

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008 年 9 月 4 日 (04.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2008/105533 A1**

(51) 国際特許分類:

A61K 31/23 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 31/085 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61K 31/192 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/231 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 松永 佳子 (MATSUNAGA, Yoshiko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/053637

(74) 代理人: 加藤 朝道, 外 (KATO, Asamichi et al.); 〒2220033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3 丁目 20 番 12 号 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).

(22) 国際出願日: 2008 年 2 月 29 日 (29.02.2008)

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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 2007-051588 2007 年 3 月 1 日 (01.03.2007) JP

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 15 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野 郁 (ONO, Kaori) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤 斉 (SATO, Hitoshi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 降旗 泰史 (FURUHATA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 井上 尚彦 (INOUE, Naohiko) [JP/JP];

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: ADIPONECTIN SECRETION-STIMULATING AGENT COMPRISING CAPSINOID COMPOUND

(54) 発明の名称: カプシノイド化合物含有アディポネクチン分泌促進剤

(57) Abstract: Disclosed is a substance which can increase the production and secretion of adiponectin when administered orally to a mammal and therefore can prevent or ameliorate metabolic syndrome in the mammal. Specifically disclosed is an adiponectin secretion-stimulating agent for a mammal, which comprises a capsinoid compound and/or a degradation product thereof as an active ingredient. The adiponectin secretion-stimulating agent can be used in an oral pharmaceutical composition for the treatment of a subject suffering from metabolic syndrome or a composition for preventing and/or ameliorating metabolic syndrome without causing the decrease in the body weight of a subject suffering from metabolic syndrome.

(57) 要約: 哺乳動物へ経口投与した場合に、アディポネクチンの産生及び分泌の亢進を介して、メタボリック症候群の予防・改善に資する物質を提供する。カプシノイド化合物、及び／又はその分解産物を有効成分として含む、哺乳動物におけるアディポネクチン分泌促進剤を提供する。このアディポネクチン分泌促進剤は、メタボリック症候群の対象者を治療するための経口投与用医薬組成物や、対象者の体重減少を伴わずにメタボリック症候群を予防及び／又は改善するための組成物として使用することができる。



WO 2008/105533 A1

## 明 細 書

### カプシノイド化合物含有アディポネクチン分泌促進剤

### 技術分野

#### [0001] [関連出願の記載]

本発明は、日本国特許出願：特願2007-051588号(2007年3月1日出願)の優先権主張に基づくものであり、同出願の全記載内容は引用をもって本書に組み込み記載されているものとする。

本発明は、カプシノイド化合物を含有する哺乳動物におけるアディポネクチン分泌促進剤並びにその医薬品及び食品組成物への用途に関し、より詳細には、所定量のカプシノイド化合物を含有し、メタボリック症候群の対象者を予防、又は治療するための経口投与用医薬組成物、又は食品組成物等に関する。

### 背景技術

- [0002] 脂肪細胞は従来、エネルギー源として脂肪を蓄積するだけの細胞と考えられていたが、近年の研究により、多彩な生理活性物質の分泌を介して肝臓や骨格筋のエネルギー代謝などに影響を与える内分泌細胞であることが分かってきた。特にアディポネクチンは、脂肪細胞において特異的に、かつ最も強く発現している蛋白質であり、ヒトの血中には $5\sim 10\ \mu\text{g/ml}$ と高濃度に存在する(例えば、非特許文献1参照)。アディポネクチンはエネルギー代謝を亢進し炎症を抑える働きがあることから、抗糖尿病作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用を示す。アディポネクチンが低下するとインスリンへの感受性が低下し糖尿病、高脂血症、高血圧症、さらには冠動脈疾患を高率に発症する。従って、肥満、特に内臓脂肪蓄積に伴いアディポネクチン値が低下することが、メタボリック症候群の重要な分子基盤と考えられている(例えば、非特許文献2参照)。内臓脂肪蓄積によりアディポネクチン産生・分泌が低下するメカニズムについては、脂肪の過剰な蓄積に伴いマクロファージの浸潤が起これ、その炎症反応によって脂肪細胞の産生・分泌する生理活性物質が変化することが一因と一般的に考えられているが、脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌にのみ異常がある『アディポネクチン分泌不全症』という病態もあり、そのメカニズムに関しては不明な点も多

い。

[0003] これらの背景から、アディポネクチン産生・分泌を上昇させることにより、上記のメタボリック症候群を予防・改善することは有効な手段と考えられる。現在のところ、アディポネクチンの分泌量を上昇させる有効な手段は多くは知られておらず、減量による脂肪(特に内臓脂肪)の蓄積低下が唯一の方法として確立されているのみである。しかしながら、減量を成功させることは困難であり、しかも万人に有効とは限らない。その他、医薬品としてはPPAR $\gamma$ アゴニスト、食品では大豆タンパクについてアディポネクチン分泌を増加させることが報告されているが、実用化されるまでには検討課題が多い(例えば、非特許文献3参照)。

[0004] また、アディポネクチン産生増強作用の強い一群の化合物も報告されている(例えば、特許文献1参照)。しかしながら、当該報告においては、培養脂肪細胞におけるアディポネクチン産生増強作用は認められるもののこれが脂肪細胞からのアディポネクチン分泌を上昇させるとは限らず、実際にマウスの飼料に試験化合物を添加して飼育した場合における、血中のアディポネクチンレベルの有意差は極めて小さい(図6及び図8)。

[0005] 一方、カプサイシンと同様にトウガラシの成分として知られるカプシノイドは、エネルギー代謝の活性化作用(特許文献2)、体重減少作用(特許文献3)、及び酸素消費量の亢進作用(非特許文献4)等を有することが知られており、また、カプシノイドを含有する、「CH-19甘」をヒトが摂取した実験では、ヒトでの体温上昇作用や酸素消費量の亢進作用も確認されている(非特許文献5)。しかしながら、カプシノイドにアディポネクチン産生・分泌を亢進する作用があるか否かは、知られていなかった。

[0006] 特許文献1:特開2006-273839号公報

特許文献2:特開平11-246478号公報

特許文献3:特開2001-026538号公報

非特許文献1:Rosen ED et al., Nature. 444; 847-853. 2006

非特許文献2:Kondo H, et al., Diabetes. 51; 2325-9. 2002

非特許文献3:Matsuzawa Y. Atheroscler Suppl; 6; 7-14. 2005

非特許文献4:Biosci.Biotech.Biochem: 65(12) 2735-40 (2001)

非特許文献5: Biosci. Biotech. Biochem: 65(9) 2033-2036 (2001)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 以上の特許文献1～3及び非特許文献1～5の開示事項は、本書に引用をもって繰り込み記載されているものとする。以下に本発明による関連技術の分析を与える。

上記特許文献1には、カプサイシンがヒト脂肪細胞のアディポネクチン産生を増強することが示唆されている。しかしながら、培養細胞を用いた実験系に100  $\mu$  Mという高濃度のカプサイシンを添加しており、経口投与によるインビボ実験においてこのような条件を満たすことは難しい。また、カプサイシンを食餌に添加してマウスを飼育すると辛味のため摂食量が減少することが知られ、体重減少の影響でアディポネクチン産生の増加が引き起こされるとも考えられる。カプサイシンは、辛味が強く、アドレナリン分泌を促して心拍、血圧にも影響を与えるのでヒトが摂取するには望ましくない場合もある。カプサイシンの有するアディポネクチン分泌効果は、上記従来技術からは極めて弱いことから、カプサイシンの辛味や侵襲性を考慮した場合、アディポネクチン産生の増強を確認することは極めて困難である。一方、カプシノイドは生体内で速やかに加水分解され、バニリルアルコール、及び側鎖脂肪酸となって生体内へ吸収されるため、比較的安定なカプサイシンと同じような効果を発揮することは予想し難い。上記特許文献1においてもカプシノイド化合物に関する検討は行われていない。また、カプシノイド化合物についての肥満抑制、体脂肪蓄積抑制効果については特許文献3に報告されているが、これらの報告では、アディポネクチンの分泌促進効果については想定されていない。

[0008] 本発明の課題は、哺乳動物へ経口投与した場合に、アディポネクチンの産生及び分泌の亢進を介して、メタボリック症候群の予防・改善に資する物質を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、かかる課題を解決するためになされたものであって、カプシノイド化合物を哺乳動物に経口投与したときに、比較的少量にもかかわらず明確なアディポネクチン分泌促進効果が認められ、しかもこの効果は、体重の減少や脂肪量の低下とは必

ずしも関連していないことが分かった。カプシノイド化合物は、アドレナリン分泌や心拍数、血圧上昇を引き起こさないため、カプサイシンとはかなり異なる生理作用を有する物質であると考えられ、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、カプシノイド化合物、及び／又はその分解産物を有効成分として含む、哺乳動物におけるアディポネクチン分泌促進剤を提供する。好ましい実施形態において、前記カプシノイド化合物は、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイト、オクタン酸バニリル、ノナン酸バニリル、及びデカン酸バニリルからなる群より選択される1種又は2種以上を含むことを特徴とする。また、前記カプシノイド化合物の分解産物には、バニリルアルコール、バニリン酸及び側鎖脂肪酸の何れかを含む。

[0011] 本発明の別の観点において、上記アディポネクチン分泌促進剤と生理的に許容可能な担体とを含む、メタボリック症候群の対象者を治療するための、経口投与用医薬組成物が提供される。好ましい実施形態において、前記医薬組成物に含有されるカプシノイド化合物が、一日あたり1～30mg、好ましくは一日あたり1～10mg、さらに好ましくは一日あたり2～5mgで経口投与されることを特徴とする。

[0012] さらに異なる観点において、本発明は、上記アディポネクチン分泌促進剤を配合した組成物であって、含有されるカプシノイド化合物が一日あたり1～30mgで経口投与されることを特徴とする、対象者の体重減少を伴わずにメタボリック症候群を予防及び／又は改善するための、カプシノイド化合物含有組成物を提供する。従って、本発明の1つの実施形態において、メタボリック症候群を予防又は改善する必要のある対象者について、そのような状態を予防、及び／又は改善する方法が提供される。当該方法は、そのような必要がある対象者に、有効量のカプシノイド化合物及び／又はその分解産物を投与することを含み、それによって当該対象者のアディポネクチン分泌を促進する。前記カプシノイド化合物は、一日あたり1～30mgで経口投与されることが好ましく、対象者の体重減少を伴わずにメタボリック症候群を予防、及び／又は改善することができる。

#### 発明の効果

[0013] 本発明の医薬組成物は、経口投与した場合、その有効成分であるカプシノイド化

合物自体は吸収されることなく消化管内で速やかに加水分解し、その分解産物が消化管から吸収されると考えられる。従って、対象者の血圧や心拍数にはほとんど影響なく、また摂食量を減少させることなくアディポネクチンの有意な上昇をもたらす。すなわち、対象者の体重減少効果とは独立してアディポネクチンの血中への分泌量を上昇させることができると考えられる。

#### 図面の簡単な説明

[0014] [図1]高脂肪食負荷マウスにカプシノイド化合物を12週間投与した後の血中アディポネクチン濃度の測定結果を示す。

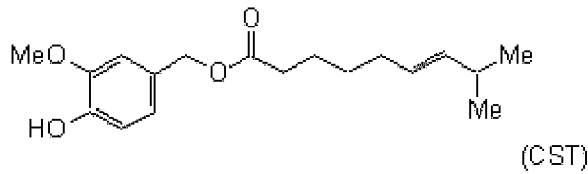
[図2]ヒトにカプシノイド化合物を12週間摂取させたときの血中アディポネクチン濃度の変化を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

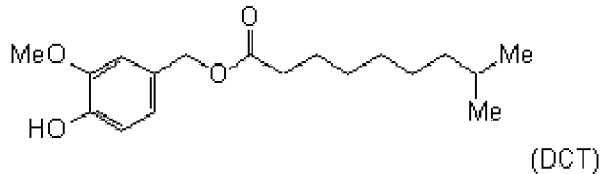
[0015] (アディポネクチン分泌促進剤)

本発明において、「アディポネクチン分泌促進剤」とは、哺乳動物の脂肪細胞におけるアディポネクチンの産生及び分泌促進作用を医薬品又は食品組成物等に付与するための剤をいう。本発明のアディポネクチン分泌促進剤は、有効成分として、カプシノイド化合物、及び／又はその分解産物を含むが、ここで、カプシノイド化合物とは、バニルアルコールの脂肪酸エステルをいい、その代表的な成分としては、トウガラシ類に含有される成分として確認された、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイトが含まれる。さらにオクタン酸バニル、ノナン酸バニル、及びデカン酸バニル等のカプシエイトやノルジヒドロカプシエイトと同程度の脂肪酸鎖長を有する、各種直鎖又は分岐鎖脂肪酸とバニルアルコールの脂肪酸エステルをも含有する。カプシエイト(以下、「CST」と略する場合がある。)、ジヒドロカプシエイト(以下「DCT」と略する場合がある。)及びノルジヒドロカプシエイト(以下「NDCT」と略する場合がある。)はそれぞれ以下の化学式で表すことができる。

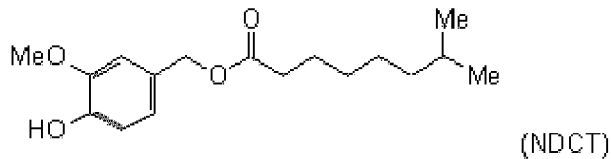
[0016] [化1]



[0017] [化2]



[0018] [化3]



[0019] カプシノイドは、トウガラシ属に属する植物体(以下「トウガラシ」という。)に多く含まれるものであるため、トウガラシの植物体及び／又は果実から精製、分離することによって調製することができる。精製に使用するトウガラシは、カプシノイドを含有するトウガラシであれば特に制限はなく、「日光」や「五色」等に代表される在来の辛味を有するトウガラシ品種由来でもよいが、無辛味品種のトウガラシが好ましい。中でも、「CH-19甘」、「万願寺」、「伏見甘長」等の無辛味品種や、ししとう、ピーマン等にはカプシノイド化合物が多く含まれており好適に用いることができる。特に、無辛味品種である「CH-19甘」には当該成分の含有量が高いためさらに好ましい。本明細書において、用語「CH-19甘」は、「CH-19甘」品種、及び「CH-19甘」に由来する後代類縁品種等を含む一群の品種を意味する。カプシノイド化合物の精製、分離は、当業者にとって良く知られた溶媒抽出や、シリカゲルクロマトグラフィー等の各種のクロマトグラフィー、調製用高速液体クロマトグラフィー等の手段を単独、又は適宜組み合わせることにより行うことができ、例えば、上掲の特許文献1に記載の方法を用いることができる。

[0020] また、上記のカプシノイド化合物は、例えば、上掲の特許文献2に記載のような、対

応する脂肪酸エステルとバニリルアルコールを出発原料としたエステル交換反応により合成することもできる。または、その構造式に基づいて、当業者にとって周知のその他の反応手法により合成することもできる。さらには、カプシノイドは酵素を用いる合成法により容易に調製することも可能である。例えば、特開2000-312598号公報や、Kobataら(Biosci. Biotechnol. Biochem., 66 (2), 319-327, 2002)記載の方法により、所望の化合物に対応する脂肪酸エステル、及び／又は当該脂肪酸を有するトリグリセリド等の化合物と、バニリルアルコールとを基質としたリパーゼの逆反応を利用することにより容易に所望のカプシノイド化合物を得ることができる。

[0021] 本発明に用いるカプシノイド化合物は、上記の抽出品や合成品のいずれであつてもよく、また、単独のカプシノイド化合物でも或いは2種以上の混合物を用いてもよい。カプシノイド化合物のフェノール性水酸基は、弱塩基との作用により塩を形成する場合があるため、カプシノイド化合物はこのような塩の形態であつても良い。さらに、使用するカプシノイド化合物にはその分解産物である側鎖脂肪酸やバニリルアルコール等が含まれていてもよい。本発明において、「側鎖脂肪酸」とは、上記カプシノイド化合物を加水分解して得られる遊離脂肪酸成分であつて、例えば、カプシエイトから得られる(E)-8-メチル-6-ノネン酸((E)-8-methyl-6-nonenoic acid)や、ジヒドロカプシエイト及びノルジヒドロカプシエイトから得られる8-メチルノナン酸(8-methyl nonanoic acid)等が含まれる。

[0022] 本発明に用いるカプシノイド化合物を対象者に経口投与した場合、カプシノイド化合物自身は吸収されることなく、門脈中には検出されない。カプシノイド化合物は水溶液中では速やかに加水分解し、バニリルアルコールやその代謝産物であるバニリン酸と側鎖脂肪酸が生成する。分解産物であるバニリン酸や側鎖脂肪酸等が消化管から吸収され、これらの何れかが脂肪細胞に作用するか、又はホルモン等の液性因子や脂肪組織を支配する神経性因子を介してアディポネクチンの分泌を促進すると考えられる。従って、本発明におけるアディポネクチン分泌促進剤は、哺乳動物に経口投与することによって、生体内の何れかの脂肪細胞におけるアディポネクチンの産生及び分泌を促進すればよく、脂肪細胞に直接作用する活性物質であるか、或いはその前駆体(プロドラッグ)であるかを問わない。

[0023] (メタボリック症候群とアディポネクチン)

本明細書において、「メタボリック症候群」とは、いわゆる代謝異常症候群である危険因子集積状態としてのメタボリック・シンドローム(metabolic syndrome)とも呼ばれている。さらに、このメタボリック症候群は、シンドロームX、死の四重奏、あるいはマルチプル・リスク・ファクタ・クラスタリングとも呼ばれる場合もある。

[0024] また、このメタボリック症候群とは、動脈硬化を促進させる生活習慣病を複数もっている状態、すなわち複合生活習慣病にかかっている状態のことをいう。そして、メタボリック症候群のヒトは、動脈硬化が進むリスクが格段に高くなり、結果として脳梗塞や、狭心症、心筋梗塞などを起しやすい。このメタボリック症候群の診断基準としては肥満であることが前提であり、以下に示す基準を満たす肥満、高脂血症、高血圧および糖尿病のうち、肥満を含む3つ以上に該当する場合をいう。

[0025] (a) 肥満とは、へその高さの周りの腹囲が男性の場合で85cm以上、女性の場合で90cm以上の場合をいう。

(b) 高脂血症とは、中性脂肪(TG)値が150mg/dl以上である場合と、いわゆる善玉コレステロールであるHDLコレステロール値が40mg/dl未満の場合との少なくとも一方に該当する状態をいう。

(c) 高血圧とは、収縮期血圧が130mmHg以上で、拡張期血圧が85mmHg以上の場合をいう。そして

(d) 糖尿病とは、空腹時血糖値が境界型である110mg/dl以上の場合をいう。

[0026] 本明細書において、用語「改善」又は「治療」とは、一般的に、所望の薬理学的効果及び／又は生理学的効果を得ることを意味する。効果は、疾病及び／又は症状を完全に又は部分的に防止する点では予防的であり、疾病及び／又は疾病に起因する悪影響の部分的又は完全な治癒という点では治療的である。本明細書において「治療」とは、患者、特にヒトの疾病の任意の治療を含み、例えば上記(a)～(d)の診断項目の少なくとも一つを改善する、即ち、その進行を阻止又は遅延すること、又は動脈硬化を緩和すること、即ち、脳梗塞や、狭心症、心筋梗塞などの症状を予防し、その進行を抑止することをいう。さらに、インスリン抵抗性を改善し、インスリンが産生されているにもかかわらず、血糖値が低下しないいわゆる2型糖尿病の予防、改善や、

体脂肪の蓄積抑制などの効果も含まれる。

[0027] 「哺乳動物」とは、ヒト又は非ヒト哺乳動物(例えばマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ブタ、イヌ、ウマ、ウシ、サルなど)を含む、哺乳動物として分類されるあらゆる動物を意味する。好ましくは、本明細書における哺乳動物はヒトである。この場合、「患者」という用語は、成人及び小児を含み、かつ男性及び女性を含む。小児は新生児、幼児、及び青年を含む。

[0028] 用語「アディポネクチン」とは、脂肪細胞が分泌する生理活性物質(サイトカイン)で、他のサイトカインと比べて、血液中の含有量は数ケタ多い。肥満になるほどアディポネクチンの分泌量が低下し、同じ肥満でも皮下脂肪でなく内臓脂肪が溜まると分泌量が減ると言われている。血中のアディポネクチン量を一定に保っておくと動脈硬化の進行を遅らせることができる。また、アディポネクチンの分泌は、脂肪細胞の大きさと関係しており、脂肪細胞が小さい場合に分泌量が多く、肥大化すると分泌量が減少すると報告されている。

[0029] (医薬組成物)

本発明のアディポネクチン分泌促進剤は、生理的に許容可能な担体の存在下において単独あるいは他の化合物と併用して、経口投与用の医薬組成物として使用することができる。ヒト又は動物への投与に適した剤形を用いて、好ましくは、メタボリック症候群と診断された対象者又はその予備軍の予防、治療又は改善用医薬組成物として用いられる。このような被検体への投与に適した剤形又は組成物は当業者において周知である。生理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0030] 賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロ

キシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

[0031] 本発明の医薬組成物は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化等の慣用の方法で製造することができる。なお、製剤の製造に関しては、日本薬局方製剤総則を参照することができる。

[0032] 本発明の医薬組成物の投与量は、対象者の年齢、体重、体質、体調、薬剤の剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、成人(体重約60kg)一日当たり、本発明の組成物に含まれるカプシノイド化合物を1mg～30mg、好ましくは1mg～10mg、さらに好ましくは2mg～5mg、最も好ましくは凡そ3mg(一日当たりの投与量

が0.05mg/kg体重に相当する。)の範囲で適宜選択することができ、これを1回又は数回に分けて投与する。投与量が1mg/日より少ないとアディポネクチンの分泌促進効果が弱く、一方、投与量が30mg/日程度で十分な効果が得られるからである。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

[0033] (健康食品等への応用)

本発明のアディポネクチン分泌促進剤は、機能性食品又は健康食品(サプリメント)の形態として、投与又は摂取することが可能であり、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、シロップ剤、液剤等として、経口的に安全に摂取することができる。サプリメントとするには、公知の方法に従い、有効成分であるカプシノイド化合物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン等)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウム等)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000等)等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため公知の方法でコーティングする。あるいは、一般の飲食品の形態として摂取することができ、例えば、清涼飲料、ゼリー、菓子、アイスクリーム等の冷菓、ヨーグルト、牛乳等の乳製品、プリン、ムース、ババロア、ドレッシング等の各種乳化飲食品に本発明に係るカプシノイド化合物を添加することが考えられるがこれらに限定されるものではない。

実施例

[0034] [実施例1] 高脂肪食負荷マウスにおける血中アディポネクチン値の改善

C57BL/6Jマウスに8週齢から12週間、30%ラードを含む高脂肪食を負荷した。これらのマウスの食餌にカプシノイド化合物を添加又は無添加により、カプシノイド化合物の効果を比較した(各群8~10匹のマウスを使用した)。カプシノイド投与群については高脂肪食にカプシノイド化合物としてカプシエイト(CST)を、0.01%、0.1%となるよう添加した。また、コントロールとして低脂肪食(7%ラード含有)で飼育したマウスを用いた。血中インスリン値および血中アディポネクチン量は市販のELISAシス

テム(各々、森永生科学研究所およびR&D Systems)を用いて測定した。

[0035] カプシノイド化合物を12週間投与した後の血中アディポネクチン濃度を図1に示す。図1において、値は平均値±標準誤差で示してあり、有意差検定(Tukey's test)の結果、abは、a及びbに対して危険率5%以下で有意な差があることを意味する。血中アディポネクチン濃度は12週間の高脂肪食負荷により低下したが、CSTはこれを有意に抑制した(図1)。また、同時に測定した血中インスリン濃度は、高脂肪食によって有意に増加したが、カプシノイド化合物を0.01%添加した高脂肪食では無添加の場合と比べて血中インスリン濃度の低下が認められ、インスリン抵抗性の改善効果も示唆された。

[0036] [実施例2]ヒトにおける血中アディポネクチン値の改善

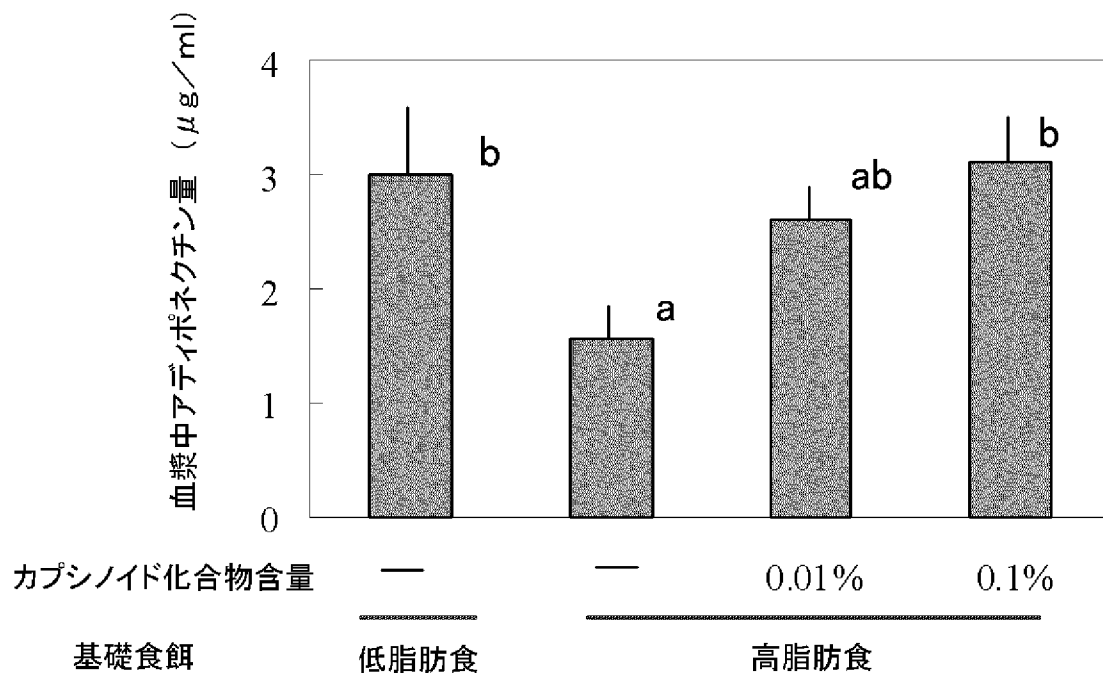
平均BMI=25.3の被験者にカプシノイド含有カプセル(カプシノイド量:3mg又は10mg)あるいはプラセボカプセルを12週間摂取させ、血中アディポネクチン濃度の変化を調べた。被験者数は、カプシノイド10mg投与群45名、同3mg投与群46名及びプラセボ(P)投与群44名である。その結果を図2に示す。図2において\*は有意差検定(Tukey's test)の結果、危険率5%以下で有意な差があることを意味する。プラセボ群では血中アディポネクチン濃度がやや減少したのに対し、カプシノイド摂取群では増加し、カプシノイド3mg摂取群ではプラセボ群に比べ有意に増加した。また、カプシノイド10mg摂取群で血中アディポネクチン濃度が増加しているものの3mg摂取群と比較して有意差が認められないが、これは凡そ3mg程度で十分であり、10mg以上に投与量を増やしても用量依存的に血中アディポネクチン濃度が上昇することは無いと考えられる。

本発明の全開示(請求の範囲を含む)の枠内において、さらにその基本的技術思想に基づいて、実施形態ないし実施例の変更・調整が可能である。また、本発明の請求の範囲の枠内において種々の開示要素の多様な組み合わせないし選択が可能である。

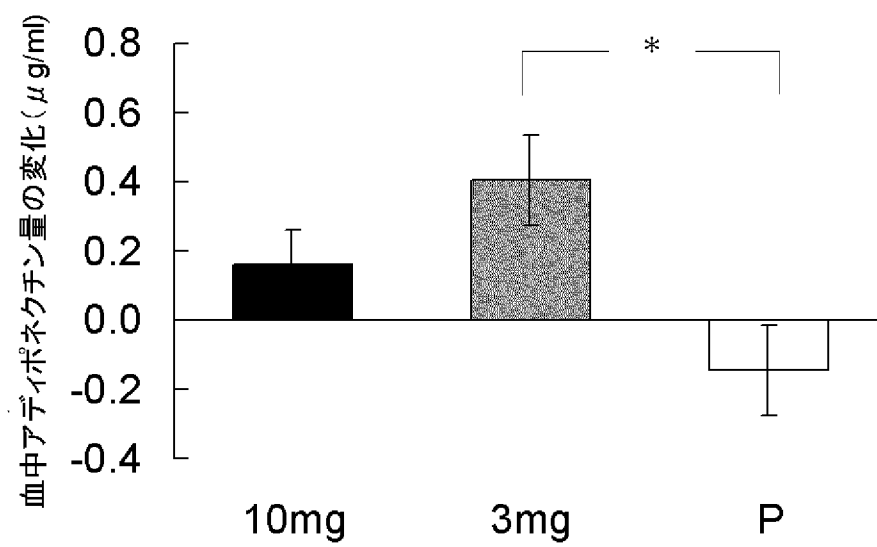
## 請求の範囲

- [1] カプシノイド化合物、及び／又はその分解産物を有効成分として含むことを特徴とする、哺乳動物におけるアディポネクチン分泌促進剤。
- [2] 前記カプシノイド化合物が、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイト、オクタン酸バニリル、ノナン酸バニリル、及びデカン酸バニリルからなる群より選択される1種又は2種以上を含む請求項1記載のアディポネクチン分泌促進剤。
- [3] 前記カプシノイド化合物の分解産物が、バニリルアルコール、バニリン酸及び側鎖脂肪酸の何れかを含む請求項1又は2記載のアディポネクチン分泌促進剤。
- [4] 請求項1～3何れか記載のアディポネクチン分泌促進剤と生理的に許容可能な担体とを含むことを特徴とする、メタボリック症候群の対象者を治療するための、経口投与用医薬組成物。
- [5] 前記組成物に含有されるカプシノイド化合物が、一日あたり1～30mgで経口投与されることを特徴とする請求項4に記載の医薬組成物。
- [6] 請求項1～3何れか記載のアディポネクチン分泌促進剤を配合した組成物であって、含有されるカプシノイド化合物が一日あたり1～30mgで経口投与されることを特徴とする、対象者の体重減少を伴わずにメタボリック症候群を予防及び／又は改善するための、カプシノイド化合物含有組成物。

[図1]



[図2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053637

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/23(2006.01)i, A61K31/085(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i,  
A61K31/231(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10  
(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

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)

A61K31/23, A61K31/085, A61K31/192, A61K31/231, A61P3/04, A61P3/06,  
A61P3/10, A61P9/12

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2008 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2008 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2008 |

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 2002-114676 A (Morinaga & Co., Ltd.),<br>16 April, 2002 (16.04.02),<br>Full text<br>(Family: none)                                                                           | 1-6                   |
| X         | JP 2001-26538 A (Morinaga & Co., Ltd.),<br>30 January, 2001 (30.01.01),<br>Full text<br>(Family: none)                                                                          | 1-6                   |
| A         | JP 11-246478 A (Morinaga & Co., Ltd.),<br>14 September, 1999 (14.09.99),<br>Full text<br>& US 6333421 B1 & EP 1069105 A1<br>& WO 1999/044981 A1 & TW 438769 B<br>& CN 1291972 A | 1-6                   |

☒ 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

"T" 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  
01 April, 2008 (01.04.08)

Date of mailing of the international search report  
15 April, 2008 (15.04.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/053637

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | IWAI, K. et al., Roles as metabolic regulators of the non-nutrients, capsaicin and capsiate, supplemented to diets, Proc. Japan Acad., 2003, Vol.79, No.7, pp.207-212 | 1-6                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/23(2006.01)i, A61K31/085(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/231(2006.01)i,  
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

## 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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/23, A61K31/085, A61K31/192, A61K31/231, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/12

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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 0 8 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 0 8 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 0 8 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 (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP 2002-114676 A (森永製菓株式会社) 2002.04.16, 全文<br>(ファミリーなし)                                                                         | 1-6              |
| X               | JP 2001-26538 A (森永製菓株式会社) 2001.01.30, 全文<br>(ファミリーなし)                                                                          | 1-6              |
| A               | JP 11-246478 A (森永製菓株式会社) 1999.09.14, 全文<br>& US 6333421 B1 & EP 1069105 A1 & WO 1999/044981 A1<br>& TW 438769 B & CN 1291972 A | 1-6              |

☒ 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

0 1 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)  
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5  
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 幸司

4 P

9 4 5 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                       |                  |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | IWAI, K. et al., Roles as metabolic regulators of the non-nutrients, capsaicin and capsiate, supplemented to diets, Proc. Japan Acad., 2003, Vol.79, No.7, pp.207-212 | 1-6              |