

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2018年11月15日(15.11.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/207910 A1

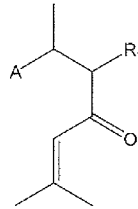
- (51) 国際特許分類:  
*A61K 31/12* (2006.01)    *C07C 49/248* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)    *A23L 33/105* (2016.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                    PCT/JP2018/018293
- (22) 国際出願日:                    2018年5月11日(11.05.2018)
- (25) 国際出願の言語:                    日本語
- (26) 国際公開の言語:                    日本語
- (30) 優先権データ:  
 特願 2017-095713    2017年5月12日(12.05.2017) JP
- (71) 出願人: ハウスウェルネスフーズ株式会社 (HOUSE WELLNESS FOODS CORPORATION) [JP/JP]; 〒6440011 兵庫県伊丹市鑄物師三丁目20番地 Hyogo (JP). ハウ

ス食品グループ本社株式会社(HOUSE FOODS GROUP INC.) [JP/JP]; 〒5778520 大阪府東大阪市御厨栄町1丁目5番7号 Osaka (JP).

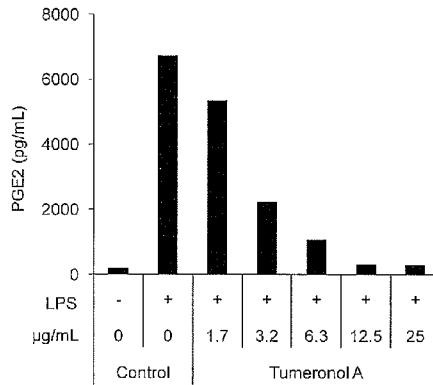
- (72) 発明者: 川 ▲崎 ▼ 健吾 (KAWASAKI Kengo); 〒6440011 兵庫県伊丹市鑄物師三丁目20番地 ハウスウェルネスフーズ株式会社内 Hyogo (JP). 花房 知夏(HANAFUSA Chinatsu); 〒6440011 兵庫県伊丹市鑄物師三丁目20番地 ハウスウェルネスフーズ株式会社内 Hyogo (JP). 青 ▲柳 ▼ 守紘(AOYAGI Morihito); 〒5778520 大阪府東大阪市御厨栄町1丁目5番7号 ハウス食品グループ本社株式会社内 Osaka (JP). 田岡 幸一(TAOKA Koichi); 〒6440011 兵庫県伊丹市鑄物師三丁目20番地 ハウスウェルネスフーズ株式会社内 Hyogo (JP).

(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY COMPOSITION

(54) 発明の名称: 抗炎症用組成物



(1)



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a composition which has an anti-inflammatory effect. An anti-inflammatory composition according to the present invention contains a compound represented by formula 1 as an active ingredient. In formula 1, R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a hydroxy group; and A represents a phenyl group which is optionally substituted by a hydroxyl group or a methyl group, or a cyclohexenyl group which is substituted by a hydroxyl group and a methylene group.

WO 2018/207910 A1

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所  
(HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都  
港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ  
MOR I タワー3 2階 Tokyo (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, AO, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,  
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,  
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約: 本発明は、抗炎症作用を有する組成物を提供することを目的とする。本発明の抗炎症用組成物は、式1で表される化合物を有効成分として含有する。式1において、R<sub>1</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、Aは水酸基又はメチル基により置換されていてもよいフェニル基、或いは、水酸基及びメチレン基により置換されたシクロヘキセニル基である。

## 明 細 書

**発明の名称**：抗炎症用組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、飲食品又は医薬品として有用な、抗炎症用組成物、プロスタグランジン E 2 産生抑制用組成物及び一酸化窒素産生抑制用組成物に関する。

[0002] 本発明はまたプロスタグランジン E 2 産生抑制活性及び一酸化窒素産生抑制活性を有する新規化合物に関する。

### 背景技術

[0003] プロスタグランジン E 2 (PGE<sub>2</sub>) は、白血球 (マクロファージ)、肥満細胞、内皮細胞および血小板などで産生される。細胞膜リン脂質の構成成分として存在するアラキドン酸が、ホスホリパーゼによって切り出され、シクロオキシゲナーゼ経路を経て、PGE<sub>2</sub> が合成される。炎症の過程において同経路が活性化し、PGE<sub>2</sub> の産生が増加する。

[0004] 特定の細胞から放出された PGE<sub>2</sub> は近傍の標的細胞に作用し、標的細胞における炎症反応を誘導する。PGE<sub>2</sub> は、炎症部位において炎症反応を増幅させるための化学的メディエーターのひとつであり、炎症部位における炎症反応を活性化する。

[0005] 一酸化窒素 (NO) は、炎症の過程において、炎症性サイトカインや細菌エンドトキシンにより誘導された白血球 (マクロファージ) の iNOS 型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) により産生される (非特許文献 1)。過剰に産生された NO は、ペルオキシ亜硝酸に変換された後、DNA の障害や LDL の酸化などの細胞障害作用を示す (非特許文献 2) ので、炎症で生じる過剰な NO を抑制することが重要である。また NO は、NF- $\kappa$ B 経路などの炎症を促進する細胞内シグナル経路を活性化する (非特許文献 3) ことから、NO 産生を抑制することは抗炎症作用を発揮する上でも重要である (特許文献 1)。

[0006] 炎症は感染症、外傷、異物などの刺激因子によって惹起され、刺激因子そ

のものとともに、刺激因子によって壊死した自己の細胞・組織を排除しようとする防御反応である。炎症反応は、感染をはじめとする有害刺激の除去を助ける。一方で炎症は、正常組織を損傷することもできるので、逆に生体に損害をもたらすことがあり、過剰な炎症反応を抑制することが必要である。

[0007] 天然化合物を有効成分として含むPGE<sub>2</sub>産生抑制剤及び抗炎症剤としては、例えば、特許文献2に記載されたものがある。また、特許文献1では、光照射処理及び／又は加熱処理により活性化された、大豆種子又はその抽出物とクロロフィルとの混合物が、NO産生を抑制する活性を有し、抗炎症剤として有用であることが記載されている。

[0008] 一方、ウコン (*Curcuma longa*) には、多数のセスキテルペン化合物が含まれており、ウコン由来のセスキテルペン化合物として、Turmeronol A、Turmeronol B等の多数のピサボラン化合物が知られている（非特許文献4）。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開WO2012/177969

特許文献2：特開2012-056952号公報

### 非特許文献

[0010] 非特許文献1：ロビンスの病理学（第8版）2章 p. 58-59

非特許文献2：J Physiol Pharmacol. 2003; 54 (4) : 469-87.

非特許文献3：Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; 4 (4) : 471-9.

非特許文献4：S. Li et al., Pharmaceutical Crops, 2011, 2, 28-54

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

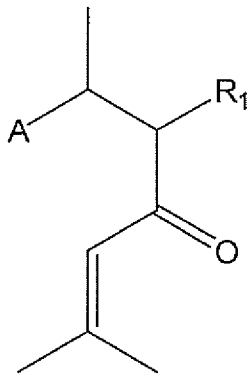
[0011] 本発明は、抗炎症用組成物、PGE<sub>2</sub>産生抑制用組成物又はNO産生抑制用組成物を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 式1

[0013] [化1]



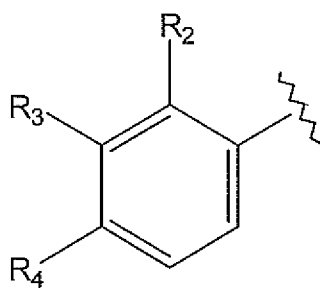
[0014] (式1中、

R<sub>1</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

Aは

式2

[0015] [化2]

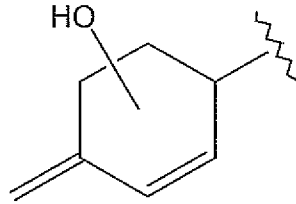


[0016] 又は

式3

[0017]

[化3]



[0018] で表される基であり、

R<sub>2</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>3</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>4</sub>はメチル、水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の少なくとも1つはヒドロキシ基である)

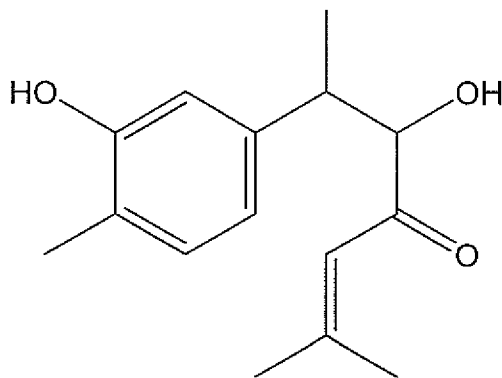
で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、抗炎症用組成物。

(2) 前記式1で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、プロスタグランジンE<sub>2</sub>産生抑制用組成物。

(3) 前記式1で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、一酸化窒素産生抑制用組成物。

(4) 式4

[0019] [化4]



[0020] で表される化合物又はその塩。

(5) 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することを含む、炎症を治療又は予防する方法。

(6) ヒト等の対象における炎症の治療又は予防に使用するための、前記式1で表される化合物又はその塩。

(7) ヒト等の対象における炎症の治療又は予防のための医薬組成物の製造のための、前記式1で表される化合物又はその塩の使用。

(8) 炎症を治療又は予防するための飲食品組成物における、前記式1で表される化合物又はその塩の非医療的使用。

(9) 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することを含む、プロスタグランジンE2の産生を抑制する方法。

(10) ヒト等の対象における、プロスタグランジンE2の産生の抑制に使用するための、前記式1で表される化合物又はその塩。

(11) ヒト等の対象における、プロスタグランジンE2の産生を抑制するための医薬組成物の製造のための、前記式1で表される化合物又はその塩の使用。

(12) プロスタグランジンE2の産生を抑制するための飲食品組成物における、前記式1で表される化合物又はその塩の非医療的使用。

(13) 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することを含む、プロスタグランジンE2の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防する方法。

(14) ヒト等の対象における、プロスタグランジンE2の産生を抑制することで改善又は予防される疾患の治療又は予防に使用するための、前記式1で表される化合物又はその塩。

(15) ヒト等の対象における、プロスタグランジンE2の産生を抑制することで改善又は予防される疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のための、前記式1で表される化合物又はその塩の使用。

(16) プロスタグランジンE2の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防するための飲食品組成物における、前記式1で表される化合物又はその塩の非医療的使用。

(17) 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することを含む、一酸化窒素の産生を抑制する方法。

(18) ヒト等の対象における、一酸化窒素の産生の抑制に使用するための

、前記式1で表される化合物又はその塩。

(19) ヒト等の対象における、一酸化窒素の産生を抑制するための医薬組成物の製造のための、前記式1で表される化合物又はその塩の使用。

(20) 一酸化窒素の産生を抑制するための飲食品組成物における、前記式1で表される化合物又はその塩の非医療的使用。

(21) 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することを含む、一酸化窒素の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防する方法。

(22) ヒト等の対象における、一酸化窒素の産生を抑制することで改善又は予防される疾患の治療又は予防に使用するための、前記式1で表される化合物又はその塩。

(23) ヒト等の対象における、一酸化窒素の産生を抑制することで改善又は予防される疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のための、前記式1で表される化合物又はその塩の使用。

(24) 一酸化窒素の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防するための飲食品組成物における、前記式1で表される化合物又はその塩の非医療的使用。

(25) 前記式4で表される化合物又はその塩と、飲食品として許容される他の成分とを含む、飲食品組成物。前記式4で表される化合物又はその塩の含有量は、前記飲食品組成物をヒトが経口摂取した時に、ヒトの体内において、抗炎症作用、プロスタグランジンE<sub>2</sub>産生抑制作用、及び、一酸化窒素産生抑制作用のうち1以上の作用が生じる有効量であることが好ましく、より好ましくは、前記飲食品組成物の全量に対して0.0001重量%以上、0.001重量%以上、0.01重量%以上、0.1重量%以上又は1重量%以上である。

(26) 前記式4で表される化合物又はその塩と、医薬品として許容される他の成分とを含む、医薬品組成物。前記式4で表される化合物又はその塩の含有量は、前記医薬品組成物をヒト等の対象に投与した時に、前記対象の体

内において、抗炎症作用、プロスタグランジンE2産生抑制作用、及び、一酸化窒素産生抑制作用のうち1以上の作用が生じる有効量であることが好ましく、より好ましくは、前記飲食品組成物の全量に対して0.0001重量%以上、0.001重量%以上、0.01重量%以上、0.1重量%以上又は1重量%以上である。

[0021] 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2017-095713号の開示内容を包含する。

### 発明の効果

[0022] 本発明の組成物は、抗炎症剤、PGE2産生抑制剤、又は、NO産生抑制剤として有用である。

[0023] 本発明の化合物は、抗炎症活性、PGE2産生抑制活性又はNO産生抑制活性を有する。

### 図面の簡単な説明

[0024] [図1]図1は、Turmeronol Aにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE2濃度を示す。

[図2]図2は、2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE2濃度を示す。

[図3]図3は、4-メチレン-5-ヒドロキシビサボラー-2,10-ジエン-9-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE2濃度を示す。

[図4]図4は、成分D-bにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE2濃度を示す。

[図5]図5は、Turmeronol Bにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE2濃度を示す。

[図6]図6は、Turmeronol Aにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を示す。

[図7]図7は、2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン

−4−オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を示す。

[図8]図8は、4−メチレン−5−ヒドロキシビスボラ−2,10−ジエン−9−オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を示す。

[図9]図9は、成分D−bにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を示す。

[図10]図10は、Turmeronol Bにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を示す。

### 発明を実施するための形態

#### [0025] <活性化合物>

本発明の組成物は、抗炎症活性、PGE<sub>2</sub>産生抑制活性及びNO産生抑制活性を有する有効成分として、前記の式1で表される化合物又はその塩を含有する。以下の説明では、式1で表される化合物又はその塩を「活性化合物」と称する場合がある。

[0026] 式1で表される化合物は、式1で示す平面構造を有する化合物であればよく、立体配置は特に限定されず、複数種の立体配置の化合物の混合物であってもよい。なお式2及び式3において、波線で中断された結合は、式1において、Aが結合する炭素への結合を示す。

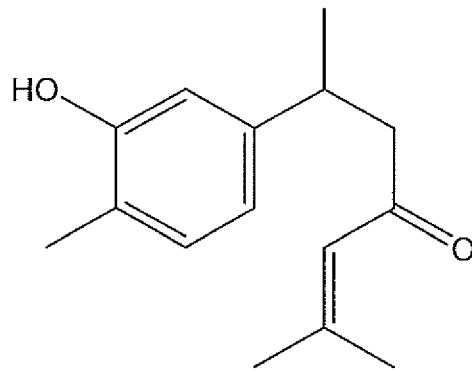
[0027] Aが式2で表される基である場合の式1の化合物の、より好ましい態様について説明する。

[0028] 式2において、好ましくはR<sub>4</sub>がメチル又はヒドロキシ基である。式2において、好ましくは、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち1つのみがヒドロキシ基であり、より好ましくは、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち1つのみがヒドロキシ基であり且つR<sub>4</sub>がメチル又はヒドロキシ基である。

[0029] Aが式2で表される基である場合の式1の化合物は、より好ましくは、以下の平面構造のいずれかを有する化合物である。

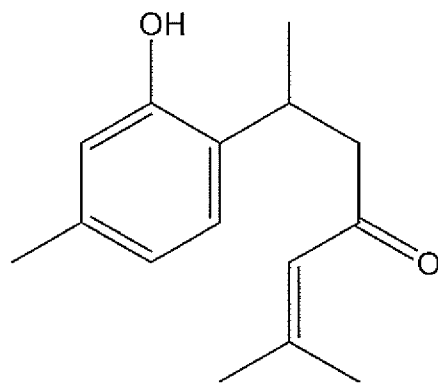
[0030]

[化5]



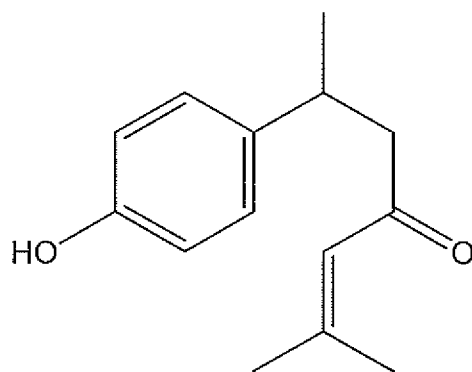
Turmeronol A

[0031] [化6]



Turmeronol B

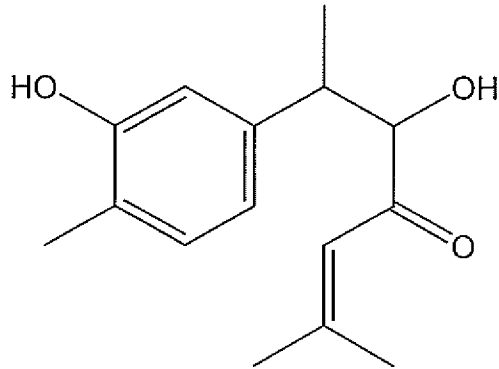
[0032] [化7]



2-Methyl-6-(4-hydroxyphenyl)-2-heptene-4-one

[0033]

[化8]



成分D-b (2-methyl-5-hydroxy-6-(3-hydroxy-4-methylphenyl)-2-hepten-4-one)

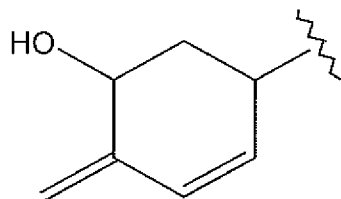
[0034] このうち、成分D-bは、本発明者らがウコン抽出物から分離し同定した新規化合物である。成分D-bは、2-メチル-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-ヘプテン-4-オンと命名することができる。

[0035] なお、ウコン抽出物から分離される天然物において、Turmeronol A、Turmeronol B、及び、2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンは、2-メチル-2-ヘプテン-4-オンの部分構造における6位炭素の立体配置がS体であることが公知である。しかし、式1の化合物の、上記のより好ましい例では、上記の平面構造を有していればよく、立体構造は特に限定されない。

[0036] Aが式3で表される基である場合の式1の化合物の、より好ましい態様について説明する。

[0037] 式3で表される基は、より好ましくは次式3-1

[0038] [化9]

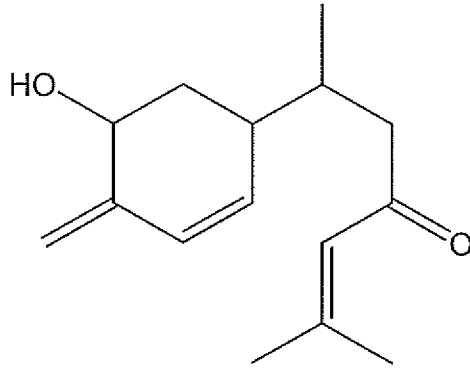


[0039] で表される基である。式3又は式3-1で表される基は、式3又は式3-1で示す平面構造を有する基であればよく、立体配置は特に限定されず、複数

種の立体配置の基を含んでいてもよい。

[0040] Aが式3で表される基である場合の式1の化合物は、より好ましくは、次の平面構造を有する化合物である。

[0041] [化10]



4-Methylene-5-hydroxybisabol-2,10-diene-9-one

[0042] 式1で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であればよく特に限定されないが、例えばナトリウム塩（フェノール性水酸基のナトリウム塩）が挙げられる。

#### <活性化化合物の製造方法>

本発明で用いる活性化化合物は植物に由来するものであってもよいし、人為的に合成されたものであってもよい。例えば光学活性の(+)-Turmeronol Aは、Biosci Biotechnol Biochem. 1993; 57(7): 1137-40に記載の方法により合成することができる。

[0043] 本発明で用いる活性化化合物はより好ましくは植物原料に由来するものであり、より好ましくは、ショウガ科ウコン属植物に由来するものである。ショウガ科ウコン属植物としては、*Curcuma longa*（ウコン）、*Curcuma aromatica*、*Curcuma zedoaria*、*Curcuma phaeocaulis*、*Curcuma kwangsiensis*、*Curcuma wenyujin*、*Curcuma xanthorrhiza*が挙げられ、特に好ましくは、*Curcuma longa*（ウコン）である。ショウガ科ウコン属の植物の根茎等の部位から活性化化合物を

得ることができる。根莖は土中から採取したものを使用してよく、根莖の適当な部位を原型のまま、あるいは適当な寸法又は形状にカットしたもの、あるいは粉碎物の形態にしたものを使用することができる。植物原料は適宜乾燥されたものであってよい。

[0044] 活性化合物は、活性化合物を含む植物原料から抽出することができる。抽出溶媒としては極性有機溶媒（メタノール、エタノール等）、水、非極性有機溶媒（酢酸エチル等）を用いることができる。特に、植物原料から水抽出により得た水抽出物や、該水抽出物を更にメタノール／水混合溶媒により抽出することで得たメタノール／水抽出物や、該メタノール／水抽出物が、活性化合物を含む植物抽出物として好適である。水は95℃以上の熱水を用いることが好ましい。植物抽出物は、必要に応じて抽出溶媒を揮発除去して用いる。活性化合物を含む植物抽出物をそのままの形態で本発明の組成物に配合してもよい。

[0045] また、活性化合物を含む植物抽出物から、活性化合物を高純度化した画分を本発明の組成物に配合してもよい。例えば、活性化合物を含む植物抽出物を酢酸エチル／水の液液分配に供し、酢酸エチル画分に活性化合物を高純度化することができる。また、活性化合物を含む植物抽出物又はその画分を、クロマトグラフィによる精製処理に供して、高純度化した活性化合物を得ることもできる。クロマトグラフィとしては、逆相カラムクロマトグラフィ、順相薄層クロマトグラフィ等を使用することができる。

[0046] 活性化合物を含む植物抽出物又はその画分は、常法により、乾燥、粉末化、顆粒化、溶液化等の加工を施したものであってもよい。

[0047] 活性化合物は好ましくは精製されたものである。

#### <本発明の組成物及びその用途>

本発明の組成物は、前記の活性化合物自体であってもよいし、活性化合物と、少なくとも1種の他の成分とを含む組成物であってもよい。本発明の組成物が、活性化合物と、少なくとも1種の他の成分とを含む場合、活性化合物と、少なくとも1種の他の成分とを混合した組成物であってもよいし、活

性化合物と、少なくとも1種の他の成分とを適当な手段で製剤化した組成物であってもよい、活性化合物と、少なくとも1種の他の成分との製剤化した組成物を、更に他の成分と混合した組成物であってもよい。ここで、活性化合物は、前記の、活性化合物を含む、植物抽出物又はその画分の形態であってもよい。本発明における、活性化合物を含む組成物の形状は、特に限定されず、例えば、液体状、流動状、ゲル状、半固形状、又は固形状などの何れの形状であってもよい。

[0048] 前記の、少なくとも1種の他の成分としては、特に限定されないが、好ましくは、飲食品、医薬品等の最終的な形態において許容される成分であり、より好ましくは、経口摂取可能な成分である。

[0049] このような他の成分としては例えば、甘味料、酸味料、ビタミン類、ミネラル類、増粘剤、乳化剤、酸化防止剤、水等が挙げられる。また、必要により、色素、香料、保存料、防腐剤、防かび剤、更なる生理活性物質等を添加してもよい。

[0050] 甘味料としては、ブドウ糖、果糖、ショ糖、乳糖、麦芽糖、パラチノース、トレハロース、キシロース等の単糖や二糖、異性化糖（ブドウ糖果糖液糖、果糖ブドウ糖液糖、砂糖混合異性化糖等）、糖アルコール（エリスリトール、キシリトール、ラクチトール、パラチニット、ソルビトール、還元水飴等）、はちみつ、高甘味度甘味料（スクラロース、アセスルファムカリウム、ソーマチン、ステビア、アスパルテーム等）等が挙げられる。

[0051] 酸味料としては、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、酒石酸、乳酸、リン酸、又はこれらの塩等があり、これらのうちの1種又は2種以上を利用することができる。

[0052] ビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンE、ナイアシン、イノシトール等が挙げられる。

[0053] ミネラル類としては、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄等が挙げられる。

[0054] 増粘剤としては、カラギーナン、ジェランガム、キサンタンガム、アラビ

アガム、タマリンドガム、グアーガム、ローカストビーンガム、カラヤガム、寒天、ゼラチン、ペクチン、大豆多糖類、カルボキシメチルセルロース（CMC）等が挙げられる。

[0055] 乳化剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、レシチン、植物性ステロール、サポニン等が挙げられる。

[0056] 酸化防止剤としては、ビタミンC、トコフェロール（ビタミンE）、酵素処理ルチン、カテキン等が挙げられる。

[0057] 前記他の成分は、それぞれ当業者が飲食品、医薬品等の組成物に通常採用する範囲内の量で適宜配合することができる。

[0058] 活性化化合物と、少なくとも1種の他の成分とを適当な手段で製剤化した組成物の形態は、粉末、顆粒、カプセル剤、錠剤（糖衣錠等のコーティング錠又は多層錠、口中崩壊剤、チュアブル錠等を含む）等の固形組成物の形態であってもよいし、溶液剤等の液体組成物の形態であってもよい。

[0059] 本発明の組成物は、それ自体が飲食品又は医薬品であることが好ましく、飲食品であることがより好ましい。ここで飲食品とは食品添加物や、他の食品素材と組み合わせて飲食品の製造に用いられる飲食品原料の形態も包含する。活性化化合物を有効成分として含む組成物が飲食品である場合、或いは、他の食品素材と組み合わせて飲食品の製造に用いられる飲食品原料である場合において、「飲食品」は、好ましくは機能性表示食品、特定保健用食品、栄養補給のためのサプリメント等の形態である。

[0060] 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することで、前記対象において炎症を治療又は予防することができる。ここで、前記式1で表される化合物又はその塩は、炎症を治療又は予防するための有効量で投与される。投与経路としては経口又は経鼻投与が好ましく、経口投与が特に好ましい。このため、前記式1で表される化合物又はその塩を含む本発明の組成物は、抗炎症用組成物として有用である。抗炎症用組成物は医薬品組成物であってもよいし、飲食品組成物等の非医療用途の組成物であってもよ

い。

[0061] 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することで、前記対象において、プロスタグランジンE2の産生を抑制することができる。ここで、前記式1で表される化合物又はその塩は、プロスタグランジンE2の産生を抑制するための有効量で投与される。投与経路としては経口又は経鼻投与が好ましく、経口投与が特に好ましい。前記式1で表される化合物又はその塩の投与を受けた対象では、白血球（マクロファージ）、肥満細胞、内皮細胞、血小板等の細胞におけるプロスタグランジンE2の産生が抑制される。このため、前記式1で表される化合物又はその塩を含む本発明の組成物は、プロスタグランジンE2産生抑制用組成物として有用である。プロスタグランジンE2産生抑制用組成物は医薬品組成物であってもよいし、飲食品組成物等の非医療用途の組成物であってもよい。

[0062] 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することで、前記対象において、プロスタグランジンE2の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防することができる。ここで、前記式1で表される化合物又はその塩は、前記疾患を治療又は予防するための有効量で投与される。投与経路としては経口又は経鼻投与が好ましく、経口投与が特に好ましい。前記式1で表される化合物又はその塩の投与を受けた対象では、白血球（マクロファージ）、肥満細胞、内皮細胞、血小板等の細胞におけるプロスタグランジンE2の産生が抑制され、それによって、前記疾患を治療又は予防することができる。

[0063] 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することで、前記対象において、一酸化窒素の産生を抑制することができる。ここで、前記式1で表される化合物又はその塩は、一酸化窒素の産生を抑制するための有効量で投与される。投与経路としては経口又は経鼻投与が好ましく、経口投与が特に好ましい。前記式1で表される化合物又はその塩の投与を受けた対象では、白血球（マクロファージ）等の細胞における一酸化窒素の産生が抑制される。このため、前記式1で表される化合物又はその塩を含む本発

明の組成物は、一酸化窒素産生抑制用組成物として有用である。一酸化窒素産生抑制用組成物は医薬品組成物であってもよいし、飲食品組成物等の非医療用途の組成物であってもよい。

[0064] 前記式1で表される化合物又はその塩を、ヒト等の対象に投与することで、前記対象において、一酸化窒素の産生を抑制することで改善又は予防される疾患を治療又は予防することができる。ここで、前記式1で表される化合物又はその塩は、前記疾患を治療又は予防するための有効量で投与される。投与経路としては経口又は経鼻投与が好ましく、経口投与が特に好ましい。前記式1で表される化合物又はその塩の投与を受けた対象では、白血球（マクロファージ）等の細胞における一酸化窒素の産生が抑制され、それによって、前記疾患を治療又は予防することができる。

## 実施例

### [0065] 1. 調製方法

*Curcuma longa*（ウコン）の根茎から熱水抽出し、熱水抽出物を得た。次に熱水抽出物から90%メタノール（メタノール/水=90/10（v/v））で抽出し、90%メタノール抽出物を得た。次に90%メタノール抽出物を酢酸エチル/水の液液分配に供し、酢酸エチル画分を得た。*Turmeronol A*と4-メチレン-5-ヒドロキシビサボラ-2,10-ジエン-9-オンは、前記酢酸エチル画分から逆相カラムクロマトグラフィで精製した後、ジメチルスルホキシドに溶解して試験に用いた。2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンと成分D-bは、前記酢酸エチル画分から逆相カラムクロマトグラフィと順相薄層クロマトグラフィで精製した後、ジメチルスルホキシドに溶解して試験に用いた。

[0066] *Turmeronol B*は、長良サイエンス株式会社の市販品を購入し、ジメチルスルホキシドに溶解して試験に用いた。

### 2. 各成分の特定

単離された各成分の構造は、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、LCMS等の機

器分析の結果及び公知の情報に基づき特定した。

- [0067] Turmeronol A及びTurmeronol BはAgric. Biol. Chem., 1990; 54 (9) : 2367-71に記載されている。
- [0068] 2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンはChem. Pharm. Bull., 2007; 55 (6) : 940-3に記載されている。
- [0069] 4-メチレン-5-ヒドロキシピサボラ-2, 10-ジエン-9-オンは、J. Asian Nat. Prod. Res., 2009, 11, 569-575に記載されている。
- [0070] 成分D-bは、次の<sup>1</sup>H NMR及び<sup>13</sup>C NMRによる化学シフト値を示した。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>3</sub>) δ ppm: 1.16 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.85 (d, J=1.15 Hz, 3 H), 2.07 (d, J=1.00 Hz, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.95 (m, J=6.87, 5.73 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=5.73 Hz, 1 H), 6.13 - 6.15 (m, 1 H), 6.63 (dd, J=7.45, 1.72 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=1.72 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=7.45 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, メタノール-d<sub>3</sub>) δ ppm: 14.47, 14.50, 19.79, 26.48, 42.86, 47.14, 47.32, 47.49, 47.66, 47.83, 48.00, 48.16, 81.26, 113.89, 118.65, 120.52, 122.27, 130.14, 142.13, 154.95, 157.59, 201.74.

更に、成分D-bについて、高分解能LCMSにより高分解能マススペクトル(HRMS)を取得し、次の精密質量値を得た。

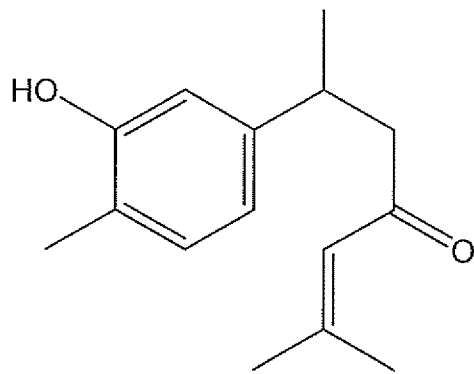
HRMS (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>: 249.1485 [M+H]<sup>+</sup>, Found: 249.1480 [M+H]<sup>+</sup>.

- [0071] これらの結果から、成分D-bは、新規化合物2-メチル-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-ヘプテン-4-オンと特定された。

- [0072] 各化合物の平面構造を以下に示す。

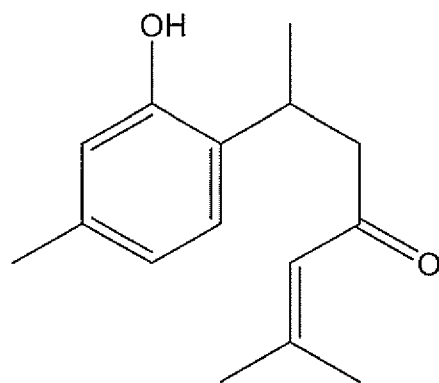
- [0073]

[化11]



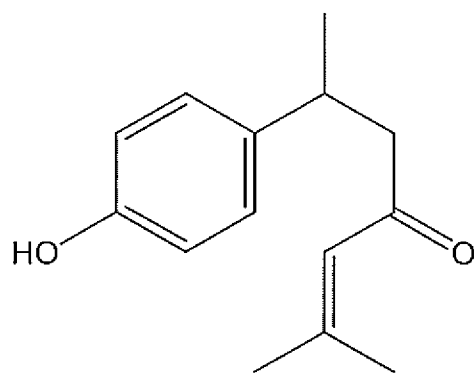
Turmeronol A

[0074] [化12]



Turmeronol B

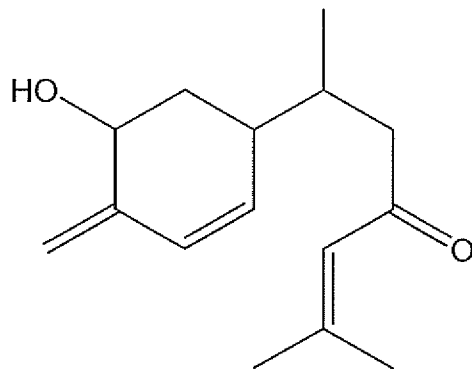
[0075] [化13]



2-Methyl-6-(4-hydroxyphenyl)-2-heptene-4-one

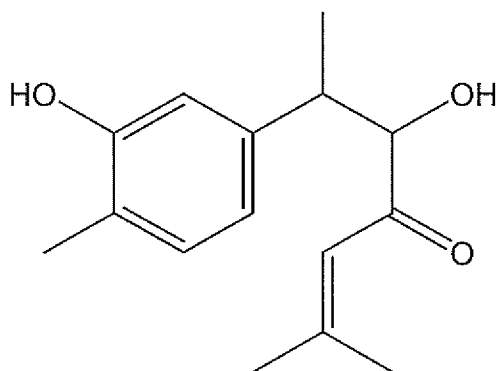
[0076]

[化14]



4-Methyl-5-hydroxybisabol-2,10-diene-9-one

[0077] [化15]



成分D-b (2-methyl-5-hydroxy-6-(3-hydroxy-4-methylphenyl)-2-hepten-4-one)

[0078] 3. 抗炎症作用の評価

実験にはマウスマクロファージ細胞株RAW264.7を用い、DMEM (10%FBS) 培地で96穴プレートに $1.5 \times 10^5$ セル数になるように播種して24時間CO<sub>2</sub>インキュベーターでコンフルエントになるまで培養した。96穴プレートで培養したマウスマクロファージ細胞株RAW264.7を、所定濃度 (1.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、及び、25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ から選択される複数の濃度) の、Turmeronol A、2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オン、4-メチレン-5-ヒドロキシビサボラ-2,10-ジエン-9-オン、成分D-b、又は、Turmeronol Bで、1時間前処理した後、20 ng/mLのリポポリサッカリド (LPS、炎症誘導因子) を添加し、12時間培養した。その後、上清を回収し、競合

ELISA法で上清に放出されたプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)量を測定した。また、上清に放出されたNO<sub>2</sub><sup>-</sup>量 (NOの酸化物で、NO量を反映)をGriess法で測定した。なお、各成分による処理の際は10% FBSを含まないDMEMを使用した。細胞をウコン由来成分で処理しない以外は同じ操作を行う試験区をコントロール/LPS (+)とし、12時間培養時の培地中にLPSを添加しない以外はコントロール/LPS (+)と同じ操作を行う試験区をコントロール/LPS (-)とした。

#### 4. 結果

Turmeronol Aにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE<sub>2</sub>濃度を図1に示す。

[0079] 2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE<sub>2</sub>濃度を図2に示す。

[0080] 4-メチレン-5-ヒドロキシピサボラ-2,10-ジエン-9-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE<sub>2</sub>濃度を図3に示す。

[0081] 成分D-bにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE<sub>2</sub>濃度を図4に示す。

[0082] Turmeronol Bにより処理したRAW264.7の培養上清中のPGE<sub>2</sub>濃度を図5に示す。

[0083] Turmeronol Aにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を図6に示す。

[0084] 2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘプテン-4-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を図7に示す。

[0085] 4-メチレン-5-ヒドロキシピサボラ-2,10-ジエン-9-オンにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を図8に示す。

[0086] 成分D-bにより処理したRAW264.7の培養上清中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>濃度を図9に示す。

[0087] Turmeronol Bにより処理したRAW264.7の培養上清中

のNO<sub>2</sub>-濃度を図10に示す。

[0088] 図1～10において「+」は12時間培養時の培地中に20ng/mLのLPSを添加したことを指し、「-」はLPSを添加しなかったことを指す。

### 産業上の利用可能性

[0089] 本発明の組成物及び化合物は、飲食品又は医薬品の分野において有用である。

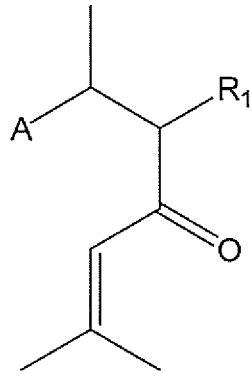
[0090] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

## 請求の範囲

[請求項1]

式1

[化1]



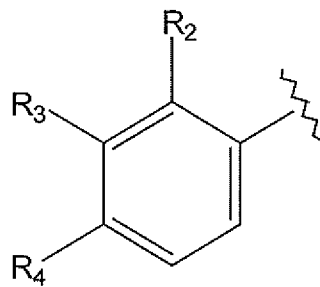
(式1中、

R<sub>1</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

Aは

式2

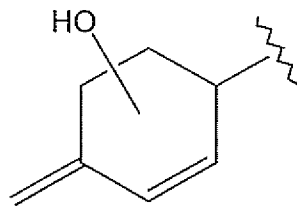
[化2]



又は

式3

[化3]



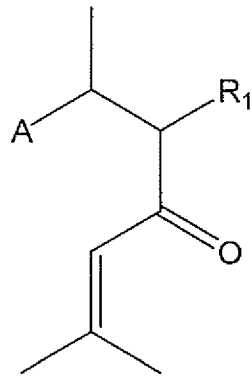
で表される基であり、

R<sub>2</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

$R_3$ は水素又はヒドロキシ基であり、  
 $R_4$ はメチル、水素又はヒドロキシ基であり、  
 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ の少なくとも1つはヒドロキシ基である)  
で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、抗炎症用組成物。

[請求項2] 式1

[化4]



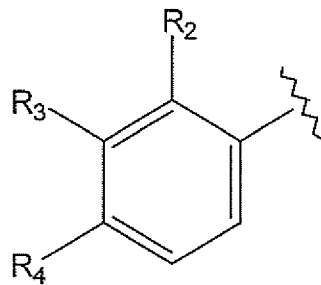
(式1中、

$R_1$ は水素又はヒドロキシ基であり、

Aは

式2

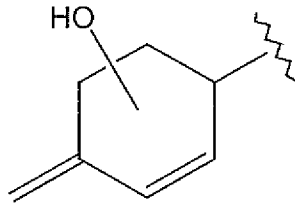
[化5]



又は

式3

[化6]



で表される基であり、

R<sub>2</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

R<sub>3</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

R<sub>4</sub>はメチル、水素又はヒドロキシ基であり、

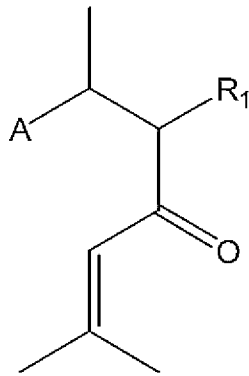
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の少なくとも1つはヒドロキシ基である)

で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、プロスタグランジンE<sub>2</sub>産生抑制用組成物。

[請求項3]

式1

[化7]



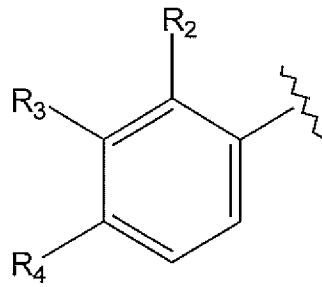
(式1中、

R<sub>1</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、

Aは

式2

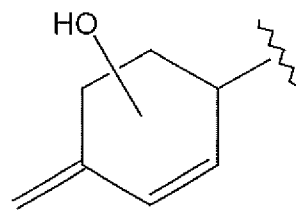
[化8]



又は

式3

[化9]



で表される基であり、

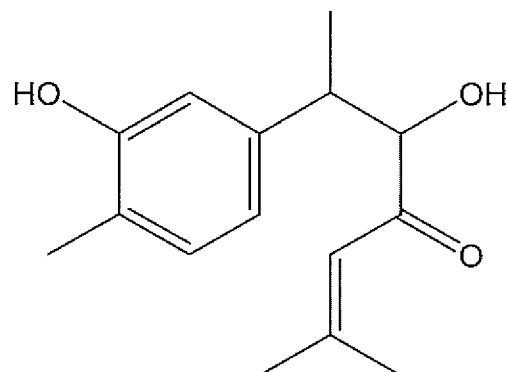
R<sub>2</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>3</sub>は水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>4</sub>はメチル、水素又はヒドロキシ基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の少なくとも1つはヒドロキシ基である)

で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、一酸化窒素  
 産生抑制用組成物。

[請求項4]

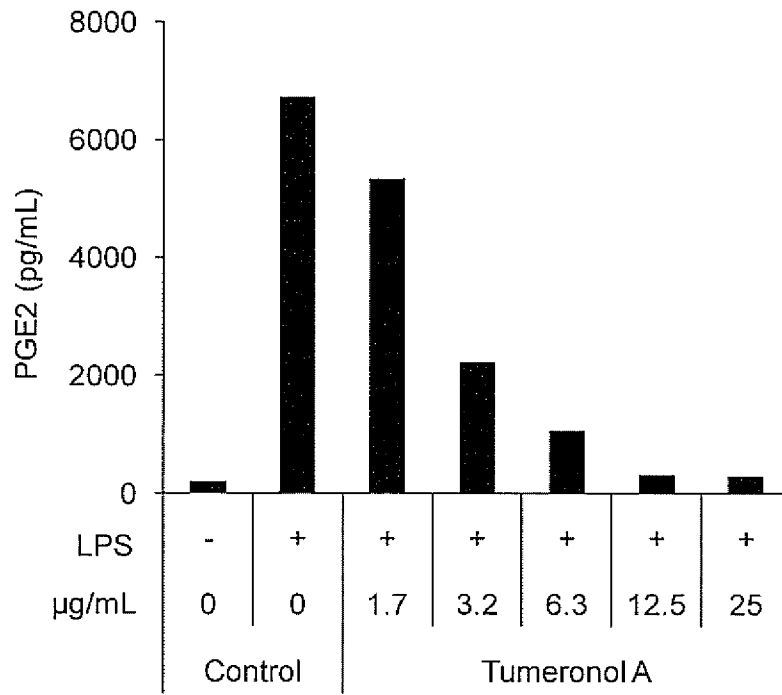
式4

[化10]

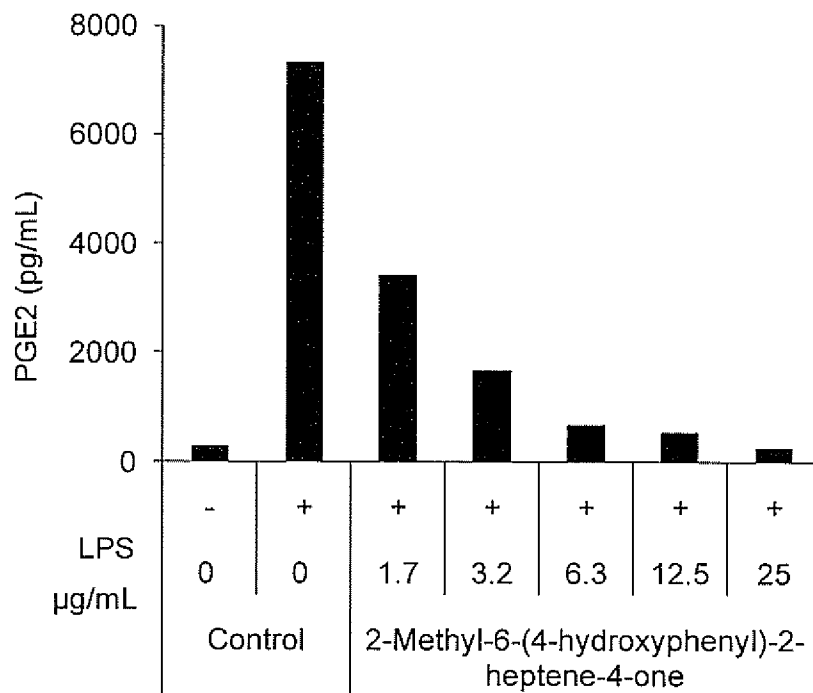


で表される化合物又はその塩。

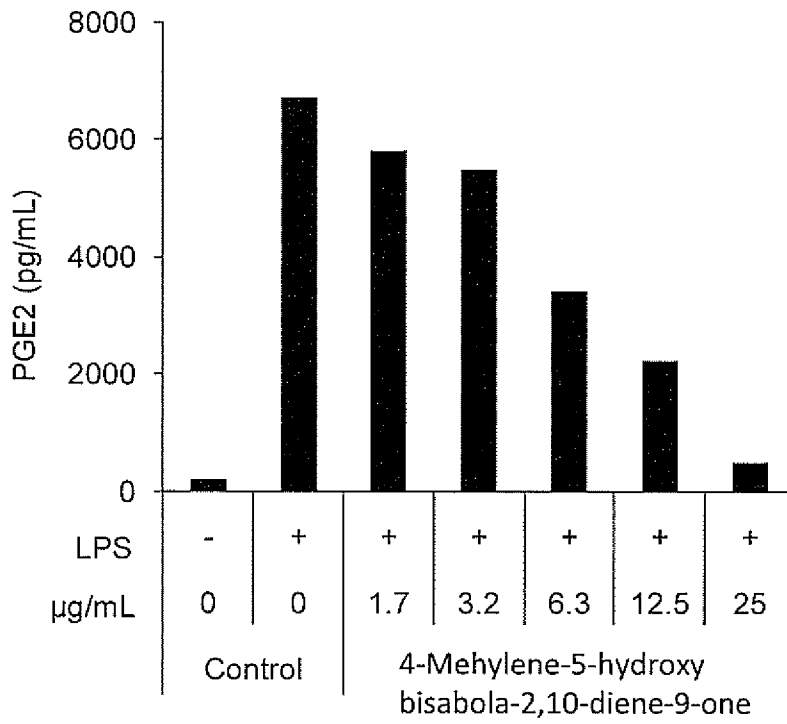
[図1]



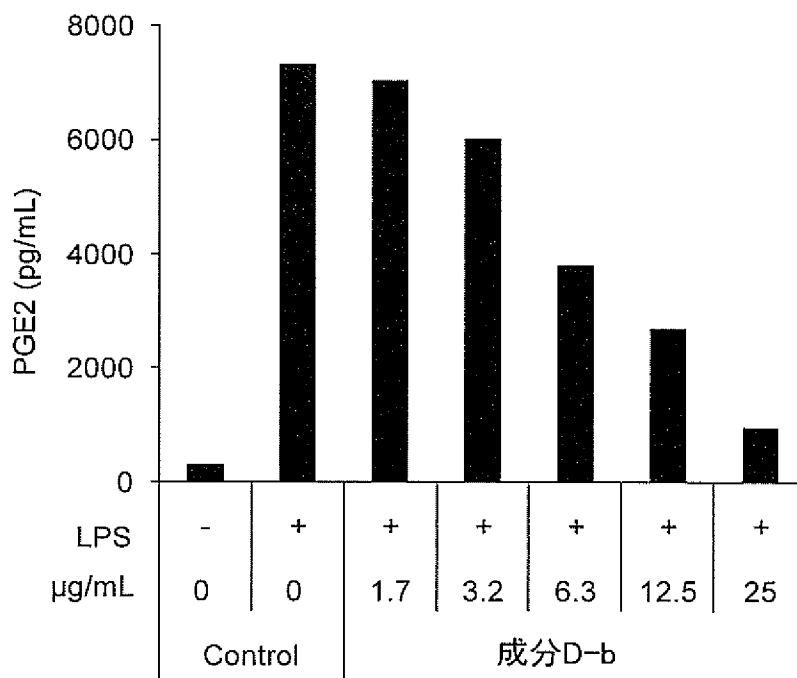
[図2]



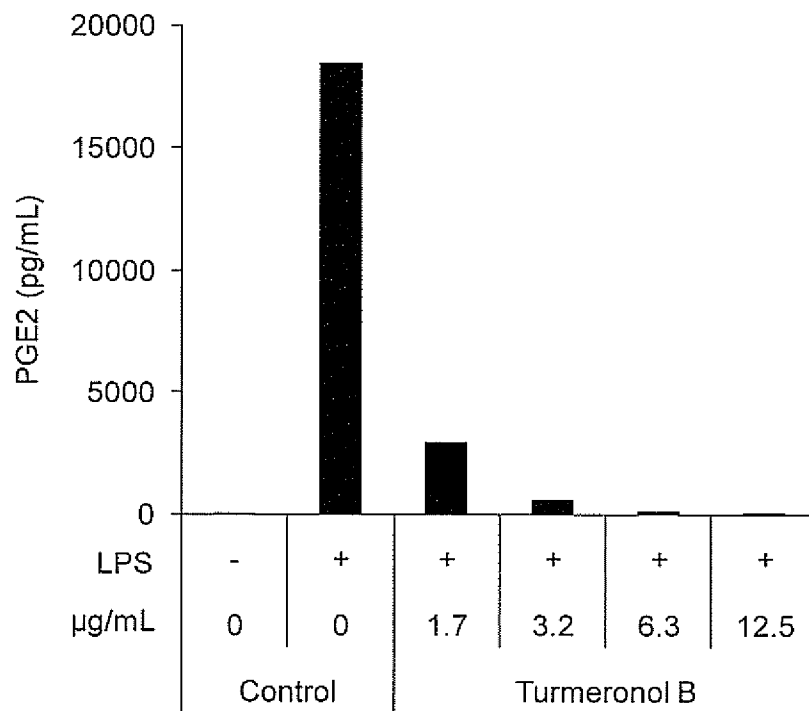
[図3]



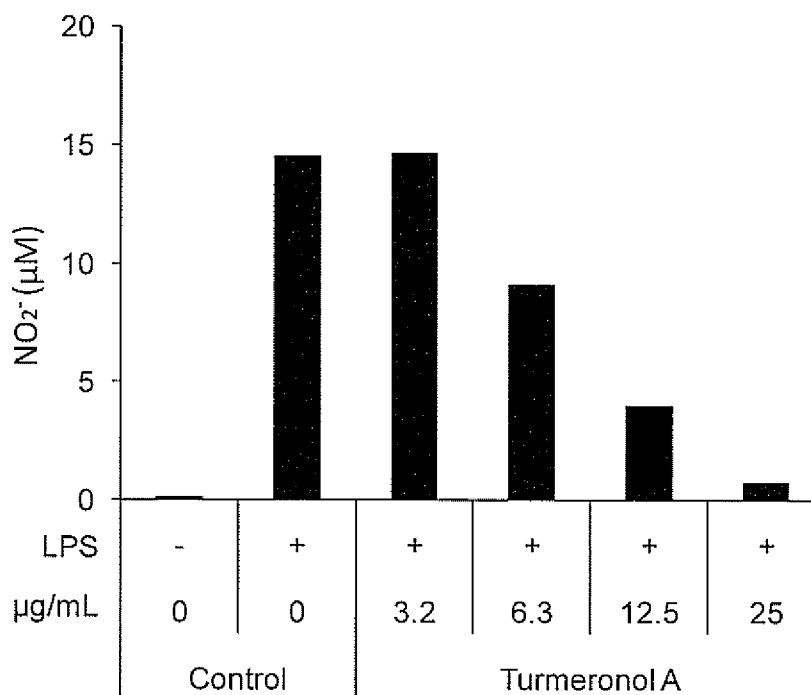
[図4]



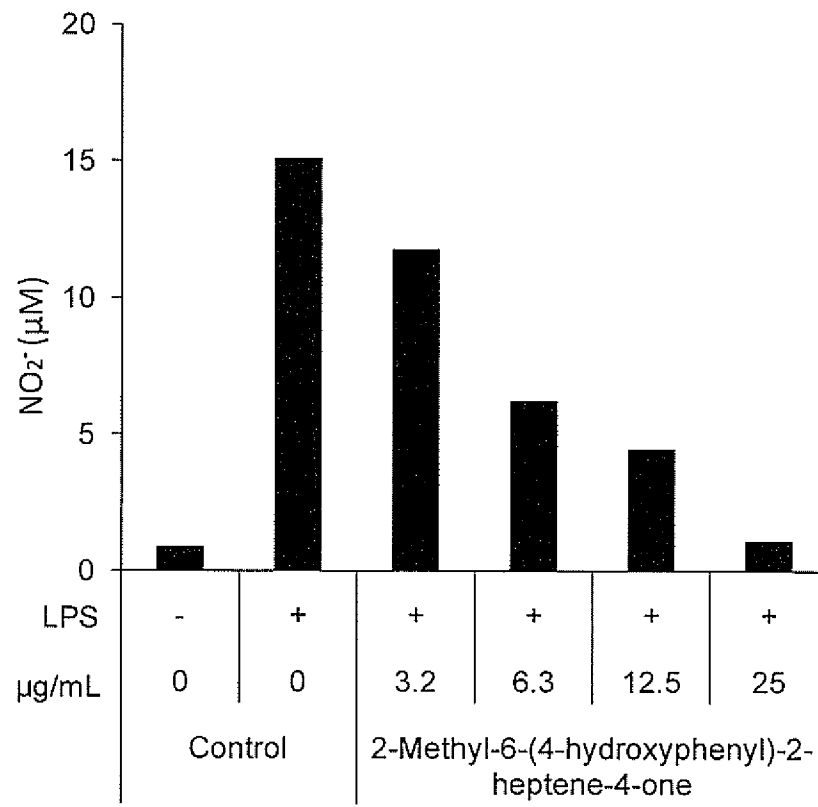
[圖5]



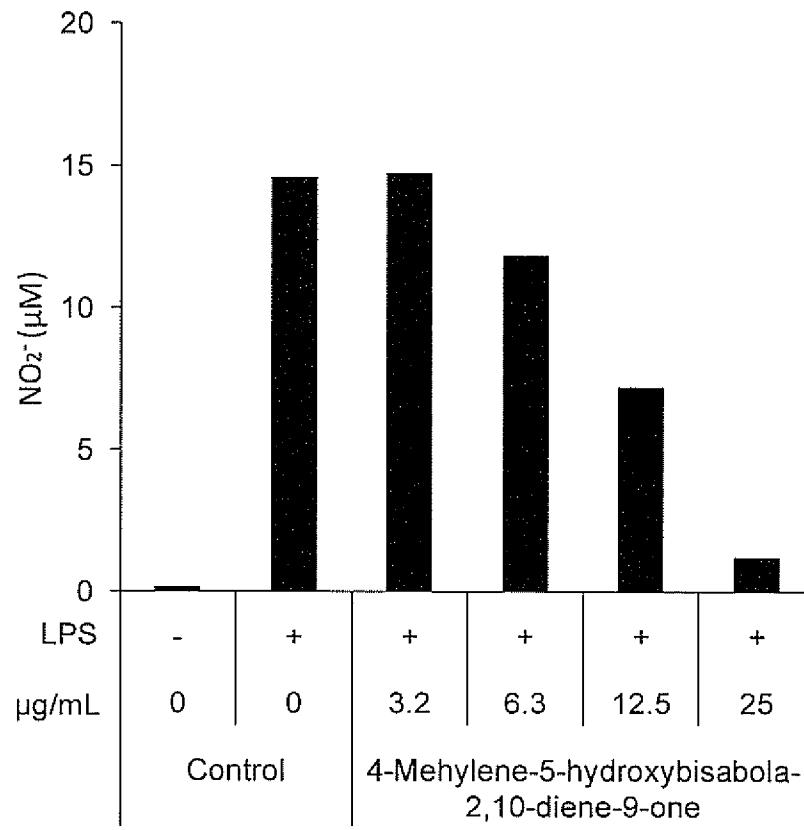
[圖6]



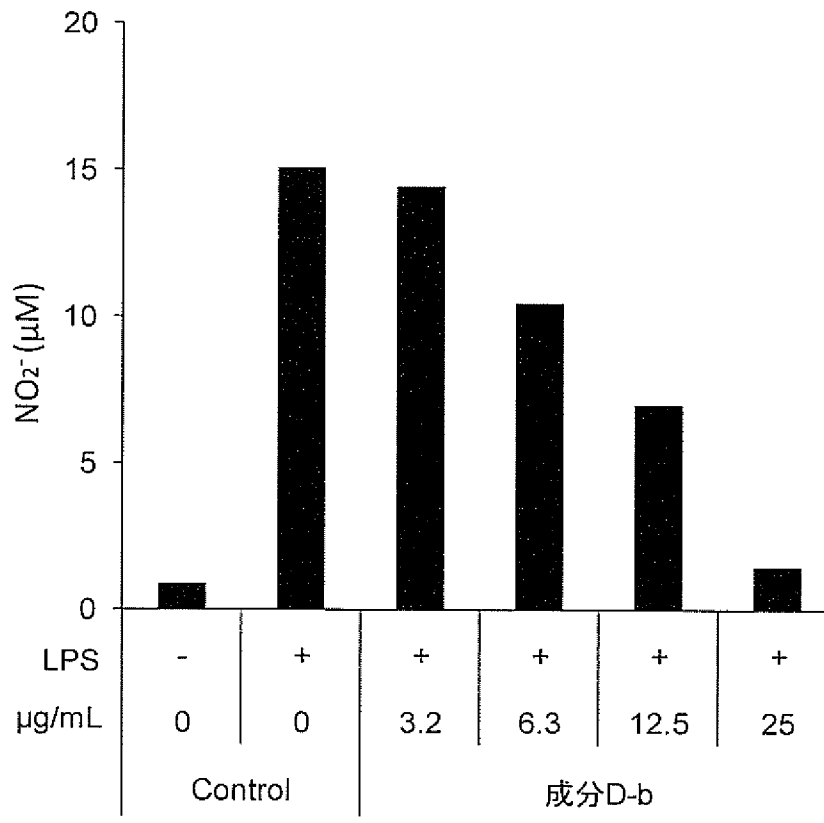
[図7]



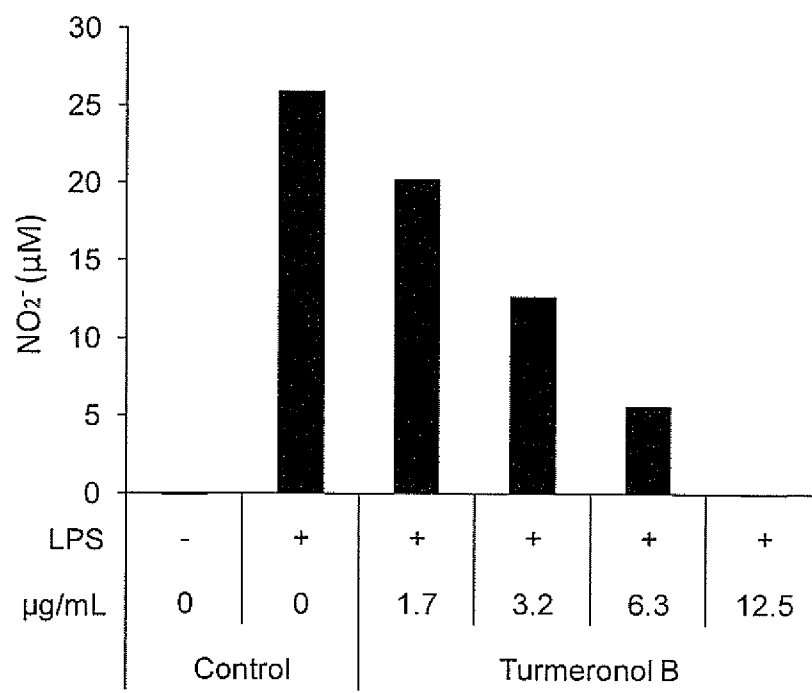
[図8]



[図9]



[図10]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07C49/248(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)n

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. A61K31/12, A61P29/00, A61P43/00, C07C49/248, A23L33/105

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	XU, J. et al., "Absolute Configurations and NO Inhibitory Activities of Terpenoids from Curcuma longa", J. Agric. Food Chem., 2015, vol. 63, no. 24, pp. 5805-5812, abstract, page 5810, left column, lines 35-36, page 5810, right column, lines 1-10, fig. 1, table 3	1, 3 1-3 4
Y A	HONG, C. et al., "Inhibitory effects of natural sesquiterpenoids isolated from the rhizomes of Curcuma zedoaria on prostaglandin E2 and nitric oxide production", Planta Med., 2002, vol. 68, no. 6, pp. 545-547, abstract, fig. 1-3	1-3 4
Y A	ZENG, Y. et al., "New sesquiterpenes and calebin derivatives from Curcuma longa", Chem. Pharm. Bull., 2007, vol. 55, no. 6, pp.940-943, abstract, fig. 1	1-3 4

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

"I" 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  
20 June 2018 (20.06.2018)

Date of mailing of the international search report  
03 July 2018 (03.07.2018)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C49/248(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)n

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. A61K31/12, A61P29/00, A61P43/00, C07C49/248, A23L33/105

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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）

CAplus/REGISTRY (STN)

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 請求項の番号
X Y A	XU, J. et al., Absolute Configurations and NO Inhibitory Activities of Terpenoids from Curcuma longa, J. Agric. Food Chem., 2015, Vol.63, No. 24, pp. 5805-5812 ABSTRACT、第 5810 ページ左欄第 35-36 行、第 5810 ページ右欄第 1-10 行、Figure 1.、Table 3.	1, 3 1-3 4

☑ 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

20.06.2018

国際調査報告の発送日

03.07.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）  
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）

伊藤 清子

4C

3779

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 請求項の番号
Y A	HONG, C. et al., Inhibitory effects of natural sesquiterpenoids isolated from the rhizomes of <i>Curcuma zedoaria</i> on prostaglandin E2 and nitric oxide production, <i>Planta Med.</i> , 2002, Vol.68, No.6, pp.545-547 Abstract、Fig.1-3	1-3 4
Y A	ZENG, Y. et al., New sesquiterpenes and calebin derivatives from <i>Curcuma longa</i> , <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 2007, Vol.55, No.6, pp.940-943 Abstract、Fig.1.	1-3 4