果、しばしば炎症を伴って／の後で、Ｂ－セルが損傷されおよび／または破壊され、血中グルコース濃度の増加を来す。

本発明の使用は、かくして殆ど副作用を示さない。起ることがある副作用には、心窩部痛、胃酸過多および吐き気がある。

本発明は、ランゲルハンス島および／またはそのＢ－セルの損傷が好ましくは炎症（インスリン炎）を伴う、ランゲルハンス島の損傷および／またはランゲルハンス島のＢ－セルの損傷の、治療学的および／または予防的処置に関する。本発明の使用に関する上記記述がそれ故あてはまる。

【００２１】
本発明は下記図面によってさらに詳しく説明される。
図１　ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からのアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間の腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。ＢＥで処理１０日目の試験。
ＢＫ　＋／＋：使用されたマウス種
ｎ＝３～５
染色：Ｈ＆Ｅ、抗－ＣＤ３、抗活性化カスパーゼ（ｃａｓｐａｓｅ）３
【００２２】
図２　ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からのアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリア酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間の腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。ＢＥの最初の投与後３５日目の試験。
ＢＫ　＋／＋：使用されたマウス種
染色：Ｈ＆Ｅ
ｎ＝３～５
【００２３】
図３　１５.０ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡの１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処理されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。ＡＫＢＡで処置１０日目の試験。
【００２４】
ＢＫ　＋／＋：使用されたマウス種
染色は図１と同じ。
ｎ＝４
【００２５】
図４　７．５ｍｇ／ｋｇ　ＫＢＡの１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処理されたマウスのランゲルハンス島の組織学的像への影響。ＫＢＡで処置１０日目の試験。
【００２６】
ＢＫ　＋／＋：使用されたマウス種
染色は図１と同じ。
ｎ＝３
【００２７】
図５　ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇの５日間、１０日間および２１日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。
平均　＋／－ＳＥ
ｎ＝４～５
【００２８】
図６　ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出によって得られた、異なるボスウェリン酸類からなる混合物１５０ｍｇ／ｋｇと溶媒Ｔｗｅｅｎ８０の７日間腹膜投与の、ＳＴＺで処置されなかったマウスの血中グルコース濃度への影響。
正常対照
平均　＋／－ＳＥ
ｎ＝３
【００２９】
図７　１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）７．５ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。
平均　＋／－ＳＥ
ｎ＝４
【００３０】

図８　アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）１５．０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣで処置されたマウスの血中グルコース濃度への影響。
　平均　＋／－ＳＥ
　ｎ＝４
【００３１】
図９　ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からアルコール抽出により得られた、異なるボスウェリン酸の混合物１５０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣで処置されたマウスの血清中の炎症性サイトカインへの影響。
　Ｃ＝未処置対照
　平均　＋／－ＳＥ
　ｎ＝３～５
　Ｃ＝未処置対照
【００３２】
図１０　アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）１５．０ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＣ処置マウスの血清中の炎症性酵素への影響。
　Ｃ＝未処置対照群
　平均　＋／－ＳＥ
　ｎ＝３
【００３３】
図１１　１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＫＢＡ）７．５ｍｇ／ｋｇ、１０日間腹腔内投与の、ＳＴＺ処置マウスの血清中炎症性サイトカインへの影響。
【００３４】
　Ｃ＝未処置対照群
　平均　＋／－ＳＥ
　ｎ＝３～５
【実施例】
【００３５】
　下記実施例は本発明の主題をさらに説明することを意図している。
　実施例１（参考例）
　アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）の、ヒト１型糖尿病およびゲッ歯類（マウス、ラット）のＭＬＤ－ＳＴＺ誘発糖尿病への影響
　マウス脾臓細胞、単球、ヒト血奨板およびＰＭＬを用いたインビトロ試験において、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸の、典型的な炎症マーカーへの影響が試験された。
　これらの実験は、ＨＰＴ　アモン（Ａｍｍｏｎ）、“慢性炎症性病気におけるボスウェリン酸”Ｐｌａｎｔａ　Ｍｅｄｉｃａ　２００６、７２、１１００～１１１６のレビューにより実施された。
　技術文献によれば、下記パラメーターがヒト１型糖尿病の脾臓細胞とＰＢＭＣで増加している：ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、ＮＦ－κＢ。ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病では、リンパ節細胞と腹膜マクロファージで下記炎症パラメーターが増加している。ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－α。その他に膵島中へのマクロファージの流入が観察される。
　技術文献に記載されているとおり、ＡＫＢＡの炎症パラメーターへの影響の結果は下記表１に含まれている。
【００３６】

【表１】

５－リポキシゲナーゼ（ロイコトリエン）	↓
シクロオキシゲナーゼ１（プロスタグランジン）	↓
ＩＬ－１β	↓
ＩＬ－２	↓
ＩＦＮ－γ	↓
ＴＮＦ－α	↓
NF_{κ}　Ｂ	↓
Ｃ３－転化酵素	↓
エラスターゼ	↓

【００３７】
それ故、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸を用いると、関連のある炎症パラメーターの減少が達成されうることが明らかにされた。
【００３８】
実施例２
ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）のオレオゴム樹脂からのボスウェリン酸類の混合物を含有する抽出物のストレプトゾトシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｔｏｃｉｎ）糖尿病への影響
この実施例では、ボスウェリア　セラタ（ＢＥ）からのメタノール抽出物がジー．ビー．シン（Ｇ．Ｂ．Ｓｉｎｇｈ）、ボスウェリン酸類、Ｄｒｕｇ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｔｕｒｅ，１９９３、１８：３０７～３０９に従って研究された。そこで同定されたボスウェリン酸類はβ－ボスウェリン酸、アセチル－β－ボスウェリン酸、１１－ケト－β－ボスウェリン酸、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸である。
“複数回低投与量ストレプトゾトシン”（ＭＤＬ－ＳＴＺ糖尿病）の使用は、ヒトのＩＤＤＭに相当するインスリン炎を伴って起ることが多い、糖尿病を誘発するための一般に認められている動物モデルである。病因マクロファージとＴ－リンパ球浸透ではランゲルハンス島とＢ－セルが破壊される。ＭＬＤ－ＳＴＺ誘発糖尿病は膵島への薬物の抗糖尿および／または抗炎症効果を研究するのと非常によく適している。ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病を誘発するために、マウスは１日４０ｍｇ／ｋｇ　ＳＴＺを５日間腹腔投与（ｉ．ｐ．）される。この期間にはＢ－セル破壊はない。ＳＴＺの最初の投与後１０～１５日後になって初めて、ランゲルハンス島の炎症の徴候が、Ｔ－リンパ球が浸透し且つＢ－セルが破壊されているときに、見られる。約１６日後、炎症の徴候が再度消えた。大部分のＢ－セルは死滅した。その結果、インスリン分泌は減少するかあるいはもはや存在しない（マクエボイら（ＭｃＥｖｏｙ　ｅｔ　ａｌ．）１９８４“マウスにおける複数回低投与量ストレプトゾトシン誘発糖尿病、インスリン生産性ベータセルラインに対する、細胞毒性細胞免疫応答の刺激に対する証明”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ，７４：７１５～２２参照）。糖尿病の実験的誘発のこの動物モデルは、本質的に若い人の１型糖尿病の病因に該当する。
【００３９】
ランゲルハンス島の損傷および／または炎症へのボスウェリン酸を含有する抽出物の効果を調べるため、一群のマウスがストレプトゾトシンのみを投与され、他の群のマウスはストレプトゾトシンに加えてボスウェリン酸抽出物（全てのボスウェリン酸の全濃度が６２％のボスウェリン酸類の混合物）を投与された。上記抽出物は５．５１％のＫＢＡと４．９６％のＡＫＢＡを含有していた。１日目から１０日目まで、自実験室で飼育された雄性マウス種　Ｃ３Ｍ／ＨｅＮおよびＢＫ　＋／＋が１５０ｍｇ／ｋｇ体重の投与量でｉ．ｐ．投与された。
【００４０】
図１はストレプトゾトシンまたはストレプトゾトシンとボスウェリン酸抽出物とで処置された後１０日目のマウス膵臓の組織学的区画を示している。Ｈ＆Ｅ染色が用いられた。

ＣＤ３－リセプターコンプレックス（炎症マーカーとしてＴ－リンパ球の存在を示す）の免疫組織学的検査ならびに活性化されたカスパーゼ３酵素（自己死滅の存在に対するマーカーとして）の免疫組織学的検査。

左列（Ａ）は、炎症のない膵臓の内分泌域での、正常形態を持つ対照マウスの膵臓の組織学的部位を示している（正常Ｈ＆Ｅ染色、Ｔ－リンパ球なしおよび自己死滅の徴候なし）。

中央列（Ｂ）はストレプトゾトシン処置した後１０日目のマウスの膵臓の組織学的部位を示している。膵臓の内分泌域での炎症（Ｈ＆Ｅ染色およびＴ－リンパ球のＣＤ３リセプターコンプレックスの検出）が示されている。さらに、自己死滅が観察される（カスパーゼ３活性化）。

右列（Ｃ）は、ストレプトゾトシンとボスウェリン酸で処置されたマウスの膵臓の組織学的部位を示している。ここでは、Ｈ＆Ｅ染色でも、Ｔ－リンパ球の免疫組織学的検査においても炎症の徴候は見られない。さらに、セルの自己死滅も検出されなかった（活性化カスパーゼ３はない）。

【００４１】

図２には、ストレプトゾトシンとボスウェリア抽出物（Ｂ）またはストレプトゾトシンのみ（Ａ）で処置後３５日目のマウス膵臓の組織学的部位を示している。これに関して、注目に値することは、同じ倍率でランゲルハンス島の大きさが異なることである。ストレプトゾトシンで処置されただけの動物はストレプトゾトシンとボスウェリア抽出物で処置された動物に比べて内分泌域が収縮している（Ｈ＆Ｅ染色、倍率４０倍）。これは、損傷／炎症に関してストレプトゾトシン単独（図１参照）ではランゲルハンス島が収縮し、これはＢ－セルの大量の死の結果として起っていることを示している。これは、さらにボスウェリン酸類の混合物が投与されたときには起らなかった。図１と２に示された結果は、明らかに、ボスウェリン酸類の混合物を含有するボスウェリア　セラタの樹脂からの抽出物は炎症、Ｂ－セルの死滅ならびにランゲルハンス島のセルの収縮を妨げたことを示している。これは、Ｂ－セルの死滅により、インスリン産生／分泌がＳＴＺで処置されただけの動物で可成り制限されるが、他方同時にボスウェリア抽出物で処置された動物に関してはそうではない、ことを示唆している。血中グルコース濃度の試験はこれに対して有無を云わせぬ証拠を提供している。

【００４２】

図３と４には、ストレプトゾトシン、またはストレプトゾトシンとＡＫＢＡ（１５ｍｇ／ｋｇ、図２）またはＫＢＡ（７．５ｍｇ／ｋｇ、図３）でそれぞれ処置した後１０日目のマウス膵臓の組織学的部位を示している。染色と免疫組織化学的検査が図１に従って実施された。

【００４３】

図１におけるように、左列（Ａ）は炎症のない膵臓の内分泌域での、正常形態を持つ対照動物の組織学的部位を示している（正常Ｈ＆Ｅ染色、Ｔ－リンパ球なしおよび自己死滅の徴候なし）。

中央列（Ｂ）はストレプトゾトシンで処置後１０日目の組織学的膵臓部位を示している。ここでは、炎症、Ｔ－リンパ球および自己死滅は同様に観察されていない（図１参照）。

右列（Ｃ）はストレプトゾトシンとＡＫＢＡ、またはストレプトゾトシンとＫＢＡで処置されたマウスの組織学的膵臓部位を示している。ＳＴＺとＫＢＡで同時に処置された場合には、炎症の徴候も自己死滅の徴候も観察されなかった。

これらの免疫組織化学的結果は、ボスウェリア抽出物の他に、その２種のボスウェリン酸（ＡＫＢＡとＫＢＡ）とが、同様にランゲルハンス島のＳＴＺ誘発損傷と炎症およびセルの自己死滅を共に妨げることを示している。

【００４４】

図５はＢＥ処置の期間に関してＭＬＤ－ＳＴＺマウスの血中グルコースレベルへのボスウェリア抽出物（ＢＥ）の効果を示している。

ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病を誘発するため、動物は５日間に亘ってＳＴＺを１日４０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｐ．注射された。Ａ群では、動物は、さらに、５日間、Ｂ群では１０日間、Ｃ群では２１日間ＢＥ、１５０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｐ．で処置された。

ＳＴＺ－処置動物の全３群で、５日後血中グルコース濃度の増加は観察されなかった。１０日後に増加が観察され、増加は続いた。

５日間だけ続くＢＥでの処置は（Ａ）血中グルコース濃度のＳＴＺで誘発された増加を極僅かに減少させた。しかしながら、１０日間に亘るＢＥ処置では、血中グルコース濃度の増加は顕著に弱くなった。血中グルコース濃度はほぼ正常値であった（Ｂ群）。

Ｂ群は血中グルコースはＢＥ処置が中止された後でさえさらに有意に増加しなかったことを示している。同様の結果がＣ群によって示されている。

これらの測定は、Ｂ－セルの損傷と炎症の他に、ＢＥは同様に、インスリン産生性Ｂ－セルが主として機能的であり得る効果を伴って血中グルコース濃度の増加を妨げていた、ことを示している。この点に関し、ＢＥでの処置が中止された後血中グルコースそれ以上さらに増加しなかった、ということは特に興味深い。これはＢＥがその病気の他の開始を妨げたことを示している。

抽出物または溶媒Ｔｗｅｅｎ８０自体は血中グルコース濃度に直接影響を与えないことは無視されなければならない。

【００４５】

図６は、抽出物に対する溶解剤、Ｔｗｅｅｎ８０（ＣＡＳ　Ｎｏ．９００５－６５－６）ならびにこの溶解剤に溶解された抽出物の、ＳＴＺで処置されなかった普通のマウスの血中グルコースへの影響を示している。動物は（Ａ）０．１ｍｇ／ｌ　Ｔｗｅｅｎ８０（１％）または（Ｂ）１５０ｍｇ／ｋｇ　ＢＥを７日間ｉ．ｐ．注射された。両ケースにおいて、血中グルコース濃度の変化は見られなかった。これは溶媒単独または溶媒に溶解されたＢＥはいずれもマウスの血中グルコース濃度に直接影響しないことを示している。

ビュヘレら（Ｂｕｃｈｅｌｅ　ｅｔ　ａｌ．）２００３（“乳香ガム樹脂からの５員環トリテルペン酸類と関連する植物医薬品の高性能液体クロマトグラフィーによる分析、ルペオリン酸の同定、新規な５員環トリテルペン”、Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ，Ｂ、７９１：２１～３０）によれば、ボスウェリア　セラタの樹脂からのアルコール抽出物はアセチル化または非アセチル化アルファおよびベータ　ボスウェリン酸類を含む全体で約６２％のボスウェリン酸を含むことが示された。今までに試験されたボスウェリン酸類のうち特に興味があるのは、アセチル－１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＡＫＢＡ）と１１－ケト－β－ボスウェリン酸（ＫＢＡ）である。それ故、別々に用いられたこれら２種のボスウェリン酸がＭＬＤ－ＳＴＺ処置マウスで血中グルコース濃度の増加を妨げることができるかどうかが研究された。この研究で用いられた抽出物は４．９６％ＡＫＢＡと５．５１％ＫＢＡを含有していた。

【００４６】

ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病マウスの血中グルコース濃度に対する、単一物質としての１５ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡの影響は図７に示されている。動物は上記したようにＳＴＺで５日間処置された。Ｔｗｅｅｎ８０で溶液のＡＫＢＡは１０日間毎日ｉ．ｐ．注射された。図５に示されているとおり、１５ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡの投与により、血中グルコース濃度のＳＴＺ誘発増加の顕著な減少が観察された。

ＡＫＢＡ投与が１０日後中止された後血中グルコース濃度の顕著なさらなる増加は観測されなかった。

【００４７】

図８はＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病マウスの血中グルコース濃度への７．５ｍｇ／ｋｇ　ＫＢＡの影響を示している。ＡＫＢＡのように、ＫＢＡは血中グルコース濃度のＳＴＺ誘発増加を減少させた。

このように、図７と８は、ボスウェリン酸ＡＫＢＡとＫＢＡは血中グルコースの増加を妨げることに寄与していることを示している。さらに、ボスウェリア混合物中に含まれるボスウェリン酸は、この効果に寄与してこの群の物質の抗糖尿効果が示されている。

【００４８】

実施例３

ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿マウスにおける炎症性サイトカインへのＢＥ／ＫＢＡの効果

サイトカインは、白血球から放出され、慢性炎症で重要な役割を演ずる。これらのサイトカインのうち、いわゆる炎症性サイトカイン類、例えば腫瘍壊死ファクターα（ＴＮＦ－α）、インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）ならびにインターロイキンＩＬ－１Ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２およびＩＬ－６は、炎症の誘発、発熱の開始、導管の透過性、白血球の増殖と活性化ならびに組織の局所崩壊等の原因となる。インスリン炎は、単球、マイクロファージおよびＴ－リンパ球の如き白血球ならびに血中におけるサイトカインの増加と関係がある。

雄性マウスが５日間４０ｍｇ／ｋｇ、ＳＴＺをｉ．ｐ．注射された（ＳＴＺ群、Ａ群）。第２群は、ＳＴＺに加えて、１０日間１５０ｍｇ／ｋｇ　ＢＥでｉ．ｐ．処置された（ＳＴＺ＋ＢＥ群、Ｂ群）。さらなる群（Ｃ群）は未処置のままであった。１０日後血液サンプルが採取された。

さらなる試験では、１５．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡまたは７．５ｍｇ／ｋｇ　ＫＢＡそれぞれが１５０ｍｇ／ｋｇ　ＢＥに加えて投与された。

ＭＬＤ－ＳＴＺ動物（５日間で４０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｐ．）にそれぞれ１５．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＫＢＡまたは７．５ｍｇ／ｋｇ　ＫＢＡのボスウェリア抽出物１５０ｍｇ／ｋｇを毎日ｉ．ｐ．注射した後１０日して、サイトカインの存在が、製造者により提供された使用説明書に従って市販品として入手可能な多被検質分析ＴＭキット（マウス－炎症サイトカイン、ＳＡバイオサイエンスコーポレーション、ＵＳＡ）を用いて測定された。サイトカインＩＬ－１Ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６およびＴＮＦ－αが確かめられた。試験結果が図７と８に示されている。

炎症では先ず炎症性サイトカインが増加し、次いで組織内への炎症セルの侵入が起ることがよく知られている。

【００４９】

図９、１０および１１に示された試験値は、ＭＬＤ－ＳＴＺ糖尿病の誘発後１０日間で試験された全てのサイトカインが血清中に顕著に増加したことを示している。ＢＥ、ＡＫＢＡまたはＫＢＡの付加的ｉ．ｐ．投与は、ＴＮＦ－α、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１Ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２およびＩＬ－６のＳＴＺ誘導増加を減少させあるいは妨げた。試験された動物の血清中の相当する濃度は対照群のそれらともはや大きく異なることはなかった。

上記した試験値に沿って、ランゲルハンス島中への白血球侵入の妨止、自己死滅の防止および高血糖の防止と低減は、炎症性サイトカインのＳＴＺ誘発増加への、それぞれＢＥ、ＡＫＢＡまたはＫＢＡの防止効果によることを人々は推察することができる。従って、ここで試験したボスウェリン酸の効果によって、ならびにそれを含有する抽出物によってランゲルハンス島のＢ－セルの損傷は低減されあるいは防止される。

【００５０】

まとめると、これらのデータは下記結論を導く。

－ＳＴＺは形態学的構造とランゲルハンス島の機能の損傷の原因となりそしてＢ－セルの死滅を来す。これは、インスリン欠乏、例えばランゲルハンス島での炎症プロセスと関連する、ランゲルハンス島の損傷に基づく糖尿病の結果として血中グルコースの増加を来す。

－これらのプロセスは、ボスウェリア抽出物（ＢＥ）中のボスウェリア酸類の混合物の投与によってあるいは個々のボスウェリア酸の投与によって妨げることができる。

－ボスウェリン酸類の混合物の効果は、１種またはそれ以上のボスウェリン酸の効果によるものである。これは、上記した混合物中に含有される２種のボスウェリン酸すなわちＡＫＢＡとＫＢＡが、糖尿病誘発性剤ＳＴＺに応答して血中グルコース濃度を増加させることを、それぞれ妨げあるいは低減させることができる。

【図１】

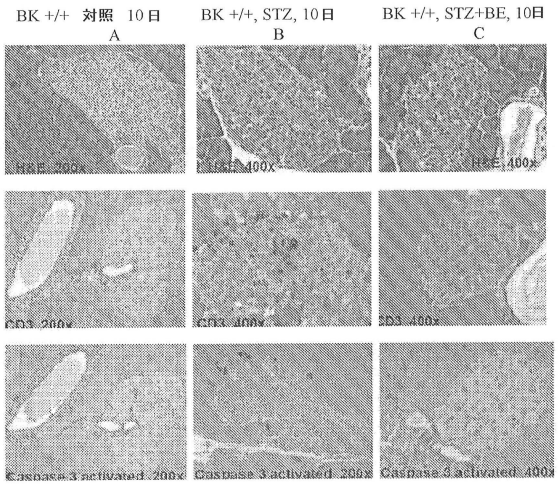

図１

【図２】

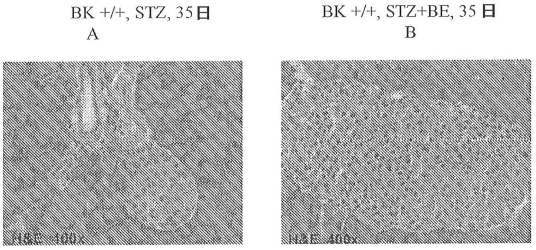

図２

【図３】

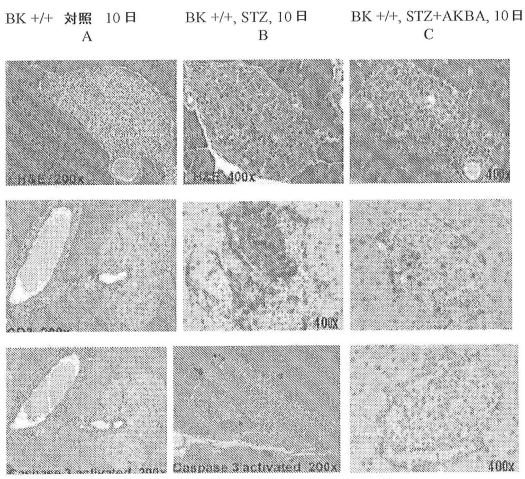

図３

【図４】

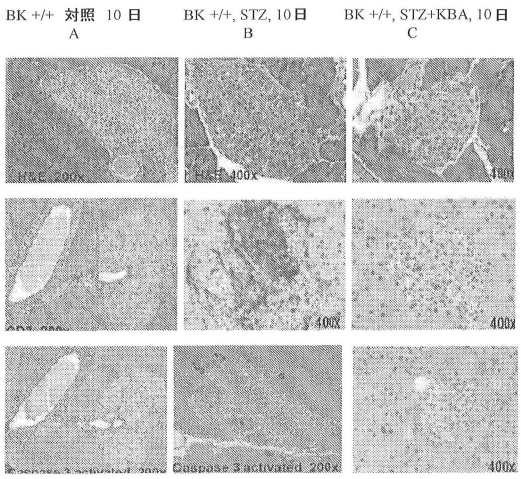

図４

【図５】

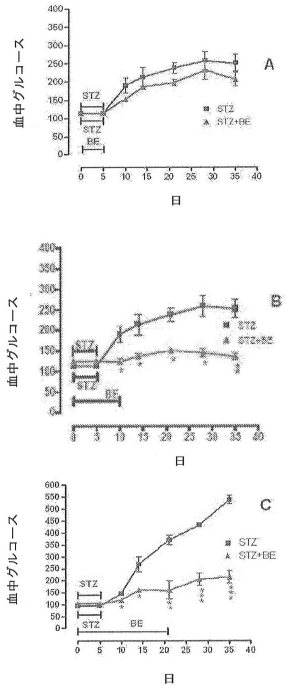

図５

【図６】

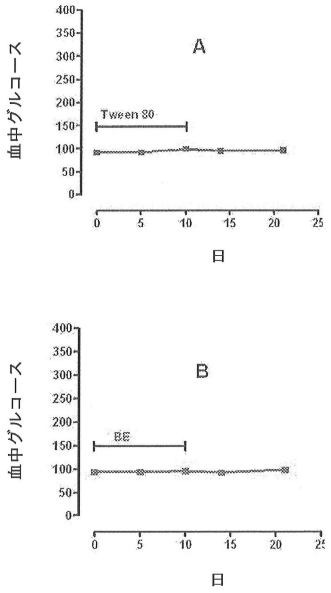

図６

【図７】

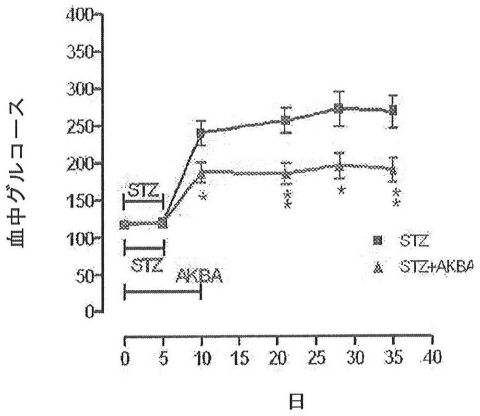

図７

【図８】

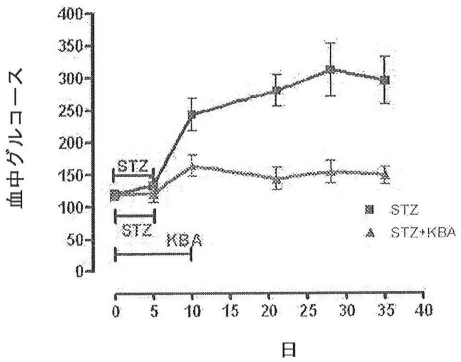

図８

【図９】

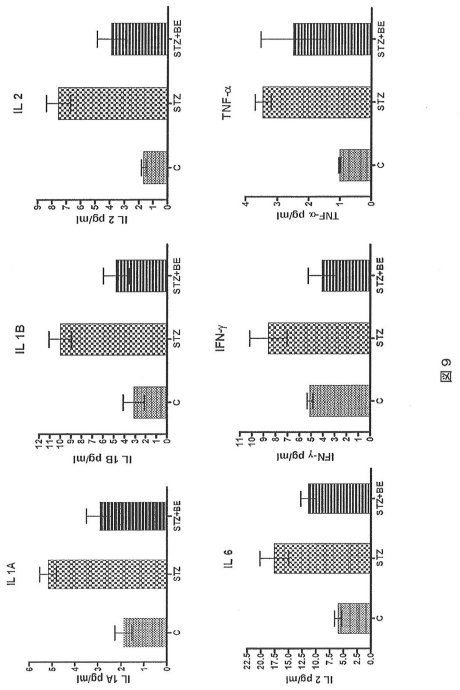

図９

【図１０】

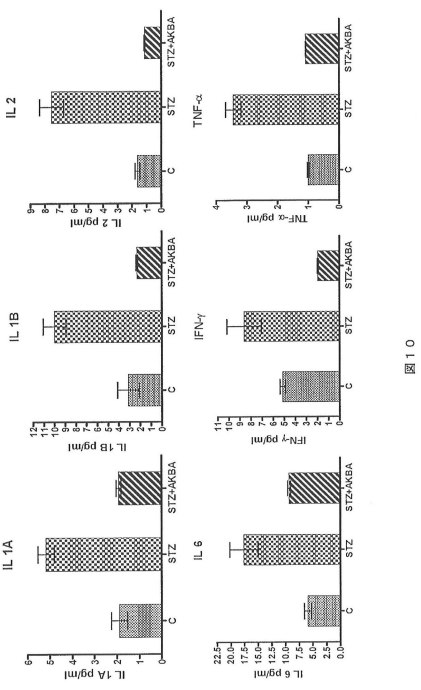

図１０

【図１１】

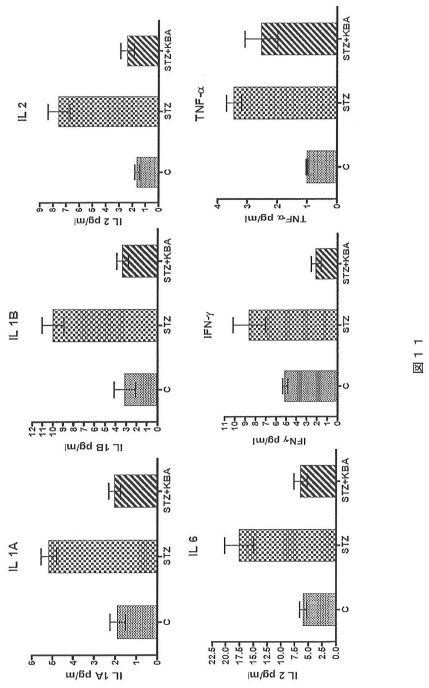

図１１

フロントページの続き

(56)参考文献 特表２００９－５０６０４４（ＪＰ，Ａ）
特開２００７－３２６８３９（ＪＰ，Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(2010), 1507-1515

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｐ　１／１８
Ａ６１Ｐ　２９／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）