

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年11月23日 (23.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/123466 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/575 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 36/896 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07J 53/00 (2006.01)

〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 山田 宗夫 (YAMADA, Muneo) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 川口 嘉之, 外(KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/303711

(22) 国際出願日: 2006年2月28日 (28.02.2006)

(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2005-144384 2005年5月17日 (17.05.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 森永乳業株式会社 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目33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): 田中美順 (TANAKA, Miyuki) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 三澤 江里子 (MISAWA, Eriko) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 羽原 式子 (HABARA, Noriko) [JP/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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS, FOOD OR DRINK FOR IMPROVING PANCREATIC FUNCTIONS

(54) 発明の名称: 膵臓機能改善のための医薬又は飲食品

(57) Abstract: Use of compounds having cyclolanostane skeletons, for example, 9,19-cyclolanostan-3-ol and 24-methylene-9,19-cyclolanostan-3-ol in drugs, food or drink for improving pancreatic functions as the active ingredient.

(57) 要約: 9, 19-シクロラノスタン-3-オール、及び24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール等のシクロラノスタン骨格を有する化合物を、膵臓機能改善のための医薬又は飲食品の有効成分とする。

WO 2006/123466 A1

明 細 書

膵臓機能改善のための医薬又は飲食品

技術分野

[0001] 本発明は、安全に摂取でき、尚且つ膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善効果を有する化合物を含む、膵臓機能改善用の医薬又は飲食品に関する。

背景技術

[0002] 膵臓は、膵島(ランゲルハンス島(ラ氏島))と呼ばれる内分泌腺組織と、消化酵素の分泌を行う外分泌腺組織によって構成される器官である。ランゲルハンス島には β 細胞、 α 細胞、 δ 細胞、パンクレアティックポリペプチド細胞などが存在し、血糖や代謝の制御に大きな影響を及ぼしている。この中でも β 細胞は、インスリンを産生する細胞として特に重要な役割を担っている。

[0003] 糖尿病は日本の成人の10%に認められる高頻度の代謝異常であるが、原因の一つとされる膵臓の β 細胞障害の疫学において、境界型高血糖の個体ではもちろん β 細胞障害があるが、耐糖能が正常な個体のなかにも明らかに β 細胞機能が低下した個体が30%混在している。また現代の日本で平均的な社会生活を送る成人は程度の差こそあれ、高頻度にインスリン抵抗性を生ずるといわれているが、インスリン抵抗性を生じている場合、 β 細胞機能障害を起こさない人は血糖値が上昇せず、 β 細胞機能障害を起こす人は血糖値が正常耐糖能から境界型高血糖へと上昇すると考えられている(非特許文献1)。

[0004] 現在のところ、膵臓機能障害に対しては原因となる病態あるいは因子を取り除くことで、膵臓機能の自然回復を促す治療法が用いられているが、いったん低下した膵臓の機能を積極的に回復させる治療方法や薬剤はいまだ用いられておらず、膵臓細胞保護剤もしくは障害を受けた膵臓細胞の改善剤が医療現場で求められている。

[0005] 膵臓機能障害は、膵臓の内分泌腺あるいは外分泌腺機能が低下あるいは異常に亢進した病態を意味する。

膵臓機能障害の治療剤の先行技術には、BDNFなどの神経栄養因子を有効成分

とするもの(特許文献1)、グリセリン誘導体を有効成分とするもの(特許文献2)、ベーターセルリン酸蛋白質またはそのムテインを含有してなる膵臓機能改善剤(特許文献3)などがあるが、これまでBDNFは炎症時や神経障害時に他の伝達物質とともに小型DRGニューロンの中枢端より放出され、後角細胞上でNMDA受容体をチロシリン酸化することで疼痛情報伝達の促進に関与していると考えられており(非特許文献2)、実際の使用には制限があると考えられる。

[0006] また、特許文献2に開示されているグリセリン誘導体は、特許文献4に記載されている化合物であって、抗血小板活性化因子(PAF)作用を有するDIC、ショック、アレルギー、急性膵炎、くも膜下出血時の脳攣縮等の予防・治療剤であり、虚血状態での臓器保存、移植後血液再灌流あるいは手術による血流障害等の過程で生じる臓器障害を予防・治療・改善する、臓器障害予防・治療・改善効果をも有していることが見いだされたものであるが、この薬剤はこれら症状を伴わない慢性的な膵臓疾患に適しているとは言いがたい。

[0007] また、特許文献3で開示されているベーターセルリン酸蛋白質またはそのムテインを含有してなる膵臓機能改善剤は、未分化膵臓幹細胞に作用して、インシュリンを産生する膵臓 β 細胞への分化を促進する作用および、未分化幹細胞を膵臓の他の細胞、例えば、パンクレアティックポリペプチドを産生するF細胞へと分化誘導させる作用も有するものであり、未熟な細胞が枯渇した状態では効果が期待できるものではない。加えてこの蛋白質のmRNAは、脳以外の各種臓器、例えば肝臓、腎臓、膵臓などで検出されているが、その機能の詳細はほとんど明らかにされていないことから、臨床で直ちに使用できるものとは言いがたい。

[0008] また特許文献5においては、ラノスタン骨格または3, 4-セコラノスタン骨格を有する化合物に、インスリン作用増強活性があることが開示されているが、その効果は、脂肪細胞の分化調節におけるインスリンの作用を増強させるものであり、膵臓における疾患に対する効果については不明であった。

[0009] 一方、シクロラノスタン骨格を持つ化合物に関する先行技術文献としては、シクロブラノール又はシクロブラノールフェルラ酸エステル(特許文献6)、24-メチレンシクロアルタノールを主成分とする精神安定剤(特許文献7)、抗脂血剤(特許文

献8)、インターフェロン誘起剤(特許文献9)、排卵誘発剤(特許文献10)、発癌予防剤(特許文献11)が開示されている。また、今回のシクロラノスタン骨格を有する化合物が、これまでに膵臓機能保護あるいは、膵臓組織保護作用を有することはこれまでに報告されていない。

[0010] ユリ科アロエ属は、アロエベラ(*Aloe barbadensis* Miller)やキダチアロエ(*Aloe arbor escen* Miller var. *natalensis* Berger)等を含む植物群で、様々な効能があることが経験的に知られており、アロエ属植物の用途に関する先行技術文献には、免疫修飾性多糖類(特許文献12)、アロエ抽出物のブタノール画分又はアロインを含有することを特徴とする免疫抑制改善剤(特許文献13)、HSP60ファミリーに属するタンパク質のアロイン誘導體含有合成抑制剤(特許文献14~16)、アロエ葉皮由来のレクチン活性蛋白質(特許文献17)、及び血糖値改善に関するもの(非特許文献3~5、特許文献18~21)等が開示されている。

特許文献1:国際公開番号WO00/62796

特許文献2:特開平07-285866号公報

特許文献3:特開平09-188630号公報

特許文献4:特開平10-045604号公報

特許文献5:特開平10-330266号公報

特許文献6:特開昭50-160262号公報

特許文献7:特開昭55-153719号公報

特許文献8:特開昭59-27824号公報

特許文献9:特開昭59-36623号公報

特許文献10:特開昭59-73600号公報

特許文献11:特開2003-277269号公報

特許文献12:特表2001-520019号公報

特許文献13:特開平08-208495号公報

特許文献14:特開平10-120576号公報

特許文献15:特開平10-045604号公報

特許文献16:特開平10-036271号公報

特許文献17:特開平09-059298号公報

特許文献18:特開昭60-214741号公報

特許文献19:特開2003-286185号公報

特許文献20:米国特許第4598069号明細書

特許文献21:米国特許出願公開第2003/0207818号明細書

非特許文献1:日本臨床、通巻第748号、第1巻、第615～617ページ、1999年

非特許文献2:日本臨床、通巻第808号、第2巻、第405～409ページ、2002年

非特許文献3:フィットメディスン(Phytomedicine)、第3巻、第245～248ページ、1996年

非特許文献4:フィットセラピー・リサーチ(Phytotherapy Research)、第15巻、第157～161ページ、2001年

非特許文献5:フィットセラピー・リサーチ(Phytotherapy Research)、第7巻、第37～42ページ、1993年

発明の開示

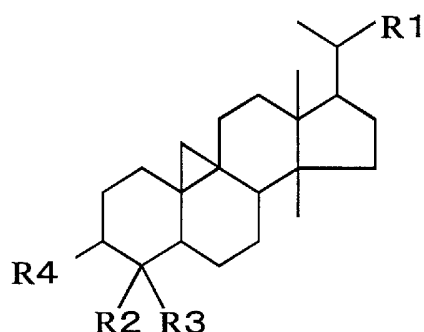
[0011] 本発明の課題は、食経験上安全に摂取でき、かつ、入手容易な原料から、医薬又は飲食品として好ましくない成分を含まず、かつ、膵臓機能改善に適した医薬又は飲食品を提供することである。

[0012] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、シクロラノスタン骨格を持つ化合物が、安全に摂取でき、かつ、膵臓機能改善作用、特に膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善作用を有することを見出した。本発明は、上記の知見に基づき完成されたものである。

すなわち、本発明はシクロラノスタン骨格を持つ化合物を有効成分として含む、膵臓機能改善のための医薬または飲食品を提供するものである。

より具体的には、下記の一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、膵臓機能改善のための医薬又は飲食品を提供する。

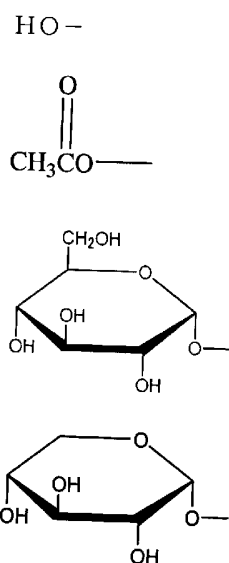
[0013] [化1]



(1)

式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。

[0014] [化2]

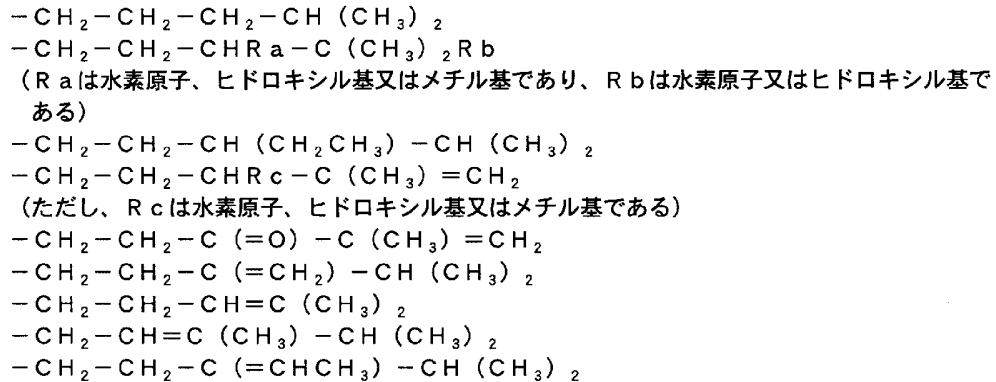


[0015] 本発明の医薬又は飲食品は、膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善であることを好ましい態様としている。

前記医薬又は飲食品は、前記化合物のR2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基であることを好ましい態様としている。また、前記医薬又は飲食品は、前記化合物のR1が、下記式のいずれかで表されることを好ましい態様

としている。

[0016] [化3]



[0017] また、前記医薬又は飲食品は、前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールであることを特に好ましい態様としている。

[0018] また、前記医薬は、前記化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含むことを好ましい態様としている。

[0019] また、前記飲食品は、前記化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含むことを好ましい態様としている。

[0020] また、本発明はさらに、前記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する膵臓機能改善のための医薬、或いは前記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する膵臓機能改善のための飲食品を提供するものであって、膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善である事が好ましい。また、本発明の医薬又は飲食品は、前記植物がイネ科又はユリ科の植物であることが好ましく、前記ユリ科の植物がアロエ属に分類される植物であることを特に好ましい態様としている。

[0021] 本発明はさらに、膵臓機能改善のために用いられるものである旨の表示を付した上記飲食品を提供する。

以下、上記医薬又は飲食品を、総称して「本発明の医薬又は飲食品」ということがある。

[0022] 本発明はまた、膵臓機能改善用の医薬の製造における、前記一般式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物の使用を提供する。本発明の使用は、膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善であることを好ましい態様としている。また、本発明の使用は、前記化合物又はそれを含む組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含むことを好ましい態様としている。

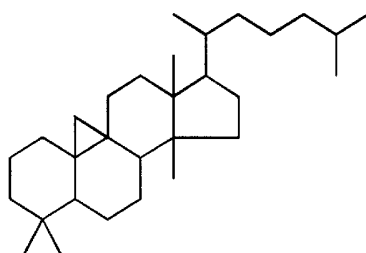
[0023] 本発明はまた、膵臓内分泌腺細胞を保護し、または機能を改善する方法であって、前記化学式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物を、膵臓内分泌腺細胞を保護し、または機能を改善しようとする対象に投与することを特徴とする方法を提供する。本発明の方法は、膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善であることを好ましい態様としている。本発明の方法は、前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含むことを好ましい態様としている。

発明を実施するための最良の形態

[0024] 次に、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。

[0025] 本発明の医薬又は飲食品の一つの形態は、シクロラノスタン骨格を持つ化合物であって、膵臓機能改善作用、特に膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善作用を持つ化合物(以下、「本発明の化合物」ということがある)を有効成分として含むものである。シクロラノスタン骨格とは、下記一般式(2)で表される化合物をいう。

[0026] [化4]

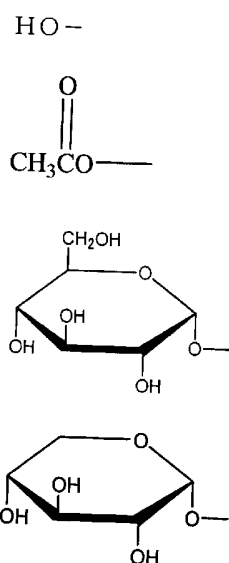


(2)

[0027] シクロラノスタン骨格を持つ化合物として具体的には、前記一般式(1)で表される化合物が挙げられる。シクロラノスタン骨格を持つ化合物に存在する二重結合の数は特に限定されない。また、環内に存在する二重結合の数も限定されず、2個以上の二重結合が存在する場合にはそれらは共役していてもよい。なお、本発明の医薬又は飲食品は、本発明の化合物を2種類以上含むものであってもよい。

本発明の化合物は、前記一般式(1)において、R1は炭素原子数6~8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、二重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。

[0028] [化5]



[0029] 前記一般式(1)において、R1は、下記式で表される基のいずれかであることが好ま

しい。

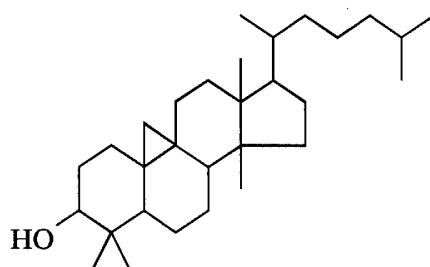
[化6]

- (i) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (ii) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}_a-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}_b$
 (R_aは水素原子、ヒドロキシル基又はメチル基であり、R_bは水素原子又はヒドロキシル基である)
 (iii) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (iv) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}_c-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
 (ただし、R_cは水素原子、ヒドロキシル基又はメチル基である)
 (v) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
 (vi) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (vii) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 (viii) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (ix) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CHCH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0030] また、前記一般式(1)において、R₂及びR₃がいずれもメチル基であり、かつ、前記R₄がヒドロキシル基であることが好ましい。

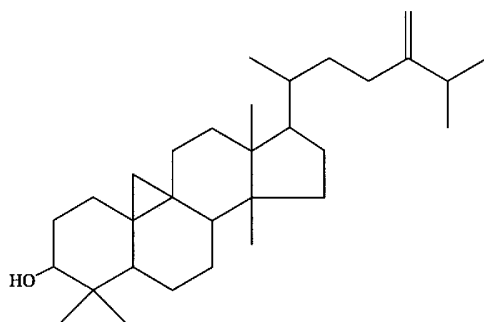
前記化合物として最も好ましい化合物は、下記式で表される9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(3))、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(4))である。

[0031] [化7]



(3)

[0032] [化8]



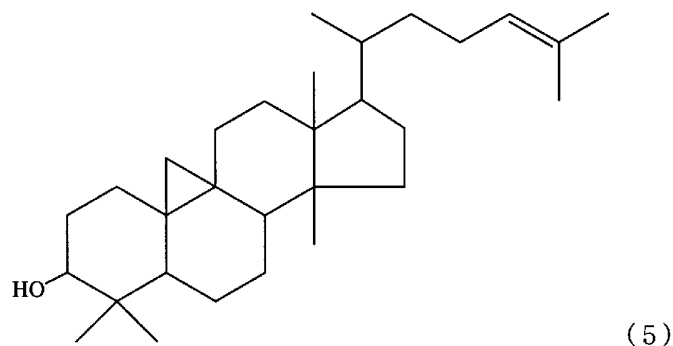
(4)

[0033] すなわち、9, 19-シクロラノスタン-3-オールは、前記一般式(1)において、R2及びR3がメチル基であり、R4がヒドロキシル基であって、R1が前記式(i)で表される基である。24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールは、前記一般式(1)において、R2及びR3がメチル基であり、R4がヒドロキシル基であって、R1が前記式(vi)で表される基である。

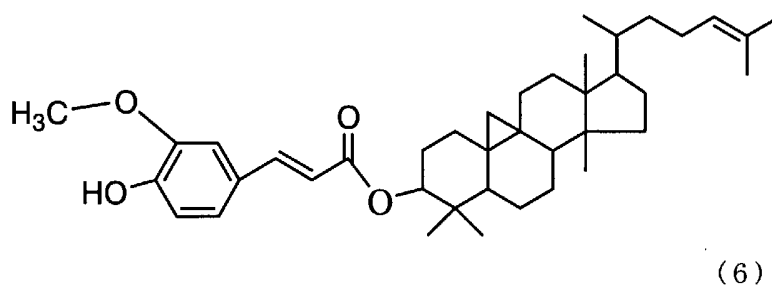
[0034] 本発明の化合物は、シクロアルテノール(式(5))、または24-メチルシクロアルタノール(式(7))であってもよい。これらの化合物はいずれも前記一般式(1)において、R2及びR3がメチル基であり、R4がヒドロキシル基であるが、R1については、シクロアルテノールが前記式(vii)で表される基であり、24-メチルシクロアルタノールは前記式(ii) ($R_a = CH_3$ 、 $R_b = H$)で表される基である。

[0035] 本発明の化合物は、公知の製造方法に準じて化学的に製造することができる。たとえば、シクロアルテノール(式(5))および24-メチレンシクロアルタノール(24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールの慣用名である)(式(4))の製造法については特開昭57-018617号公報にて開示され、ガンマーオリザノールからのシクロアルテノールフェルレート(式(6))の製造法およびこの加水分解物を出発物質とした化合物の合成法について、特開2003-277269号公報に開示されている。また、さらに一般式(1)のR1部分に二重結合を含むものは、二重結合部分をオゾン分解反応でアルデヒドにして、それにフォスホン塩を結合させる手法また、二重結合物に水素添加する手法あるいは、二重結合部分をオゾン酸化を行い、アルデヒドもしくは酸に転換する手法を用いた場合、様々な誘導体化合物の製造が可能になる。また、製造方法は化学的な合成方法に限定されるものでなく、微生物等を利用して生物学的に製造してもよい。あるいは、微生物由来の酵素を用いて製造しても良い。

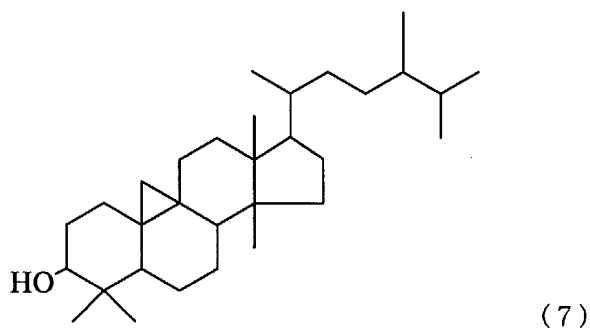
[0036] [化9]



[0037] [化10]



[0038] [化11]



[0039] 本発明の医薬又は飲食品は、前記化合物の一種を単独で含んでもよく、任意の2種以上を含んでもよい。

[0040] シクロラノスタン骨格を持つ化合物は、ユリ科、マメ科、イネ科、ナス科およびバショウ科などの植物に含まれていることが知られている（[フィトケミストリー (Phytochemistry)、米国、1977年、第16巻、第140～141ページ]、[ハンドブック・オブ・フィトケミカル・コンスティチュエント・オブ・GRAS・ハーブ・アンド・アザー・エコノミック・プランツ (Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plan

ts)、1992年、米国、シーアールシープレス]、又は[ハーゲルズ・ハントブーフ・デア・ファルマツォイティシエン・プラクシス(Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis)、第2～6巻、1969～1979年、ドイツ、シュプリンガー・フェアラーケベルリン]参照)。よって、これらの植物より、有機溶媒抽出法または熱水抽出法などの方法を用いて抽出することも可能である。

本発明において、本発明の化合物は、前記等の方法で精製されたものであってもよいが、同化合物を有効量含む限り、植物の抽出物又はその分画物等の組成物であつてもよい。

[0041] 具体的には、ユリ科に属する植物としては、アロエ属又はアリウム属に属する植物が挙げられる。また、アロエ属植物としては、アロエベラ(Aloe barbadensis Miller)、アロエフェロックスミラー(Aloe ferox Miller)、アロエアフリカーナミラー(Aloe africana Miller)、キダチアロエ(Aloe arborescens Miller var. natalensis Berger)、アロエスピカータバイカー(Aloe spicata Baker)等が挙げられる。

[0042] 本発明の化合物又はそれを含む組成物の製造は、前記植物の全体を用いてもよいが、葉肉(透明ゲル部分)を用いることが好ましい。このような植物又はその一部をホモジナイザー等を用いて破碎して液状化し、有機溶媒又は熱水で抽出する。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル;アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン;ジエチルエーテル、石油エーテル等のエーテル;ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン、ベンゼン等の炭化水素;四塩化炭素、ジクロロメタン、クロホルム等のハロゲン化炭化水素;ピリジン等の複素環化合物、エチレングリコール等のグリコール;ポリエチレングリコール等のポリアルコール;アセトニトリル等のニトリル溶媒、及びこれらの溶媒の混合液等が挙げられる。また、これらの溶媒は無水であつてもよく、含水状態であつてもよい。これらの溶媒の中では、特に、酢酸エチル/ブタノール混合液(3:1)、若しくはクロロホルム/メタノール混合液(2:1)が好ましい。

[0043] 抽出方法としては、通常の植物成分の抽出に用いられる方法を用いることができる。通常、新鮮な植物又は乾燥植物1質量部に対し、有機溶媒1～300質量部を用いて、攪拌又は振盪しながら、溶媒の沸点以下の温度で加熱還流するか、常温で超音

波抽出する方法が挙げられる。抽出液は、濾過又は遠心分離等の適当な方法により、不溶物を分離して粗抽出物を得ることができる。

[0044] 抽出物は、各種クロマトグラフィー、例えば順相又は逆相のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製することができる。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいては、溶出溶媒としてクロロホルム/メタノール混合液のグラジエントを用いると、クロロホルム:メタノール=25:1程度で本発明の化合物が溶出される。また、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいては、溶出溶媒としてヘキサン:酢酸エチル混合液(4:1)を用いると、本発明の化合物は最初の方のフラクションとして溶出される。得られたフラクションは、さらにHPLC等により精製することができる。

[0045] また、本発明に用いる化合物は、化学的な合成法、又は、微生物又は酵素等を利用した生物学的方法又は酵素的方法によって製造してもよい。

[0046] 本発明の化合物の構造は、例えば、マススペクトル法(MS)及び核磁気共鳴スペクトル法(NMR)等によって確認することができる。

[0047] 本発明の化合物は、膵臓機能改善作用、特に膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善の作用を有する。したがって、膵臓機能改善作用、特に膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善のための医薬または飲食品の有効成分として使用することができる。尚、本発明において、膵臓内分泌腺細胞の保護とは、膵臓内分泌腺細胞を種々の原因による変性から保護すること、又は、膵臓内分泌腺細胞のインスリン産生能が低下することを防止することを意味する。また、膵臓内分泌腺細胞の機能改善とは、インスリン産生能が低下した膵臓内分泌腺細胞のインスリン産生能を高めることを意味する。膵臓内分泌腺細胞の変性、又は膵臓内分泌腺細胞の保護もしくは膵臓内分泌腺細胞の機能改善は、動物の膵臓組織切片の顕微鏡観察もしくは血清中のインスリン量測定により評価が可能である。

本発明の化合物は、上記作用を有する結果、膵臓内分泌腺細胞のインスリン産生能の低下を防止し、又はインスリン産生能が低下した膵臓内分泌腺細胞のインスリン産生能を高めることができる。

[0048] 後記実施例で使用したdb/dbマウスは、週齢が進むと共に膵臓の障害が見られることが知られている(Science, 153, 1127-1128, 1966)。このマウスに、抗酸化作用化

合物であるN-アセチル-L-システイン、ビタミンC及びビタミンEを併用投与した場合、膵臓中の β 細胞数の減少を一部予防できるとの報告があるが(Diabetes, 48, 2398-2406, 1999)、投与量はN-アセチル-L-システインだけでも100g/60kgであり、非常に大量の投与が必要となると予想される。それに対し、本願発明では、低用量で膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善の作用を發揮することが期待できる。

[0049] 本発明の医薬は、膵臓内分泌腺細胞の機能低下により引き起される疾患、例えば、急性膵炎、慢性膵炎、I型糖尿病、II型糖尿病における膵臓機能障害、老人性のインスリン分泌低下に伴う膵臓機能低下症等の疾患の治療剤又は予防剤の有効成分として使用することができる。また、本発明の化合物は、低毒性であることから、膵臓癌治療において、抗腫瘍剤と併用することもできる。本発明の医薬は、好ましくは、インスリン産生能の低下に伴う疾患のうち、高血糖改善用として用いるものは除かれる。

[0050] 尚、アロエベラの葉皮には、緩下作用を持つバルバロインやアロエエモジンが含まれており、緩下作用を期待しない医薬又は飲食品としては、好ましくないと考えられている。したがって、本発明の化合物を含む組成物は、これらの成分が含まれていないことが好ましい。また、アロエベラの葉肉又はその破砕物も、膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善用の医薬の有効成分として用いることができる。

[0051] 本発明の化合物は、そのまま本発明の医薬または飲食品の有効成分として利用することが可能である。また、本発明の化合物を含む、植物の有機溶媒抽出物もしくは熱水抽出物又はこれらの分画物(以下、「抽出物等」と呼ぶ)を医薬または飲食品の有効成分として利用してもよい。この場合、医薬に含有させる前記抽出物等は、本発明の化合物を、乾燥質量で0.001~10質量%含んでいることが好ましく、0.01~1質量%含んでいることがより好ましく、0.05~1質量%含んでいることが特に好ましい。また、飲食品に含有させる前記抽出物等は、本発明の化合物を、乾燥質量で0.0001~1質量%含んでいることが好ましく、0.001~1質量%含んでいることがより好ましく、0.005~1質量%含んでいることが特に好ましい。前記抽出物等は、本発

明の化合物を2種類以上含むものであってもよい。また、前記抽出物等は、溶液であってもよく、常法により凍結乾燥または噴霧乾燥して粉末として保存ないし使用することもできる。

[0052] 本発明の医薬は、本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の組成物をそのまま、若しくはこれらを製剤学的に許容される製剤担体と組み合わせて、経口的、又は非経口的にヒトを含む哺乳動物に投与することができる。尚、本発明の医薬において、本発明の化合物は医薬に許容される塩にすることもできる。医薬に許容可能な塩として、金属塩(無機塩)と有機塩との両方が含まれ、それらのリストは「レミントン・ファーマシューティカル・サイエンスーズ(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第17版、第1418ページ、1985年」に掲載されているものが例示される。具体的には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硫酸塩などの無機酸塩や、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩及びステアリン酸塩などの有機酸塩が非限定的に含まれる。また、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属の塩、リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。また、上記化合物もしくはその医薬上許容される塩の水和物等の溶媒和物も本発明に含まれる。

[0053] 本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、貼付剤、点眼剤、点鼻剤等を例示できる。製剤化にあたっては製剤担体として通常の腭臓等の内臓疾患の治療又は予防用の医薬に汎用される賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、界面活性剤、注射剤用溶剤等の添加剤を使用できる。また、本発明の効果を損わない限り、本発明の化合物又はそれを含む抽出物等と、他の腭臓疾患の治療又は予防作用を有する医薬とを併用してもよい。

[0054] 本発明の医薬中に含まれる本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の量は、特に限定されず適宜選択すればよいが、例えば、本発明の化合物の量として、製剤中に0.001~10質量%、好ましくは0.01~1質量%、特に好ましくは0.05~1質量

%とするのがよい。

- [0055] 本発明の医薬は、膵臓内分泌腺細胞の機能低下に起因する種々の疾病・合併症等の予防、並びにこれら疾病・合併症等のリスクを低減することが可能である。
- [0056] かかる膵臓内分泌腺細胞の機能低下に起因する種々の疾病・合併症としては、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、糖尿病等を例示することができる。
- [0057] 本発明の医薬の投与時期は特に限定されず、対象となる疾患の治療方法に従って、適宜投与時期を選択することが可能である。また、投与形態は製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、患者の症状の程度等に応じて決定されることが好ましい。
- [0058] 本発明の医薬の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件等により適宜選択される。通常有効成分としての本発明の化合物の量は、好ましくは0.001~50mg/kg/日、より好ましくは、0.01~1mg/kg/日での範囲となる量を目安とするのが良い。また、本発明の化合物を含む抽出物等を用いる場合は、抽出物等の乾燥質量として好ましくは0.1~1000mg/kg/日、より好ましくは、1~100mg/kg/日となるような量を目安とするのが良い。いずれの場合も、1日1回又は複数回に分けて投与することができる。
- [0059] 本発明の化合物又はそれを含む抽出物等は、飲食品(飲料又は食品)に含有させることもできる。飲食品としては、前記有効成分の効果を損なわず、経口摂取できるものであれば形態や性状は特に制限されず、前記有効成分を含有させること以外は、通常飲食品に用いられる原料を用いて通常の方法によって製造することができる。
- [0060] 本発明の飲食品中に含まれる本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の量は、特に限定されず適宜選択すればよいが、例えば、本発明の化合物の量として、飲食品中に0.0001~1質量%、好ましくは0.001~1質量%、特に好ましくは0.005~1質量%とするのがよい。
- [0061] 本発明の飲食品における用途としては、膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善効果を利用するような種々の用途をとることが可能である。例えば、「インスリン産生が低めの方」、「インスリンの働きが低めの方」、又は「膵臓の働きが気になる方」に適した飲食品、膵臓機能低下により引き起こされる糖尿病、及び過

度のアルコール摂取やストレスにより引き起こされる膵炎等の生活習慣病の危険要因の低減・除去に役立つ飲食品等の用途を例示することができる。

- [0062] 尚、本発明の飲食品において、「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善」とは、膵臓内分泌腺細胞の機能低下に起因して導かれる種々の健康への害を改善又は予防する事を意味しており、「ラ氏島機能保護」、「ラ氏島機能改善」、「 β 細胞機能保護」、「 β 細胞機能改善」、「インスリン産生増強」、「インスリン産生低下予防」、「インスリン作用増強」、「インスリン作用低下予防」等も、前記「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善」と同様の意味として、本発明において例示することができる。
- [0063] また、本発明の飲食品は、膵臓内分泌腺細胞の機能低下により引き起こされる疾患、例えば急性膵炎、慢性膵炎、I型糖尿病、II型糖尿病における膵臓機能障害、老人性のインスリン分泌低下に伴う膵臓機能低下症等の疾患の予防に有用である。さらに、本発明の飲食品は、膵臓内分泌腺細胞の機能低下に起因する種々の疾病・合併症等の予防、並びにこれら疾病・合併症等のリスクを低減することが可能である。また、本発明の化合物は、低毒性であることから、本発明の飲食品は、膵臓癌治療において抗腫瘍剤を投与されている患者にも有用である。
- [0064] かかる膵臓内分泌腺細胞の機能低下に起因する種々の疾病・合併症としては、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、糖尿病等を例示することができる。
- [0065] 本発明の飲食品は、膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善のために用いられるものである旨の表示を付した飲食品、例えば「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善用と表示された、膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善効果を有する化合物を含有する飲食品」、あるいは「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善用と表示された、植物抽出物を含有する飲食品」、「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善用と記載された、アロエベラ抽出物を含有する飲食品」、等として販売することが好ましい。
- [0066] 尚、以上のような表示を行うために使用する文言は、「膵臓内分泌腺細胞の保護または膵臓内分泌腺細胞の機能改善用」という文言のみに限られるわけではなく、それ

以外の文言であっても、膵臓内分泌腺細胞を保護し、または機能低下を改善する効果を表す文言であれば、本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。そのような文言としては、例えば、需要者に対して、膵臓内分泌腺細胞を保護し、または機能低下を改善する効果を認識させるような種々の用途に基づく表示も可能である。例えば、「インスリン産生が低めの方に適した」、又は「インスリンの働きが低めの方に適した」、「インスリン作用又はインスリン産生の低下により引き起こされる糖尿病、及び過度のアルコール摂取やストレスにより引き起こされる膵炎等の生活習慣病の危険要因(リスク)の低減・除去に役立つ」等の表示を例示することができる。

[0067] 前記「表示」とは、需要者に対して上記用途を知らしめるための全ての行為を意味し、上記用途を想起・類推させうるような表示であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体等の如何に拘わらず、すべて本発明の「表示」に該当する。しかしながら、需要者が上記用途を直接的に認識できるような表現により表示することが好ましい。具体的には、本発明の飲食品に係る商品又は商品の包装に上記用途を記載する行為、商品又は商品の包装に上記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引渡しのために展示し、輸入する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に上記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に上記用途を記載して電磁氣的(インターネット等)方法により提供する行為、等が例示できる。

[0068] 一方、表示としては、行政等によって認可された表示(例えば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示)であることが好ましく、特に包装、容器、カタログ、パンフレット、POP等の販売現場における宣伝材、その他の書類等への表示が好ましい。

[0069] また、例えば、健康食品、機能性食品、経腸栄養食品、特別用途食品、栄養機能食品、医薬用部外品等としての表示を例示することができ、その他厚生労働省によって認可される表示、例えば、特定保健用食品、これに類似する制度にて認可される表示を例示できる。後者の例としては、特定保健用食品としての表示、条件付き特定保健用食品としての表示、身体の構造や機能に影響を与える旨の表示、疾病リスク低減表示等を例示することができ、詳細に言えば、健康増進法施行規則(平成15年

4月30日日本国厚生労働省令第86号)に定められた特定保健用食品としての表示(特に保健の用途の表示)、及びこれに類する表示が、典型的な例として列挙することが可能である。

実施例

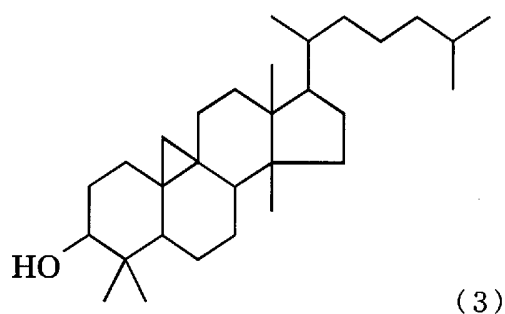
[0070] 次に実施例を示して本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

以下、シクロラノスタン骨格を持つ化合物の製造例を示す。

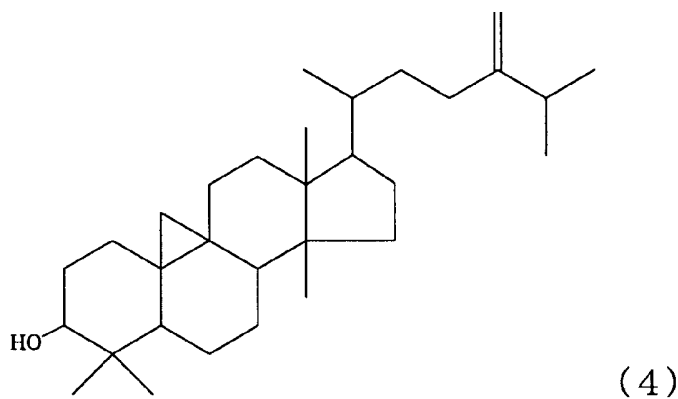
[0071] [製造例1]

9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(3))および24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(4))、シクロアルテノール(式(5))、24-メチルシクロアルタノール(式(7))は、以下の方法によって製造した。

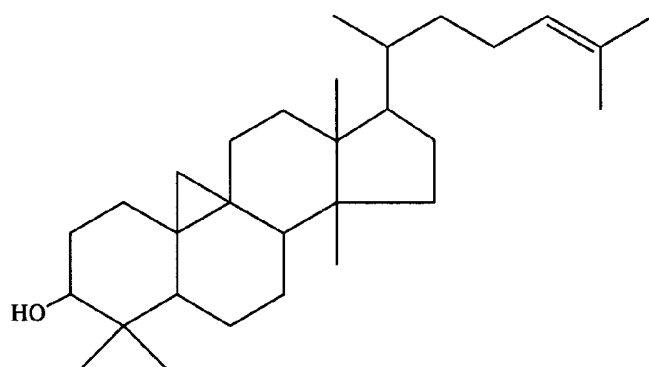
[0072] [化12]



[0073] [化13]

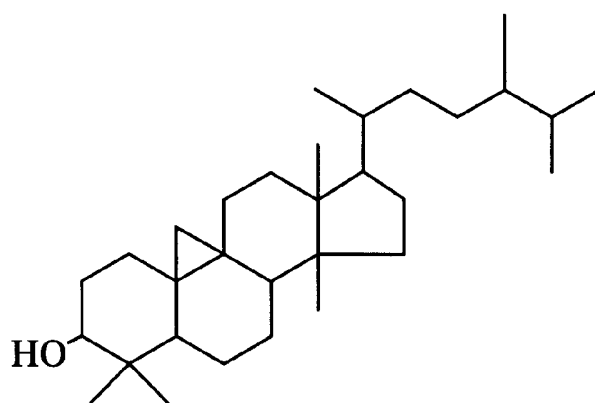


[0074] [化14]



(5)

[0075] [化15]



(7)

[0076] γ -オリザノール(オリザ油化社製)8.0gに蒸留水250ml、水酸化ナトリウム50g、イソプロパノール150ml、エタノール150ml、メタノール150mlを加え、マントルヒーターを用いて2時間加熱還流を行った。反応後、反応液を1300mlの水に注ぎ、生じた白色の析出物を吸引ろ過でろ取した。残存するアルカリを洗浄するために、ろ取した残渣を1000mlの水の中に懸濁させた後、再び吸引ろ過を行った。この操作を2回繰り返し、最終的な残渣を凍結減圧乾燥させることによりオリザノール加水分解物5.91gを得た。当該加水分解物はHPLCにて精製を行い、2435mgのシクロアルテノール、及び1543mgの24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを得た。

[0077] 得られたシクロアルテノールを用いて、9, 19-シクロラノスタン-3-オールの合成を行った。シクロアルテノール302mg、イソプロパノール150ml、および粉末状の5%パラジウム担持炭素触媒1.0gを仕込み、これをオートクレーブ内で密閉し、窒素

ガスで置換した後、水素ガス $3\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力をかけながら導入した。攪拌しながら過熱していき、 50°C になったところで、水素の圧力を $5\text{kg}/\text{cm}^2$ とし、吸収された水素を補うことで圧力を保ちながら6時間反応させた。反応液はろ過により触媒を除去し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム100%)により精製を行い、9, 19-シクロラノスタン-3-オール 275mg を得た。24-メチルシクロアルタノールの合成は、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを出発物質として行った。24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール 78mg 、イソプロパノール 150ml 、および粉末状の5%パラジウム担持炭素触媒 1.0g を仕込み、次いで、これをオートクレーブ内に密閉し、窒素ガスにて置換した後、水素ガス $3\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力をかけながら導入した。そして攪拌しながら加熱し、 50°C となったところで、水素の圧力を $5\text{kg}/\text{cm}^2$ とし、吸収された水素を補うことで圧力を $5\text{kg}/\text{cm}^2$ に保ちながら6時間反応させた。反応液はろ過により触媒を除去し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム100%)により精製を行い、24-メチルシクロアルタノール 69mg を得た。

[0078] アロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) を出発原料とした、シクロラノスタン骨格化合物の抽出組成物の製造例を以下示す。

[0079] [製造例2]

100kgのアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) の外皮を取り除いた後、ホモジナイザーを用いて液状化し、ここに100リットルの酢酸エチルエーテル/ブタノール混合液(3:1)を添加して攪拌した。一晩放置した後、酢酸エチルエーテル/ブタノール混合液と水層を分液して、酢酸エチルエーテル/ブタノール混合液を回収した。酢酸エチルエーテル/ブタノール混合液を減圧下濃縮して得られた、シクロラノスタン骨格を有する化合物を含む抽出組成物の重量は、 13.5g であった。この組成物をLC-MSにて測定した結果、9, 19-シクロラノスタン-3-オールの含有量は 10mg 、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールの含有量は 70mg であった。

[0080] [製造例3]

1kgのアロエベラ粉末にクロロホルム/メタノール混合液(2:1)10リットルを添加し、室温にて一晩浸漬を行った後、クロロホルム/メタノール混合液を回収した。この混

合液を28℃にて有機溶媒を完全に除去して、シクロラノスタン骨格を有する化合物を含む組成物83gを得た。この組成物をLC-MSにて測定した結果、9, 19-シクロラノスタン-3-オール含有量は25.8mg、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール含有量は24mgであった。

[0081] [試験例1]

本試験は、膵臓機能低下また膵臓組織障害のモデル動物として知られているdb/dbマウスを用いて、シクロラノスタン骨格を持つ化合物の膵臓内分泌細胞の機能(インスリン産生能)保護作用を評価するために行った。

[0082] (1) 試料の調製

前記製造例で製造した9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料1、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料2とした。

[0083] (2) 試験方法

本試験においてマウスは6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。前記マウスを1群7匹に群分けした。各試験試料をDMSOに溶解した後、生理食塩水にて、0.1または1 μ g/mlに調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。該膵臓障害モデルマウスに各々1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて経口投与を42日間連続で行った。連続投与43日目に血清中のインスリン量を、レビスインスリンマウスELISAキット(シバヤギ社製)を用いて測定した。

[0084] (3) 試験結果

試料連続投与43日目の血清中インスリン量を表1に示す。試験試料1または試験試料2を1 μ g/匹の濃度で投与した場合、血清中インスリン量は、それぞれ陰性試験の160%および170%と高く、膵臓障害保護による膵臓機能(インスリン産生能)の保護効果が見られた。一方、0.1 μ g/匹の濃度で投与した場合、有意な膵臓機能の保護効果は見られなかった。また、投与期間中、体重および病理的な所見からも副作用は全くみられなかった。

[0085] [表1]

表1 連続投与43日目の血清中のインスリン量

試料	投与43日目 血中インスリン量 (ng/ml)	<陰性試料に対する p 値>
陰性試料	1.99 ± 0.66	
試験試料1 (1 μg)	3.19 ± 0.78	<0.017*>
試験試料1 (0.1 μg)	1.74 ± 0.26	<0.16>
試験試料2 (1 μg)	3.39 ± 1.35	<0.041*>
試験試料2 (0.1 μg)	1.94 ± 0.56	<0.14>

*：統計学的に有意差があることを示す。

[0086] [試験例2]

本試験は、膵臓機能低下また膵臓組織障害のモデル動物として知られているdb/dbマウスを用いて、シクロラノスタン骨格を持つ化合物の膵臓組織保護作用について検討した。

[0087] (1) 試料の調製

前記製造例で製造した9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料1、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料2とした。

[0088] (2) 試験方法

本試験においてマウスは6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。前記マウスを1群7匹に群分けした。各試験試料をDMSOに溶解した後、生理食塩水にて、1 μg/mlに調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。モデルマウスに各々1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて経口投与を42日間連続で行った。連続投与43日目に膵臓を摘出し、十二指腸側から上流、中流、下流の3部分に分け、ホルマリン液にて固定した後、常法に従いパラフィンブロックを作製した。パラフィンブロックより切片スライドを作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。膵臓3箇所切片上に存在するラ氏島の数及び、切片中の最大面積を有するラ氏島の面積を、顕微鏡(ニコン社製「ECLIPSE E600」)の接眼マイクロメーターを用いて測定した。

[0089] (3) 試験結果

試料連続投与43日目における、膵臓切片中のラ氏島数を表2に、ラ氏島の最大面積を表3に示す。試験試料1または試験試料2を投与したマウスにおいて、膵臓での

ラ氏島の数は、それぞれ陰性試験投与マウスにおけるラ氏島数の149%および148%となり、明らかに多いことがわかった。同様に、試験試料1または試験試料2を投与したマウスにおいて、ラ氏島の面積は、氏島の最大面積は、それぞれ陰性試験の1.8倍および3.1倍の大きさを保っており、膵臓障害によるラ氏島の縮小を予防していることがわかった。これらの結果より、9, 19-シクロラノスタン-3-オールおよび、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールには、膵臓組織、特に内分泌細胞の保護作用を有することが明らかになった。

[0090] [表2]

表2 投与マウスにおける、膵臓病理切片中のラ氏島の数

試料	投与43日目 切片中のラ氏島の数(個)	〈陰性試料に対するp値〉
陰性試料	40.3 ± 9.7	
試験試料1 (1 μg)	60.0 ± 14.8	<0.006*〉
試験試料2 (1 μg)	59.6 ± 11.6	<0.005*〉

*：統計学的に有意差があることを示す。

[0091] [表3]

表3 投与マウスにおける、膵臓病理切片中のラ氏島の最大面積

試料	投与43日目 ラ氏島の最大面積 x10 ³ (μm ²)	〈陰性試料に対するp値〉
陰性試料	44.5 ± 17.7	
試験試料1 (1 μg)	78.6 ± 3.3	<0.04*〉
試験試料2 (1 μg)	140.0 ± 102.8	<0.05*〉

*：統計学的に有意差があることを示す。

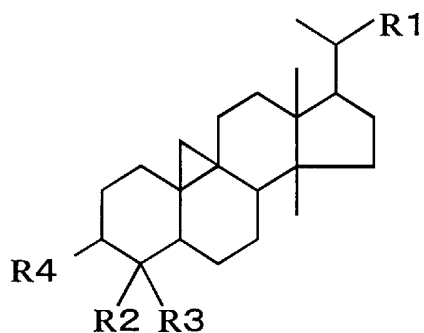
産業上の利用可能性

[0092] 本発明の医薬及び飲食品は、安全に投与又は摂取でき、かつ、膵臓内分泌腺細胞を保護し、機能を改善する作用を持つ。また、本発明の医薬及び飲食品の有効成分は、食経験上安全に摂取でき、入手容易である植物、例えばアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) 等のユリ科植物、又はイネ科植物から製造することができる。

請求の範囲

- [1] 下記的一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、膵臓機能改善のための医薬。

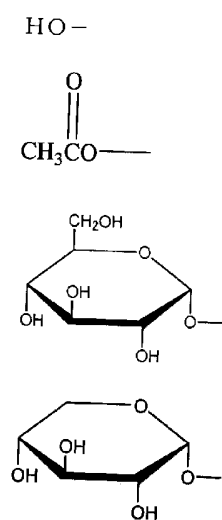
[化1]



(1)

(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化2]

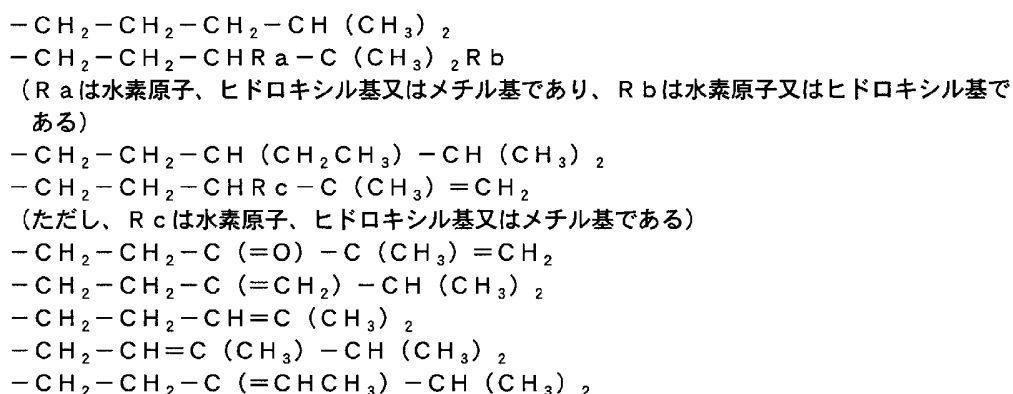


- [2] 膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善

である請求項1に記載の医薬。

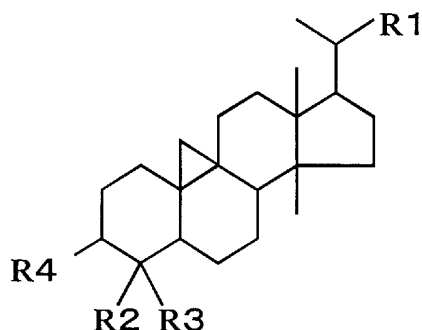
- [3] 前記R1が下記式のいずれかで表され、前記R2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基である、請求項1又は2に記載の医薬。

[化3]



- [4] 前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールである、請求項3に記載の医薬。
- [5] 前記化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含む請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬。
- [6] 下記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含む、植物の有機溶媒抽出物もしくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを含む組成物を有効成分として含有する、膀胱機能改善のための医薬。

[化4]

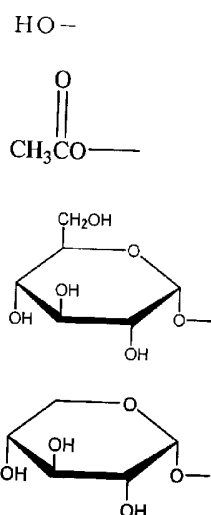


(1)

(式中、R1は、炭素原子数6~8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重

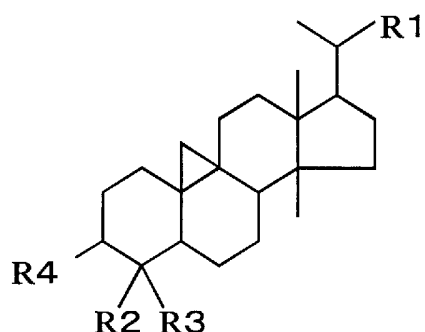
結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化5]



- [7] 膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善である請求項6に記載の医薬。
- [8] 前記植物が、イネ科又はユリ科の植物である、請求項6又は7に記載の医薬。
- [9] 前記ユリ科の植物がアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) である請求項8に記載の医薬。
- [10] 下記の一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、膵臓機能改善のための飲食品。

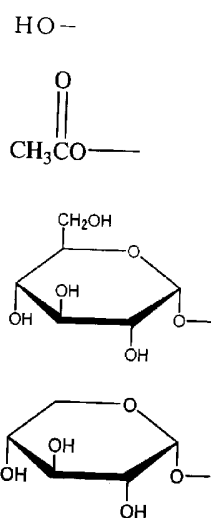
[化6]



(1)

(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

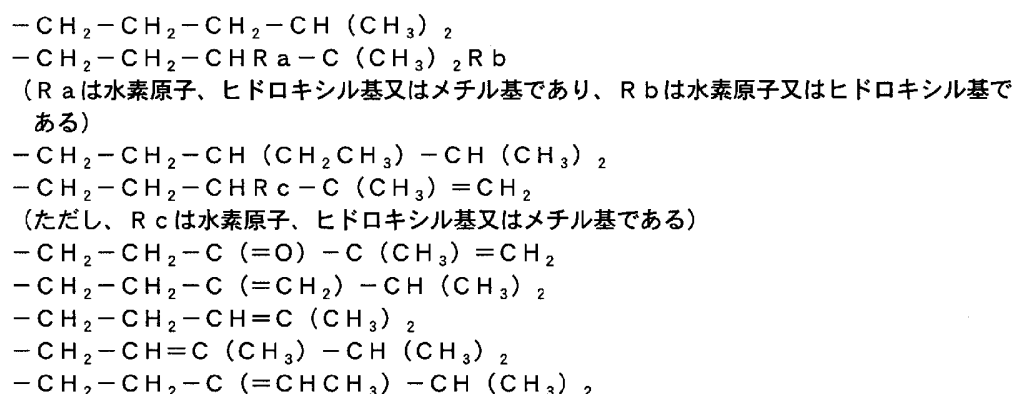
[化7]



[11] 膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善である請求項10に記載の飲食品。

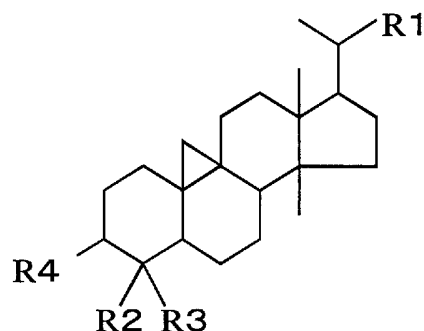
[12] 前記R1が下記式のいずれかで表され、前記R2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基である、請求項10又は11に記載の飲食品。

[化8]



- [13] 前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールである、請求項12に記載の飲食品。
- [14] 前記化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含む請求項10~13のいずれか一項に記載の飲食品。
- [15] 下記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含む、植物の有機溶媒抽出物もしくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する、膵臓機能改善のための飲食品。

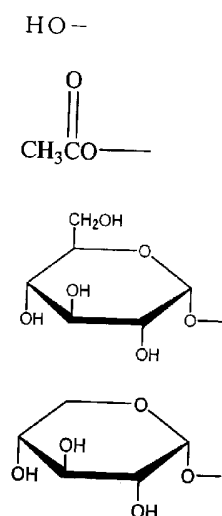
[化9]



(1)

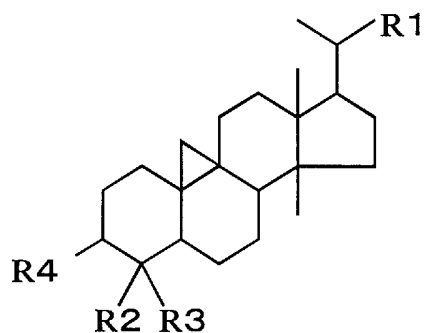
(式中、R1は、炭素原子数6~8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化10]



- [16] 膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善である請求項15に記載の飲食品。
- [17] 前記植物が、イネ科又はユリ科の植物である、請求項15又は16に記載の飲食品。
- [18] 前記ユリ科の植物がアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) である請求項17に記載の飲食品。
- [19] 膵臓機能改善のために用いられる旨の表示を付した、請求項10～18のいずれか一項に記載の飲食品。
- [20] 膵臓機能改善用の医薬の製造における、下記化学式(1)に示される構造をもつ化合物又はそれを含む組成物の使用。

[化11]



(1)

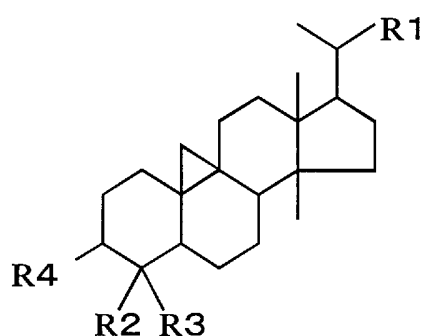
- [21] 膵臓機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善

である請求項20に記載の使用。

[22] 前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含むユリ科植物の抽出物又はその分画物である、請求項20又は21に記載の使用。

[23] 膵臓の機能改善をする方法であって、下記化学式(1)に示される構造をもつ化合物又はそれを含む組成物を、膵臓の機能改善をしようとする対象に投与することを特徴とする方法。

[化12]



(1)

[24] 膵臓の機能改善が、膵臓内分泌腺細胞の保護又は膵臓内分泌腺細胞の機能改善である請求項23に記載の方法。

[25] 前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含むユリ科植物の抽出物又はその分画物である、請求項23又は24に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/303711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/575 (2006.01), A61K36/899 (2006.01), A61K36/896 (2006.01), A61P1/16 (2006.01), A61P1/18 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P15/08 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), 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) A61K31/00-31/80, A61K36/00-36/9068, A61P1/00-43/00, C07J1/00-75/00		
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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ABOU-ZEID, A.H.S., Chemical and Biological Study of the Leaves of some Musa Species., Egypt. J.Pharm.Sci., 1998, 39(4-6), pages 379 to 398, particularly, page 392	1-5,10-14, 19-21
Y	JP 2005-68132 A (Kabushiki Kaisha Enkaku Iryo Kenkyusho), 17 March, 2005 (17.03.05), Full text (Family: none)	1-5,10-14, 19-21
Y	YEH, G.Y. et al., Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes., Diabetes Care, 2003, 26(4), pages 1277 to 1294, particularly, summary, table 1, page 1287, left column	6-9,15-19,22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 24 April, 2006 (24.04.06)		Date of mailing of the international search report 02 May, 2006 (02.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/303711

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAN, A. et al., Effect of Aloe vera Leaf Gel and Pulp Extracts on the Liver in Type-II Diabetic Rat Models., Biol.Pharm.Bull., 2004, 27(5), pages 694 to 698	6-9,15-19,22
Y	JP 2003-286185 A (Deiri Fuzu Kabushiki Kaisha), 07 October, 2003 (07.10.03), Full text (Family: none)	6-9,15-19,22
Y	JP 9-188630 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 July, 1997 (22.07.97), Full text & WO 97/17086 A2 & AU 9675063 A & EP 862451 A2 & CN 1202112 A & US 6232288 B1	1-22
Y	WO 00/25803 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 May, 2000 (11.05.00), Full text & AU 9963669 A & JP 2000-198744 A & EP 1125584 A1	1-22
Y	JP 2003-113111 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 18 April, 2003 (18.04.03), Full text (Family: none)	1-22
P,Y	WO 2006/035525 A1 (Morinaga Milk Industry Co., Ltd.), 06 April, 2006 (06.04.06), Full text (Family: none)	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/303711

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/18(2006.01), **A61P27/02**(2006.01), **A61P27/12**(2006.01), **A61P35/00**
(2006.01), **A61P37/04**(2006.01), **C07J53/00**(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/303711

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 23 - 25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 23 to 25 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

(Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. **A61K31/575** (2006.01), **A61K36/899** (2006.01), **A61K36/896** (2006.01), **A61P1/16** (2006.01), **A61P1/18** (2006.01), **A61P3/06** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P15/08** (2006.01), **A61P25/00** (2006.01), **A61P25/18** (2006.01), **A61P27/02** (2006.01), **A61P27/12** (2006.01), 続きあり

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. A61K 31/00-31/80, A61K 36/00-36/9068, A61P 1/00-43/00, C07J 1/00-75/00

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 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年
 日本国登録実用新案公報 1994-2006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)
 BIOSIS(STN), Cplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), WPI(DIALOG), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSIPplus(JDream2)

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 請求の範囲の番号
Y	ABOU-ZEID, A. H. S., Chemical and Biological Study of the Leaves of some <i>Musa</i> Species., Egypt. J. Pharm. Sci., 1998, 39(4-6), pp. 379-398, 特に第 392 頁	1-5, 10-14, 19-21
Y	JP 2005-68132 A (株式会社遠隔医療研究所) 2005.03.17, 全文参照 (ファミリーなし)	1-5, 10-14, 19-21

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 24.04.2006	国際調査報告の発送日 02.05.2006
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 荒木 英則 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	9736
--	--	----	------

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 請求の範囲の番号
Y	YEH, G.Y., <i>et al.</i> , Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes., <i>Diabetes Care</i> , 2003, 26(4), pp. 1277-1294, 特に要旨、Table 1 及び第 1287 頁左欄	6-9, 15-19, 22
Y	CAN, A., <i>et al.</i> , Effect of <i>Aloe vera</i> Leaf Gel and Pulp Extracts on the Liver in Type-II Diabetic Rat Models., <i>Biol. Pharm. Bull.</i> , 2004, 27(5), pp. 694-698	6-9, 15-19, 22
Y	JP 2003-286185 A (ダイリーフーズ株式会社) 2003. 10. 07, 全文参照 (ファミリーなし)	6-9, 15-19, 22
Y	JP 9-188630 A (武田薬品工業株式会社) 1997. 07. 22, 全文参照, & WO 97/17086 A2 & AU 9675063 A & EP 862451 A2 & CN 1202112 A & US 6232288 B1	1-22
Y	WO 00/25803 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 05. 11, 全文参照, & AU 9963669 A & JP 2000-198744 A & EP 1125584 A1	1-22
Y	JP 2003-113111 A (協和醗酵工業株式会社) 2003. 04. 18, 全文参照 (ファミリーなし)	1-22
P Y	WO 2006/035525 A1 (森永乳業株式会社) 2006. 04. 06, 全文参照 (ファミリーなし)	1-22

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *A61P35/00* (2006.01), *A61P37/04* (2006.01), *C07J53/00* (2006.01)

