

(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
2012 年 10 月 4 日(04.10.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/133223 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 36/48 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/057588
- (22) 国際出願日: 2012 年 3 月 23 日(23.03.2012)
- (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 2011-074334 2011 年 3 月 30 日(30.03.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 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): 柴田 道男 (SHIBATA, Michio) [JP/JP]; 〒2368643 神奈川県横浜市金沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP). 牟田 恵子 (MUTA, Keiko) [JP/JP]; 〒2368643 神奈川県横浜市金沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP). 横尾 美星 (YOKOO, Mihoshi) [JP/JP]; 〒2368643 神奈川県横浜市金沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP). 石松 弓子 (ISHIMATSU, Yumiko) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県

横浜市都筑区早瀬 2-2-1 株式会社資生堂
リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目 5 番 1 号 虎ノ門 3 7 森ビル青和特許法律事務所 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MATRIX METALLOPROTEASE (MMP) PRODUCTION INHIBITOR FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 経口用マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 産生抑制剤

(57) Abstract: The invention relates to an inhibitor of the expression of genes related to matrix metalloprotease (MMP) production for oral use that comprises one, two or more plants selected from plants belonging to the genus *Psophocarpus* of the family *Fabaceae*, or an extract thereof.

(57) 要約: 本発明は、マメ科シカクマメ (*Psophocarpus*) 属に属する植物の中から選ばれる 1 種または 2 種以上の植物またはその抽出物からなる、経口用のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 産生関連遺伝子の発現抑制剤に関する。



WO 2012/133223 A1

明 細 書

発明の名称：

経口用マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）産生抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、経口用MMP産生抑制剤、より具体的には経口用のMMP産生関連遺伝子の発現抑制剤に関する。

背景技術

[0002] シカクマメ（*Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C.）はマメ科のつる性植物であり、実の断面が四角形のためこの名がある。栄養価が高く、他の豆類と同様に種々の効果が期待されている。

[0003] これまで出願人は、シカクマメの抽出物を有効成分とする皮膚外用剤が、表皮細胞におけるラミニン5の産生能を高め、抗老化、しわ形成抑制作用を有することを報告している（特許文献1）。また、シカクマメの抽出物には、細胞増殖促進、TGF- β 産生促進、コラーゲン収縮促進、インテグリン産生促進、コラーゲン産生促進、ヒアルロン酸産生促進、タンパク質糖化抑制といった効果を有することを見出し、シカクマメの抽出物を含む各種促進剤、抑制剤を提案している（特許文献2、3および4）。しかしながら、シカクマメの抽出物を経口摂取した場合の効果は知られていない。

[0004] また、従来のシカクマメの外用による効果はタンパク質レベルでの解明に留まるが、シカクマメの経口投与による遺伝子発現に対する影響について調べられた例はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許368774号公報

特許文献2：特開2010-24211号公報

特許文献3：特開2010-24222号公報

特許文献4：特開2010-132632号公報

発明の概要

[0006] 上記事情に鑑み、本発明は、マメ科シカクマメ (Psophocarpus) 属に属する植物の経口摂取によってもたらされる種々の影響の原因を特定し、且つシカクマメ抽出物からなる有用な経口摂取用機能剤を提供すること課題とする。

[0007] 本発明者らは、シカクマメエキスの経口摂取による影響を調べたところ、皮膚の苔癬化モデル (Brit. J. Derm. 2007, 156, 884-891) で見られる皮膚肥厚が抑制されることを発見した。この現象をさらに詳細に解明するために遺伝子解析を行ったところ、MMP産生に関連する遺伝子の発現量について、シカクマメ経口摂取の影響が顕著に現れることを見出し、本発明をなすに至った。

[0008] すなわち、本発明によれば以下の剤が提供される。

(1) マメ科シカクマメ (Psophocarpus) 属に属する植物の中から選ばれる1種または2種以上の植物またはその抽出物からなる、経口用のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 産生関連遺伝子の発現抑制剤。

(2) 前記MMP産生関連遺伝子が、stratifin遺伝子である、(1)に記載のMMP産生関連遺伝子の発現抑制剤。

(3) マメ科シカクマメ (Psophocarpus) 属に属する植物の中から選ばれる1種または2種以上の植物またはその抽出物からなる、経口用MMP産生抑制剤。

[0009] 本発明は、MMP産生関連遺伝子の発現量に顕著な影響を及ぼすマメ科シカクマメ (Psophocarpus) 属に属する植物の抽出物からなる、有用な経口用MMP産生抑制剤を提供できる。

発明を実施するための形態

[0010] マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、細胞外マトリックスタンパク質を主要な基質とする一群の金属依存性プロテアーゼの総称名である。MMPは、胚形成、正常組織再構築、創傷治癒、および血管形成等の多数の生物プロセスにおいて、さらにアテローム、関節炎、癌、および組織潰瘍等

の疾患においても中心的な役割を担っている (Circ. Res. 2003, 92, 827-839)。正常な生理学的条件下では、MMPの活性が制御され、細胞外マトリックスの適切な分解が行われるが、この制御を失うと上記の疾患を発症する原因となり得る。また、皮膚においてMMPは真皮、表皮、および／または基底膜の構成成分を分解するため、皮膚の老化に関与することなども知られている。

[0011] MMPは、その構造および機能の面から、コラゲナーゼ群、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、マトリライシン群、膜型MMP (MT-MMP) 群、およびその他の群に分類されている。

[0012] コラゲナーゼ群には、MMP-1 (間質コラゲナーゼ)、MMP-8、MMP-13およびMMP-18等が含まれる。これらのMMPの重要な特性は、間質コラーゲンI、II、およびIII型を切断できることである。また、その他の細胞外マトリックス (ECM) および非ECM分子も消化できる。

[0013] ゼラチナーゼ群には、MMP-2、MMP-9等が含まれる。MMP-2は、I、II、およびIII型コラーゲンを消化できるが、MMP-9にこの能力はない。コラゲナーゼ等により初期分解で変性したコラーゲン断片のさらなる分解に関与しているだけでなく、マクロファージや線維芽細胞の組織浸潤や遊走時、血管新生時等における基底膜の分解に関与している。

[0014] ストロムライシン群には、MMP-3、MMP-10等が含まれる。これらMMP-3、10は、MMPを活性化するだけでなく、プロテオグリカンや、タイプIVコラーゲン、ラミニン、その他フィブロネクチン等の細胞外マトリックスの分解に関与している。

[0015] マトリライシン群には、MMP-7、MMP-26が含まれる。MMP-7はECMを分解するだけでなく、プロ- α -デフェンシン、Fas-リガンド、プロ-TNF- α 、およびE-カドヘリン等の細胞表面分子の分解に関与している。

[0016] MT-MMP群には、I型膜貫タンパク質であるMMP-14、MMP-15、MMP-16およびMMP-24、およびグリコシルホスファチジル

イノシトール（GPI）アンカータンパク質であるMMP-17およびMMP-25が含まれる。これらのMMPも多数の細胞外マトリックスの分解に関与している。

[0017] これらのMMP産生に関連する物質としてストラチフィン（stratifin）が知られている。Medinaらは、皮膚繊維芽細胞のMMP-1過剰発現にストラチフィンが関与すること、並びにMMP-3、MMP-10、MMP-8、およびMMP-24等のMMPがストラチフィンにより上方制御されることを報告している（Mol. Cell Biochem. 2007, 305, 255-264）。

[0018] したがって、本明細書において、MMP産生抑制剤とは、制御を失った、または過剰なMMP産生を適切に抑制することができる剤のことを言う。より具体的には、MMP産生に関連する遺伝子の発現を抑制する。当該MMP産生に関連する遺伝子としては、stratifinが挙げられる。

[0019] 本発明の経口用MMP産生抑制剤に用いられるシカクマメ（Psophocarpus）属に属する植物は、シカクマメ属に属する植物であれば特に限定されるものでなく、任意に用いることができる。中でもシカクマメ（学名：Psophocarpus tetragonolobus）が好ましく用いられる。シカクマメは日本にも移入され、栽培されている。改良品種として「ウリズン」等が知られている。本発明ではこれら改良品種も含まれる。市販品はサカタのタネなどで購入することができる。

[0020] シカクマメは生のままでも乾燥したものでも使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いることが好ましい。シカクマメの使用部位としては、種子、莢、葉、花、根、全草等、任意に用いられ得る。中でも種子または莢が好ましく用いられる。

[0021] シカクマメの抽出物は常法より得ることができ、例えば、シカクマメを必要により乾燥した後、抽出溶媒に一定期間浸漬するか、あるいは加熱還流している抽出溶媒と接触させ、次いで濾過し、濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水、メタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3

ーブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル等の有機溶媒を、それぞれ単独であるいは適宜組み合わせて用いることができる。上記溶媒で抽出して得た抽出液をそのまま、あるいは濃縮したエキスをを用いるか、あるいはこれらエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー（例えばアンバーライトXAD-2）のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したものも使用することができる。また分配法、例えば水／酢酸エチルで抽出した抽出物等も用いることができる。

[0022] こうして得られる抽出液は、そのまま、あるいはエタノール等でさらに希釈し、または固化後、乾燥物をそのまま、もしくは乾燥物を例えばエタノールに再溶解して、本発明で用いることができる。

[0023] このようにして得られたシカクマメ抽出物は、安全性が高く、優れたMMP産生抑制作用を有する。シカクマメおよびその抽出物が経口によりMMP産生抑制作用を有することはこれまで全く知られておらず、本発明者らによってMMP産生関連遺伝子の発現量に影響を及ぼすことが初めて確認されたものである。

[0024] 本発明のMMP産生抑制剤を飲食品や飼料等に配合する場合、シカクマメ抽出物の配合量（乾燥質量）は、それらの種類、目的、形態、利用方法などに応じて、適宜決めることができ、例えば、飲食品全量中に0.0001～50質量％程度とすることができる。特に、保健用飲食品等として利用する場合には、本発明の有効成分を所定の効果が十分発揮されるような量で含有させることが好ましい。

[0025] 飲食品や飼料の形態としては、例えば、顆粒状、粒状、ペースト状、ゲル状、固形状、または、液体状に任意に成形することができる。これらには、飲食品等に含有することが認められている公知の各種物質、例えば、結合剤、崩壊剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、矯味剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤やpH調製剤などの賦形

剤を適宜含有させることができる。

[0026] 本発明のMMP産生抑制剤を機能性剤（例えば、栄養補助剤、機能性飲食品、疾病者用食品、特定保健用食品等）として用いる場合、剤型は任意で、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の経口用固形製剤や、内服液剤、シロップ剤等の経口用液体製剤など、いずれの形態にも公知の方法により適宜調製することができる。これらの機能性剤には、通常用いられる結合剤、崩壊剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、矯味剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、安定化剤やpH調製剤などの賦形剤を適宜使用してもよい。

[0027] 本発明のMMP産生抑制剤を、飲食品、飼料、機能性剤等として用いる場合、MMP産生に関連する遺伝子発現を有意に抑制するため、MMPの過剰発現が原因となる疾患や障害、例えば、アテローム、関節炎、癌、および組織潰瘍等、および／またはUVや乾燥による皮膚バリア破壊を引き起こすような皮膚障害の予防および／または改善に役立つ。このため、上記症状の治療、予防、改善等の生理機能をコンセプトとして、その旨を表示した機能性飲食品、疾病者用食品、特定保健用食品等に応用することができる。

実施例

[0028] 1. シカクマメ種子エキス経口摂取とバリア破壊

HR-1 マウス（1群6匹）を3群用意し、シカクマメ種子エキスまたは溶媒（カルボキシメチルセルロース）を5週間、週5回（月から金曜日）、200 mg/kg/dayの量を経口摂取させた（シカクマメ種子エキス摂取は1群、溶媒摂取群は2群）。また、シカクマメまたは溶媒の摂取開始1週間後から、シカクマメ種子エキス摂取群および溶媒摂取群1群に対し、テープストリッピング（TS）によるバリア破壊を週3回（月、水、金曜日）、4週間行った。1回のバリア破壊操作はセロファンテープ（ニチバン社）を背部皮膚の左側に貼って剥がす操作を繰り返すことで行った。経皮水分蒸散量をVapometer（Delfin社）でモニターし、7~10mg/cm²/hとなった時点でバリア破壊操作を終了した。

[0029] 2. マイクロアレイ解析

シカクマメ種子エキスマたは溶媒を経口摂取させたマウスの背部皮膚を採取し、液体窒素で凍結保存した。凍結皮膚組織を液体窒素中でクライオプレスにより破碎し、Isogenで細胞内のRNAを抽出し、さらにRNeasyキット(Qiagen社)により精製した。精製したRNAを鋳型として、マニュアル(Affymetrix社)に従い、ラベル化プローブを合成し、約4万個の遺伝子プローブについてGene Chip(whole mouse genome 320.2, Affymetrix社)上でハイブリダイゼーションを行い、蛍光ラベル強度をマイクロアレイ用スキャナー(Affymetrix社)でスキャンし、数値データを取得した。

取得したデータを統計分析ソフトウェア「R」を用いて、the Factor Analysis for Robust Microarray Summarization (FARMS) 法で正規化し、サンプルのクラスター解析を実施して、樹形図を得、各実験群が分離していることを確認した。Rank Products法によってデータをランク付けし、各Probe IDのfalse discovery rate (FDR)とランキング順の積が1以下となる、すなわち理論的に擬陽性が含まれる確率が1以下である遺伝子群を選択して以降の解析を行った。

[0030] Ingenuity Pathway Analysis ver7.5 (IPA)を用いて、皮膚に関連する遺伝子リスト(1121個)を得て、また、シカクマメエキス摂取によって発現低下した遺伝子(1362個)と共通する遺伝子リスト(128個)を得た。そのうち、MMP産生に関連するstratifin遺伝子についてはシカクマメエキスの経口摂取の影響が顕著であった。

[0031] 3. 結果

上記実験による、MMP産生に関連するstratifin遺伝子発現量の変化を表1に示す。

[0032] [表1]

遺伝子名	遺伝子発現量		
	未処置	バリア破壊	バリア破壊 +シカクマメエキス
stratifin	789	2345	279

[0033] マイクロアレイ解析より、バリア破壊処理のみを行った群は、未処置の群と比較して、MMP産生に関連するstratifyn遺伝子発現量の上昇が認められた。これに対し、バリア破壊に加えてシカクマメエキスを投与した群は、バリア破壊処理のみを行った群と比較して、有意な発現量の減少が認められた。つまり、テープストリッピングによる皮膚バリア破壊を受けてMMP産生に関連する遺伝子発現は増加する傾向にあり、シカクマメ種子抽出物を経口摂取することにより、当該遺伝子発現を抑制する傾向にあることが示された。これは、皮膚バリア破壊に対しては、創傷治癒などに関与するとも言われるMMPの発現に関連するstratifyn遺伝子の発現が増加し、これに対してシカクマメ種子抽出物を経口摂取させることにより、当該遺伝子の発現を適切に抑制したと考察することができる。

[0034] また、未処置の群と比較しても、シカクマメ種子抽出物を経口摂取した群では、stratifyn遺伝子発現量が減少した。

[0035] 以上の結果から、本発明のMMP産生抑制剤は、MMP産生に関連する遺伝子の発現量を有意に抑制する有効な剤であることが確認できた。

請求の範囲

- [請求項1] マメ科シカクマメ（*Psophocarpus*）属に属する植物の中から選ばれる1種または2種以上の植物またはその抽出物からなる、経口用のマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）産生関連遺伝子の発現抑制剤。
- [請求項2] 前記MMP産生関連遺伝子が、*stratifin*遺伝子である、請求項1に記載のMMP産生関連遺伝子の発現抑制剤。
- [請求項3] マメ科シカクマメ（*Psophocarpus*）属に属する植物の中から選ばれる1種または2種以上の植物またはその抽出物からなる、経口用MMP産生抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/057588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/48(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K36/48, A61P9/10, A61P17/16, A61P19/02, A61P35/00, A61P43/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-24211 A (Shiseido Co., Ltd.), 04 February 2010 (04.02.2010), claims; examples; paragraphs [0012], [0026]; example of formulation (Family: none)	1-3
Y	J. Food Sci., 2010, Vol.75 No.1, pp.C28-C35, Table.1-3, page C30, left column, lines 5 to 8, page C33, right column, lines 15 to 18	1-3
Y	Fragr. J., 2000, Vol.28 No.12, pp.22-27, Abstract, page 25, '3-3. Kasanka Shishitsu no MMP-1 Sansei Sokushin eno Kiyo', fig. 8, page 26, '3-5. Matome', respective columns	1-3

☒ 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
06 June, 2012 (06.06.12)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2012 (19.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/057588

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/064975 A1 (Shiseido Co., Ltd.), 22 June 2006 (22.06.2006), claims; examples; description, page 9, 11th to 10th lines from the bottom & US 2008/0107761 A1 & EP 1829525 A1 & CN 101076316 A & KR 10-2007-0084456 A	1-3
Y	Cancer Res., 2009, Vol.69 No.15, pp.6339-6346 title, entire text, each figure	1-3

It is considered that these claims relate to the provision of an inhibitor of the expression of a gene associated with the production of matrix metalloprotease (referred to as "MMP", hereinbelow). However, only a stratified expression inhibitory effect of an extract of *Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C. with ethanol is confirmed actually in the description of the present application.

(i) The classification of plants is made according to the shapes or the like of the plants, and it cannot be considered that plants belonging to the same family, genus or the like always contain the same extract component. Therefore, it cannot be considered that the results on *Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C. demonstrate that the above-stated inhibitory effect can also be achieved in embodiments utilizing *Psophocarpus* plants other than *Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C.

Further, (ii) as disclosed in document 4, an extract of *Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C. can promote the expression of fibrin 5 which corresponds to a gene associated with the production of MMP. Thus, it cannot be considered that the extract from *Psophocarpus tetragonolobus* (L.) D.C. inhibits the expression of any gene which corresponds to the gene associated with the production of MMP or that the expression of MMP can be inhibited by the inhibition of the expression of the gene as long as the gene is associated with the expression of MMP.

In conclusion, it is not considered that the inventions set forth in these claims are supported by the description within the meaning of PCT Article 6, and furthermore, it is also not considered that the inventions set forth in claims is disclosed in the description of the present application to an extent such that a person skilled in the art can execute within the meaning of PCT Article 5, and therefore, this search has been carried out within the scope supported by the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K36/48(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K36/48, A61P9/10, A61P17/16, A61P19/02, A61P35/00, A61P43/00

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 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

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	JP 2010-24211 A (株式会社資生堂) 2010.02.04, 特許請求の範囲、実施例、【0012】、【0026】、配合処方例 (ファミリーなし)	1 - 3
Y	J. Food Sci., 2010, Vol.75 No.1, pp.C28-C35, Table.1-3, 第C30 頁左欄第5 - 8 行、第C33 頁右欄第15 - 18 行	1 - 3
Y	Fragr. J., 2000, Vol.28 No.12, pp.22-27 Abstract、第25 頁「3-3. 過酸化脂質のMMP-1 産生促進への寄与」、図8、 第26 頁「3-5. まとめ」各項	1 - 3

☒ 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 6 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 6 . 2 0 1 2

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)

鈴木 理文

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

4 U

4 4 3 1

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	WO 2006/064975 A1 (株式会社資生堂) 2006.06.22, 特許請求の範囲、実施例、明細書第9頁下から11行～下から10行 & US 2008/0107761 A1 & EP 1829525 A1 & CN 101076316 A & KR 10-2007-0084456 A	1 - 3
Y	Cancer Res., 2009, Vol.69 No.15, pp.6339-6346 標題、全文、各 Fig	1 - 3

これらの請求項は、マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMPという）産生関連遺伝子発現抑制剤を提供するためのものと認められるが、本願明細書において実際に確認されたものは、シカクマメのエタノール抽出物の、**stratifin** 発現抑制効果のみである。

そして、(i)植物の分類は植物体の形状等に基づくものであり、必ずしも含まれる抽出成分が同じ科、属等において同様のものであることを意味するものではないから、上記シカクマメの結果により、該シカクマメ以外のいかなるシカクマメ属植物を用いた態様においても、必ず上記抑制効果が奏されるものとは認められない。

また、(ii)文献4にも記載されるとおり、シカクマメ抽出物は、MMP産生関連遺伝子に該当するフィブリン5の発現を促進するのであるから、シカクマメ抽出物がMMP産生関連遺伝子に該当するいかなる遺伝子の発現を抑制するとともに、また、該遺伝子がMMPの発現に関連しさえすれば、該遺伝子の発現抑制によりMMPの発現が抑制されるものとも、いずれも認められない。

したがって、これらの請求項に記載の発明は、条約第6条の意味において明細書に裏付けがされているものとは認められず、また、条約第5条の意味において、本願明細書には、請求項に記載の発明が、当業者が実施することができる程度に開示されているともいえないため、明細書に裏付けられている範囲において、国際調査を行った。