

(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2010-95492

(P2010-95492A)

(43) 公開日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/02 (2006.01)	A 6 1 K 35/80	Z 4 C 0 8 8
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2008-269530 (P2008-269530)	(71) 出願人	399127603
(22) 出願日	平成20年10月20日 (2008.10.20)		株式会社日健総本社
特許法第30条第1項適用申請有り 2008年4月25日発行の刊行物「糖尿病」、該刊行物は「第51回日本糖尿病学会年次学術集会」会期2008年5月22日～24日で東京国際フォーラムにおいて文書をもって発表		(71) 出願人	岐阜県羽島市福寿町浅平1丁目32番地 504137912
			国立大学法人 東京大学
			東京都文京区本郷七丁目3番1号
		(74) 代理人	100063174
			弁理士 佐々木 功
		(74) 代理人	100087099
			弁理士 川村 恭子
		(74) 代理人	100124338
			弁理士 久保 健
		(72) 発明者	門脇 孝
			東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 脂質異常治療薬の副作用防止物質

(57) 【要約】

【課題】 従来のメタボリックシンドロームや脂質異常の治療薬であるフィブレート系薬剤における副作用を抑制し治療効果を向上させること。

【解決手段】 本発明に係る脂質異常治療薬の副作用防止物質は、脂質異常治療薬のフィブレート系薬剤と併用投与して、該フィブレート系薬剤による副作用を防止するデュナリエラ属の微細藻から抽出した抽出物からなるものであり、フィブレート系薬剤のPPAR- α アゴニストによって起こる肝肥大を抑制し、脂肪燃焼促進、脂肪合成抑制、細胞増殖抑制の作用があり、それによる肝機能障害を予防する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂質異常治療薬のフィブレート系薬剤と併用投与して、該フィブレート系薬剤による副作用を防止するデュナリエラ属の微細藻から抽出した抽出物からなる脂質異常治療薬の副作用防止物質。

【請求項 2】

前記抽出物を、カプセル状、錠剤状、顆粒状または粉末状にしたことを特徴とする請求項 1 に記載の脂質異常治療薬の副作用防止物質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、メタボリックシンドロームや脂質異常を治療する薬剤と併用して服用し、治療薬の副作用を予防するための微細藻を主材とする副作用防止物質に関するものである。

【背景技術】

【0002】

この種の治療薬として、例えば、フェノフィブレート「fenofibrate」（登録商標名）などのフィブレート系薬剤が知られており、脂質異常の一因ともされる中性脂肪や悪玉コレステロールを下げるための薬剤であって、作用として PPAR- α （ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体） α アゴニスト（受容体の活性化剤）を持っている。

【0003】

20

この PPAR- α アゴニストであるフィブレート系薬剤（fenofibrate）は、さまざまなタンパク質の発現を調節する事により脂質代謝を改善させ、血清トリグリセライド・LDL コレステロールを低下させ、HDL コレステロールを上昇させる非常に効果的な脂質改善薬であり、臨床においても広く使用されている。

【0004】

ところで、微細藻（デュナリエラ）を使用した脂肪細胞縮小化剤及び飲食品が公知になっている。この公知の脂肪細胞縮小化剤は、緑藻綱オオヒゲマワリ目のデュナリエラ属に属する微細藻のうち黄橙色の藻体または該藻体から得られる抽出物を含有するものであって、副作用が少なく安全な天然物であり、内臓脂肪等の脂肪細胞を縮小化させると共に、脂肪組織量を減少させるというものである（特許文献 1）。

30

【0005】

【特許文献 1】特開 2007-210917 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、PPAR- α アゴニストであるフィブレート系薬剤（fenofibrate）は、AST・ALT・ γ -GPT などの肝機能異常が 20% あり、黄疸や肝障害、肝障害が悪化するなどの副作用が報告されている。また、臨床試験成績の報告によると 8 週間使用患者の 40% 以上に肝機能検査数値の異常が認められることも報告されている。

【0007】

40

さらに、げっ歯類において肝臓を肥大化させるという報告があり、肝癌誘発の可能性も考えられる。肝肥大のメカニズムは解明されていないため、種差があるとはいえ、ヒトにおいても肝障害の患者には禁忌とされ、将来的な副作用が無いとはいえないという懸念がある。

【0008】

前記特許文献 1 に記載の脂肪細胞縮小化剤は、それ自体は副作用が少なく安全であると認められるが、あくまでも医薬品として使用するものであり、脂肪細胞をアポトーシスによる消失に誘導することができ、脂肪細胞数を減少させるというものであり、他の医薬品における副作用を抑制できることには言及されていないのである。

【0009】

50

従って、メタボリックシンドロームや脂質異常の治療に効果的な脂質改善薬であるフィブレート系薬剤（fenofibrate）について、種々の副作用を解消させることに解決課題を有している。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記した課題を解決する具体的手段として本発明は、脂質異常治療薬のフィブレート系薬剤と併用投与して、該フィブレート系薬剤による副作用を防止するデュナリエラ属の微細藻から抽出した抽出物からなる脂質異常治療薬の副作用防止物質を提供するものである。

【0011】

前記副作用防止物質において、前記抽出物を、カプセル状、錠剤状、顆粒状または粉末状にしたこと；を付加的な要件としてそれぞれ含むものである。

【発明の効果】

【0012】

本発明に係る脂質異常治療薬の副作用防止物質は、フィブレート系薬剤のPPAR- α アゴニストによって起こる肝肥大に対してデュナリエラ属の微細藻から抽出した抽出物を併用させると肝肥大を抑制する結果が得られ、その背景には、脂肪燃焼促進、脂肪合成抑制、細胞増殖抑制の作用があり、肝肥大を抑制するとともに、それによる肝機能障害を予防するという優れた効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明によれば、デュナリエラ属の微細藻から抽出した抽出物を単独で使用するよりもフィブレート系薬剤で脂質異常の治療を効果的に行い、その治療の中で生ずる副作用をデュナリエラ抽出物で抑制するようにしたのである。

【0014】

本発明では、デュナリエラ属の微細藻（*Dunaliella salina*又は*Dunaliella bardawil*）から抽出した抽出物を用いるものであり、その抽出手段の1例としては、微細藻の乾燥粉末をエタノールにより洗浄した後に、ヘキサンを添加して攪拌し、濾過して濾液を濃縮する第1工程と、得られた半固体状濃縮物にさらにヘキサンを添加して攪拌し、濾過して濾液を濃縮する第2工程と、得られた油状濃縮物をヘキサンに溶解させ、静置して固体を析出させ、該析出物を濾取し、エタノールにて洗浄し、乾燥させる第3工程によって粉末の抽出物を得ることができる。

【0015】

このようにして得られたデュナリエラ抽出物は、粉末状のままで、または、所要のカプセルに詰めてカプセル状にしたり、錠剤形状に形成したり、顆粒状に形成したりして服用に適した形状に形成する。

【0016】

本発明のデュナリエラ抽出物について、実際にマウス（KKA^y）を使って実験した結果を下記に示す。

【0017】

〔実験〕

KKA^yマウスを高脂肪食負荷で飼育し、そのマウスをV群（コントロール群）と、F群（フィブレート系薬剤単独投与群）と、D群（デュナリエラ抽出物単独投与群）と、FD群（フィブレート系薬剤とデュナリエラ抽出物併用群）に分け、フィブレート系薬剤は0.1%に、デュナリエラ抽出物は0.4%になるように飼料に配合して投与した。投与8週間後に解剖して肝臓重量、ACO、UCP2、LPL、SCD1を測定した。測定結果は、図1～図5に示したとおりである。なお、全肝重量あたりのTG含量と、細胞周期についても計測した。その結果は図6と図7に示したとおりであった。

【0018】

〔評価〕

- 1) . 図1から明らかなように、肝臓重量が、F群と比較してFD群で約30%肝肥大を抑制した。
- 2) . 図2から明らかなように、脂肪燃焼に関わるACOの発現は、V群に比べてF群とFD群で高く、脂肪燃焼が促進されたことを示している。
- 3) . 図3から明らかなように、エネルギー消費に関わる遺伝子UCP2の発現が、V群に比べてF群とFD群で上昇し、脂肪燃焼したことを示している。
- 4) . 図4から明らかなように、中性脂肪の分解に関わるLPLの発現は、V群に比べてF群とFD群で上昇し、中性脂肪を分解したことを示している。
- 5) . 図5から明らかなように、脂肪合成に関わるSCD1は、F群に比べてFD群で約61.5%抑制され、脂肪の合成が抑制されたことを示している。また、V群に比べてD群でも脂肪の合成を抑制していることより、脂肪蓄積による肝肥大の抑制があると推定される。
- 6) . 図6から明らかなように、肝臓重量当たりのトリグリセライド(TG)は、F群に比べてFD群で50%低い値を示し、FD群とV群とは差がないことからトリグリセライド増加を抑制したと推定される。
- 7) . 図7から明らかなように、細胞周期に関わる遺伝子(Cyclin D1)は、F群で異常に高く、肝肥大を生起させることが示されているが、FD群では完全に抑制していることを示している。

10

【0019】

以上の結果により、デュナリエラ抽出物をフィブレート系薬剤と併用投与する事により、副作用であるげっ歯類の肝肥大を抑制することを発見したのであり、フィブレート系薬剤のPPAR- α アゴニストによって起こる肝肥大を抑制する結果が判明したのである。その背景には、脂肪酸燃焼促進、中性脂肪合成抑制、細胞増殖抑制の作用があり、肝肥大を抑制するとともに、それによる肝機能障害を予防することができるのである。

20

このことは脂質異常治療薬として使用されているフィブレート系薬剤(fenofibrate)などのPPAR- α アゴニストによる副作用を抑制すると考えられる。

【産業上の利用可能性】

【0020】

このように本発明のデュナリエラ抽出物は、メタボリックシンドロームや脂質異常の治療薬として使用されているフィブレート系薬剤と併用して服用させることにより、フィブレート系薬剤(fenofibrate)などのPPAR- α アゴニストによる副作用、即ち、肝臓が肥大して肝機能が低下するのを抑制するのであり、両者の併用による相乗効果によってメタボリックシンドロームや脂質異常の治療の効果が著しく向上するであり、薬品との併用物質として広く利用される可能性が大である。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明のデュナリエラ抽出物からなる副作用防止物質について、KKAYマウスを用いてその効果を実験した結果の肝臓重量を示すグラフである。

【図2】同実験した結果の脂肪燃焼に関わるACOの測定結果を示すグラフである。

【図3】同実験した結果のエネルギー消費に関わるUCP2の測定結果を示すグラフである。

40

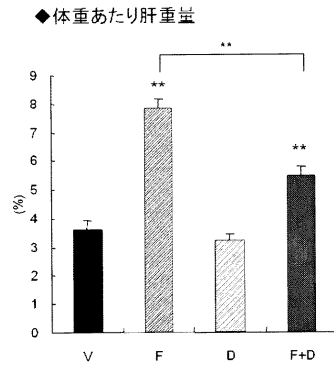
【図4】同実験した結果の中性脂肪の分解に関わるLPLの測定結果を示すグラフである。

【図5】同実験した結果の脂肪合成に関わるSCD1の測定結果を示すグラフである。

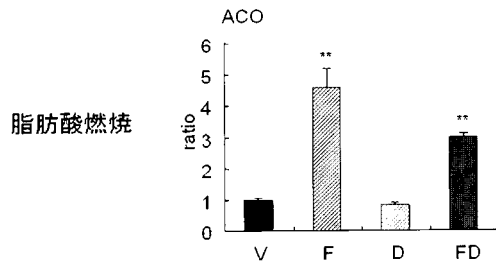
【図6】同実験した結果の全肝重量あたりのTG含量の測定結果を示すグラフである。

【図7】同実験した結果の細胞周期に関わる遺伝子の発現を示すグラフである。

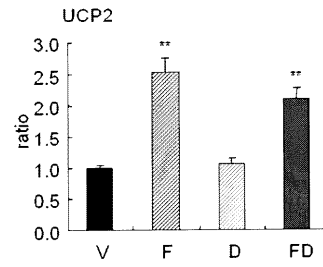
【図 1】



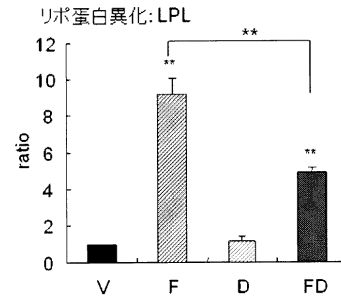
【図 2】



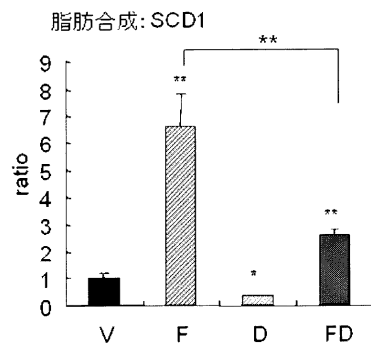
【図 3】



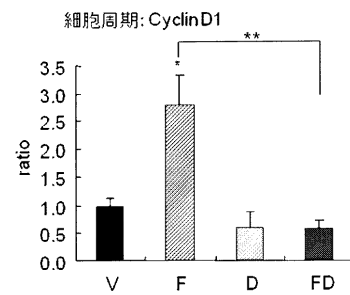
【図 4】



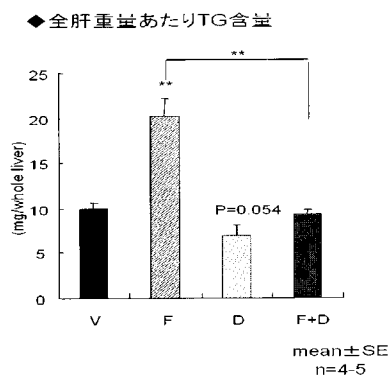
【図 5】



【図 7】



【図 6】



フロントページの続き

- (72)発明者 山内 敏正
東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
- (72)発明者 森 伸夫
岐阜県羽島市福寿町浅平1丁目3番地 株式会社日健総本社内
- (72)発明者 末野 修
岐阜県羽島市福寿町浅平1丁目3番地 株式会社日健総本社内
- (72)発明者 河本 幸子
岐阜県羽島市福寿町浅平1丁目3番地 株式会社日健総本社内
- Fターム(参考) 4C088 AA15 AC15 BA08 MA02 NA06 ZA75
4C206 AA01 AA02 DB25 DB43 MA02 MA04 NA06 ZA75 ZC33