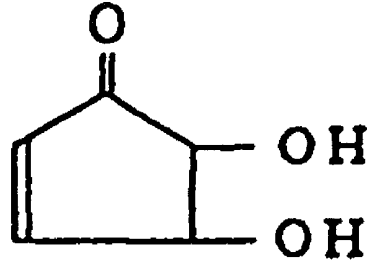




PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, A23L 1/30, 2/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/01119</p> <p>(43) 国際公開日 1999年1月14日(14.01.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01150</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月18日(18.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/190785 1997年7月2日(02.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 寶酒造株式会社(TAKARA SHUZO CO., LTD.)(JP/JP) 〒612-8061 京都府京都市伏見区竹中町609番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 富永隆生(TOMINAGA, Takanari)(JP/JP) 西山英治(NISHIYAMA, Eiji)(JP/JP) 萩屋道雄(HAGIYA, Michio)(JP/JP) 小山信人(KOYAMA, Nobuto)(JP/JP) 加藤郁之進(KAO, Ikunoshin)(JP/JP) 〒520-2193 滋賀県大津市瀬田3丁目4番1号 寶酒造株式会社 中央研究所内 Shiga, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 安達光雄, 外(ADATI, Mituo et al.) 〒550-0001 大阪府大阪市西区土佐堀1丁目6番20号 新栄ビル6階 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: ANTIALLERGIC AGENTS</p> <p>(54)発明の名称 抗アレルギー剤</p> <p>(57) Abstract Antiallergic agents characterized by containing as the active ingredient at least one compound selected from among 4,5-dihydroxy-2-cyclopenten-1-one of formula [1], optical isomers thereof, and salts of them.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div>		

(57)要約

下記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

抗アレルギー剤

発明の属する技術分野

本発明は、アレルギー疾患の治療に有用な医薬、食品及び飲料に関する。

従来技術

喘息やアトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患においてはマスト細胞からのケミカルメディエーターの放出がアレルギー反応において大きな役割を果たす。この反応は免疫グロブリンE (I g E) が細胞膜上のレセプターに結合し、架橋することによって惹起され、I g E産生の抑制剤はアレルギー性疾患の治療及び予防に効果を発揮するものと期待されている。

遅延型過敏反応はマクロファージによって除去されない抗原により活性化されたTリンパ球により、惹起される細胞性免疫に依存した炎症反応である。活性化Tリンパ球から産生されたサイトカインにより炎症細胞が誘導、活性化され、種々の炎症性メディエーターを放出し、組織障害を引き起こされる。遅延型過敏反応によるアレルギー性皮膚炎は接触性皮膚炎の多数を占め、更に細菌、ウイルス又は薬物が抗原となるアレルギーにおいても、その発症の原因になっている。すなわち遅延型過敏反応の抑制剤はこれらのアレルギー性疾患の治療及び予防に効果を発揮するものと期待されている。

発明が解決しようとする課題

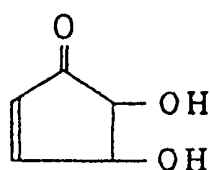
本発明の目的はI g Eの産生の調節、遅延型過敏反応抑制に有効な化合物を開発し、該化合物を有効成分とするアレルギー疾患の治療に有用な医薬、該化合物を有効成分として使用するアレルギー抑制方法、及び該化合物を含有する食品及び飲料を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明者らは上記目的を達成するために鋭意検討した結果、式【1】で表される化合物、4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン（以下、単にシクロペンテノンと称す）がI g E産生抑制作用、遅延型過敏反応抑制作用を有し、該化合物が抗アレルギー剤の有効成分として有用であることを見出し本発明

を完成させた。

本発明を概説すれば、本発明の第1の発明は下記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤に関する。



【I】

本発明の第2の発明は上記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を有効成分として使用することを特徴とするアレルギー抑制方法に関する。

本発明の第3の発明は上記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を含有する抗アレルギー用食品又は飲料に関する。

図面の簡単な説明

図1はシクロペンテノンの遅延型過敏反応抑制作用を示す図である。

図2は(-)体シクロペンテノンのp-ジメチルアミノベンゾイル誘導体のCD及び(-)体シクロペンテノンの立体構造を示す図である。

図3は(+)体シクロペンテノンのp-ジメチルアミノベンゾイル誘導体のCD及び(+)体シクロペンテノンの立体構造を示す図である。

発明の実施の形態

以下、本発明を具体的に説明する。

本発明において使用する式【I】で表されるシクロペンテノンは、4位と5位のヒドロキシル基の立体配置がシスの異性体とトランスの異性体の双方を包含する。本発明においてはシス体シクロペンテノンを用いてもよいし、トランス体シ

クロペンテノンを用いてもよいし、シス体シクロペンテノンとトランス体シクロペンテノンの混合物を用いてもよい。また、これらの光学活性体を用いてもよい。

シス体シクロペンテノンは化学合成法によって得られる〔ヘルベチカ キミカ アクタ (H e l v e t i c a C h i m i c a A c t a)、第55巻、第2838~2844頁(1972)〕。トランス体シクロペンテノンは化学合成法によっても得られるし〔カーボハイドレート リサーチ (C a r b o h y d r a t e R e s .)、第247巻、第217~222頁(1993)〕、またウロン酸、例えばグルクロン酸、ウロン酸誘導体、例えばグルクロノラクトン、又はこれらの含有物等を加熱処理することによっても得られる(PCT/J P 9 7 / 0 3 0 5 2 号明細書参照)。本発明ではシクロペンテノンを含むこれらの加熱処理物、その部分精製物及び精製物も使用できる。

例えば、ウロン酸としてD-グルクロン酸を使用し、その1%溶液を121℃で4時間加熱処理することにより、加熱処理物中にシクロペンテノンが生成される。この加熱処理物中のシクロペンテノンを溶媒で抽出し、抽出物を濃縮する。次にこの濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、溶出するシクロペンテノン画分を濃縮し、濃縮物からシクロペンテノンをクロロホルムで抽出し、抽出濃縮物の順相カラムクロマトグラフィーを行うことにより、加熱処理物中のシクロペンテノンが単離される。

シクロペンテノンの物性を下記に示す。なおシクロペンテノンの質量分析はDX302質量分析計(日本電子社製)を用いて行った。また、重クロロホルム溶媒を用いたNMRスペクトルの測定はJNM-A500(日本電子社製)を用いた。比旋光度はDIP-370型旋光計(日本分光社製)、UV吸収スペクトルはUV-2500分光光度計(島津製作所社製)、赤外吸収スペクトル(IR)はFTIR-8000赤外分光光度計(島津製作所社製)をそれぞれ用い測定した。

MS m/z 115 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 4.20 (1H, d, $J=2.4$ Hz, 5-H)、4.83 (1H, m, 4-H)、6.30 (1H, dd, $J=1.2, 6.1$ Hz, 2-H)、7.48 (1H, dd, $J=2.1, 6.1$ Hz, 3-H)

但し、 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフト値は CHCl_3 の化学シフト値を7.26 ppmとして表した。

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} 0^\circ$ (c 1.3、水)

UV： $\lambda_{\text{max}} 215$ nm (水)

IR (KBr法)：3400、1715、1630、1115、1060、1025 cm^{-1} に吸収を有する。

単離されたシクロペンテノン光学分割することにより、(-)-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン及び(+)-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンを得ることができる。当然、合成方法により得られたシクロペンテノンも光学分割することができる。

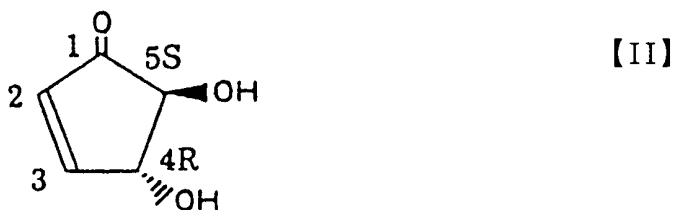
例えば、シクロペンテノンをエタノールに溶かす。このエタノール溶液にヘキサン/エタノール(94/6)を更に加え、シクロペンテノン溶液を調製する。この試料溶液を、例えばキラルパック AS (ダイセル化学工業)カラムを用いカラム温度：40℃、移動相：ヘキサン/エタノール(94/6)でHPLCを行うことにより、シクロペンテノンを光学分割することができる。

分割された(-)-トランス-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン〔以下、(-)体シクロペンテノンと称する〕の旋光度は $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -105^\circ$ (c 0.30、エタノール)であり、(+)-トランス-4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン〔以下、(+)-体シクロペンテノンと称する〕の旋光度は $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +104^\circ$ (c 0.53、エタノール)である。なお旋光度は前記のDIP-370型旋光計(日本分光社製)を用いて測定した。

次に(-)体シクロペンテノン及び(+)-体シクロペンテノンのそれぞれの質量分析、核磁気共鳴法(NMR)による構造解析、UV吸収スペクトルの測定、赤外吸収スペクトルの測定を上記記載の方法に準じ行う。その結果、両光学活性体は光学分割前のシクロペンテノンと同一の結果を示す。

光学分割された (-) 体シクロペンテノン及び (+) 体シクロペンテノンをそれぞれ p-ジメチルアミノベンゾイル誘導体とし、J-720 型円二色性分散計 (日本分光社製) を用い、円二色性スペクトル (CD) を測定し、その結果をジベンゾエートキラリテイルールに適用し [ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)、第 91 巻、第 3989~3991 頁 (1969)]、その立体配置を決定した。

(-) 体シクロペンテノンの p-ジメチルアミノベンゾイル誘導体の CD 及び (-) 体シクロペンテノンの立体構造を図 2 に示す。図中縦軸はモル円二色性、横軸は波長 (nm) を示す。なお、上記立体構造を、式【II】として下記に示す：



(+) 体シクロペンテノンの p-ジメチルアミノベンゾイル誘導体の CD 及び (+) 体シクロペンテノンの立体構造を図 3 に示す。図中縦軸はモル円二色性、横軸は波長 (nm) を示す。なお、上記立体構造を、式【III】として下記に示す：

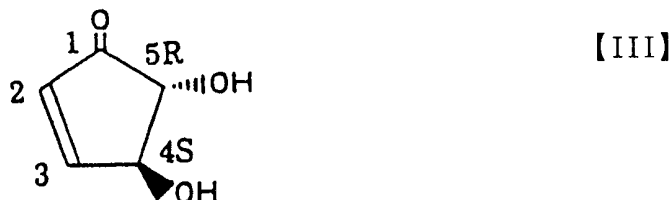


図 2、3 及び式【II】、式【III】に示すように (-) 体シクロペンテノンは (-) - (4R, 5S) - トランス-4, 5-ジヒドロキシー-2-シクロペンテ

ン-1-オン、(+)-体シクロペンテノン(+)-(4S, 5R)-トランス-4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンである。

以上、本発明に使用するシクロペンテノン又はその光学活性体はいかなる方法で製造しても良く、明細書で開示の方法で製造しても良く、化学合成方法で合成しても良く、シクロペンテノンのトランス体、シス体及びそれらの混合物も本発明に使用される。

シクロペンテノン又はその光学活性体の塩としては、医薬として許容される塩があり、公知の方法にて変換することができる。

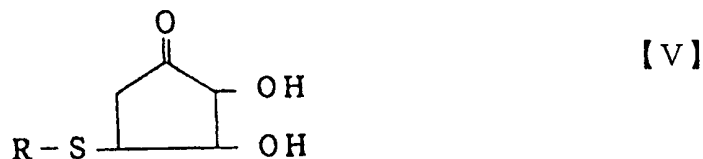
シクロペンテノンは生体内で、例えばSH基含有化合物(例えばシステイン、グルタチオン等)と反応し、医薬として有用な代謝誘導体を生成する。したがって、この代謝誘導体を示す薬効はシクロペンテノンを投与した場合においても得られると考えられる。生体内でのシクロペンテノンとSH基含有化合物との反応生成物は代謝有効物質の一つと推定される。

すなわちSH基含有化合物(R-SH)について例示すれば、シクロペンテノンはSH基含有化合物と反応し、例えば下記一般式【IV】又は下記一般式【V】で表される化合物となる。また一般式【V】で表される化合物は一般式【IV】で表される化合物に変換される。

このようにシクロペンテノンはR-SHの存在下、各代謝誘導体に変換され、生体中において生成されるこれらの代謝誘導体も医薬としての効果を発揮する。



(但し、RはSH基含有化合物からSH基を除いた残基である)。



(但し、RはSH基含有化合物からSH基を除いた残基である)。

したがってこれら生体内で形成される反応生成物、すなわち生体内での代謝誘導体の形成を目的とするシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩の使用も本発明に包含されるものである。

I g E 産生抑制作用、遅延型過敏反応抑制作用を有するシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を有効成分とし、これを公知の医薬用担体と組合せ製剤化すれば抗アレルギー剤を製造することができる。当該製剤の製造は一般的には、シクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を薬学的に許容できる液状又は固体状の担体と配合し、かつ必要に応じて溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤、通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤とすることができる。またこれを使用前に適当な担体の添加によって液状となし得る乾燥品とすることができる。

医薬用担体は、上記投与形態及び剤型に応じて選択することができ、経口剤の場合は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩等が利用される。また経口剤の調製に当っては、更に結合剤、崩壊剤、界面活性剤、潤沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を配合することもできる。

一方、非経口剤の場合は、常法に従い本発明の有効成分であるシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を希釈剤としての注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等に溶解ないし懸濁させ、必要に応じ、殺菌剤、安定剤

、等張化剤、無痛化剤等を加えることにより調製される。

本発明の抗アレルギー剤は、製剤形態に応じた適当な投与経路で投与される。投与方法も特に限定はなく、内用、外用及び注射によることができる。例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤は経口投与することができる。注射剤は、例えば静脈内、筋肉内、皮下、皮内等に投与することができる。軟膏剤、クリーム剤等は経皮投与することができる。座剤は直腸投与することができる。また水性あるいは非水性点眼剤を調製することができ、点眼剤で眼に投与する剤型としては眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等がある。更に吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液又は懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾールスプレーとして使用される。なお乾燥粉末状の有効成分を肺と直接接触できるようにする吸入器又は他の装置によっても投与することができる。

抗アレルギー剤としての投与量は、その製剤形態、投与方法、使用目的及びこれに適用される患者の年齢、体重、症状によって適宜設定され、一定ではないが一般には製剤中に含有されるシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物の量が成人1日当り10 pg～50 mg/kgである。もちろん投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、あるいは範囲を超えて必要な場合もある。本発明の薬剤はそのまま経口投与するほか、任意の飲食品に添加して日常的に摂取させることもできる。

シクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を有効成分としてIgE産生抑制剤、遅延型過敏反応抑制剤を製造することができる。これらの製剤は上記抗アレルギー剤に準じ製剤化することができる。上記抗アレルギーに準じた方法で投与することができる。

またシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩は抗アレルギー用食品又は抗アレルギー用飲料の原料として用いても良い。シクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩を摂取することにより、IgE産生、遅延性過敏反応が起因となる疾病の症状が顕著に改善され、また該疾病の予防効果も

優れている。

抗アレルギー用食品又は抗アレルギー用飲料の製造法は、特に限定はないが、調理、加工及び一般に用いられている食品又は飲料の製造法による製造を挙げることができ、製造された食品又は飲料に I g E 産生抑制作用、遅延型過敏反応抑制作用を有するシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物が有効物質として含有されていれば良い。

抗アレルギー食品又は抗アレルギー性飲料としては、抗アレルギー作用を有するシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物が含有、添加及び／又は希釈されていれば特にその形状に限定は無く、タブレット状、顆粒状、カプセル状、ゲル状、ゾル状等の形状の経口的に摂取可能な形状物も包含する。

シクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩を有効成分として使用することにより提供されるアレルギー抑制方法は、アレルギーの発症メカニズムの研究や、抗アレルギー剤のスクリーニングに有用である。

以上、本発明の医薬及び飲食品は I g E の産生を抑制し、I g E 産生により媒介されるか悪化する症状、例えば I g E が起因となるアレルギー疾患、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、じん麻疹、アナフィラキシーショック等の症状改善及び／又は疾患予防に極めて有用である。また遅延型過敏反応を抑制し、遅延型過敏反応を伴う疾病、例えば接触性過敏症、アレルギー性接触性皮膚炎、細菌アレルギー、真菌アレルギー、ウイルスアレルギー、薬物アレルギー、甲状腺炎、アレルギー性脳炎等の治療、予防において有用である。

本発明で使用する化合物はその生理活性の有効量の投与を行っても毒性は認められず、例えば経口投与の場合シクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩のいずれかを 100 mg / kg でラットに単回投与しても死亡例は認められない。

実施例

以下、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの

実施例に何ら限定されるものではない。なお、実施例における%は重量%を意味する。

参考例 1

10 g のD-グルクロン酸（シグマ社製 G 5269）を1リットルの水に溶解し、121℃で4時間加熱した後約10 ml になるまで減圧下濃縮した。これに酢酸ブチル：酢酸：水=3：2：2 混合液の上層40 ml を加えて混合後、遠心によって得た上清を減圧下約10 ml まで濃縮した。

上記抽出液をカラムクロマトグラフィー用シリカゲルBW-300SP（2×28 cm、富士シリシア化学社製）にアプライし、酢酸ブチル：酢酸：水=3：2：2の上層を溶離液としてコンプレッサーで0.2 kg/cm² に加圧し、毎分5 ml の流速で分離を行った。1画分当り10 ml になるようにフラクシオネーションを行い、各画分の一部をとって薄層クロマトグラフィーで分析したところ61番から80番までの画分に高純度のシクロペンテノンが含まれていた。これらの画分を集めて減圧下濃縮した後40 ml のクロロホルムで抽出し、抽出液を減圧下濃縮することによって100 mg のシクロペンテノンを得た。

この画分をパルパックタイプSカラムを用いた順相HPLCで分離し、215 nmの紫外線吸収で検出したところ、純度は98%であった。

上記シクロペンテノン113.9 mgをエタノール2.85 ml に溶かした。このエタノール溶液にヘキサン/エタノール（94/6）3.85 ml を更に加え、17 mg/mlのシクロペンテノン溶液を調製した。この液を0.5 μm のフィルターでろ過し、光学分割 HPLC 試料溶液とした。

この試料溶液を以下の条件で光学分割 HPLC を行い、前ピークの（-）体シクロペンテノン及び後ピークの（+）体シクロペンテノンのフラクシオンをそれぞれ集め、減圧乾固し、（-）体シクロペンテノン 43.2 mg、（+）体シクロペンテノン 43.0 mgをそれぞれ得た。

光学分割 HPLC 条件

カラム：キラールパック AS（ダイセル化学工業）2.0 cm×25.0 cm

カラム温度：40℃

移動相：ヘキサン／エタノール (94/6)

流速：14.0 ml/min

検出：UV 210 nm

試料注入量：150 μ l (2.55 mg)

得られた (-) 体シクロペンテノン及び (+) 体シクロペンテノンは両者共に約 1% のエナンチオマーを含有していたため再度上記の条件で光学分割した。その結果、前ピークの (-) 体シクロペンテノン 30.0 mg から 19.7 mg のエナンチオマーを含有しない (-) 体シクロペンテノンを、後ピークの (+) 体シクロペンテノン 37.4 mg から 27.7 mg のエナンチオマーを含有しない (+) 体シクロペンテノンをそれぞれ得た。なお (-) 体シクロペンテノン及び (+) 体シクロペンテノンの光学分割 HPLC の溶出時間はそれぞれ 33 分、40 分であった。

実施例 1

1 群 5 匹の 5 週令の BALB/c 系雄性マウス (日本クレア社) に、卵白アルブミン (シグマ社) の 0.01% 生理食塩水溶液 100 μ l 及びアラム (Alum) [商品名イムジェクト アラム (Imject Alum) ; ピアス社] 100 μ l を腹腔内投与して感作し、その 11 日後に眼底静脈より末梢血を採取した。

採取した血液は遠心分離 (2000rpm, 5分) 後、血漿を分離し、ELISA (IgE マウス EIA キット ; 生化学工業) で血漿中総 IgE 量を測定した。

シクロペンテノン投与群は抗原感作日から採血前日まで 10mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した。

また対照群では蒸留水を同様に経口投与し、非感作群を無処置群とした。

その結果を表 1 に示す。卵白アルブミン感作による血漿中総 IgE 量の上昇はシクロペンテノンの投与により抑制された。

表 1

	血漿中総 IgE量 (ng/ml) 平均 ± SEM
無処置群	0
対照群	742.6 ± 366.0
シクロペンテノン投与群	355.8 ± 127.5

(2) 1群5匹の5週令のWister系雄性ラット（日本エスエルシー社）に、卵白アルブミン（シグマ社）の0.01%生理食塩水溶液100 μ l 及びアラム（Alum）〔商品名イムジェクト アラム（Imject Alum）；ピアス社〕100 μ l を腹腔内投与して感作し、その14日後に腹大静脈より血液を採取した。

採取した血液は遠心分離（2000rpm, 5分）後、血漿を分離し、48時間ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応で抗原特異的IgE量を測定した。

すなわち血漿の倍々希釈系列を4倍から64倍まで、生理食塩水を用いて作製し、毛刈りした7週令のWister系雄性ラットの背部の皮内に0.1mlずつ注射した。皮内注射の48時間後、0.05%卵白アルブミン及び0.5%エバンスブルー（ナカライテスク社製）の混液1mlを尾静脈より注射した。尾静脈注射30分後、ラットを断頭、放血死させ、背部に現れた青色スポットを観察し、直径5mm以上のスポットを陽性とし、最高希釈度をIgE力価として表した。

シクロペンテノン投与群は抗原感作日から3日間、1mg/kgあるいは10mg/kgのシクロペンテノンを1日1回腹腔内投与した。また対照群では蒸留

水を同様に腹腔内投与した。

その結果を表 2 に示す。

表 2

	I g E 力価
対照群	64
シクロペンテノン投与群 1 m g / k g / 日	16
10 m g / k g / 日	< 4

卵白アルブミン感作による抗原特異的IgE量の上昇は用量依存的にシクロペンテノンの投与により抑制された。

以上、シクロペンテノンにより I g E 産生が抑制された。また (-) 体シクロペンテノン、 (+) 体シクロペンテノンも同様の I g E 産生抑制活性が認められた。

実施例 2

C57BL/6 マウス (メス、5 週齢、体重約 20 g) は日本 S L C より購入し、1 週間の予備飼育の後、実験に用いた。遅延型過敏反応の惹起抗原であるヒツジ赤血球 (清水実験材料) を生理食塩水 (大塚製薬) で 3 回洗い 1×10^9 cells/ml に調整し、200 μ l をマウスの腹腔内に注射して抗原感作した。

感作から 5 日後に同様に調整した抗原 40 μ l を右足足蹠に注射して抗原誘発し、足浮腫を惹起した。シクロペンテノンは 1 群 5 匹のマウスに抗原感作日から 1 日 1 回、3 日間腹腔内に 1 m g / k g 又は 10 m g / k g を投与した。

抗原誘発から2日後にマウスの右足容積を足浮腫測定装置（ウゴバジル社）で測定し、DTHの指標とした。測定値は抗原誘発前に測定したマウスの右足容積からの増加率を算定して表示した。

結果を図1に示す。すなわち図1はシクロペンテノンの遅延型過敏反応抑制作用を示す図であり、縦軸は増加率（%）、横軸はシクロペンテノン投与量（mg/kg）を示す。なお図中**は対照に対して $p < 0.01$ で有意であることを意味する。

シクロペンテノンは1mg/kgの投与で、遅延型過敏反応を抑制し、10mg/kgの投与で有意な遅延型過敏反応抑制作用を示した。

また（-）体シクロペンテノン、（+）体シクロペンテノンも同様の効果を示した。

実施例 3

注射剤

（1）生理食塩液（日本薬局方収載品）にシクロペンテノンを1%濃度で加え注射剤を作製した。

（2）生理食塩水（前記と同じ）に（-）体シクロペンテノン及びグリシルリチン酸をそれぞれ0.5%及び0.1%濃度で加え、注射剤を作製した。

実施例 4

錠剤

（1）シクロペンテノン100mgと微結晶性セルロースの適量とを含有する錠剤を調製し、糖衣を施し、錠剤を作製した。

（2）（+）体シクロペンテノン0.1mg、グリシルリチン酸ジカリウム10mg及び微結晶セルロースの適量を含有する錠剤を調製し、糖衣を施し、錠剤を作製した。

発明の効果

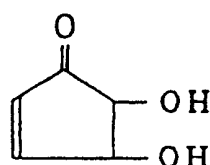
本発明によりIgE産生抑制作用、遅延型過敏反応抑制作用を有するシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を有効成分として含有する抗アレルギー剤が提供される。

またシクロペンテノン若しくはその光学活性体又はそれらの塩が有する I g E 産生抑制作用、遅延型過敏反応抑制作用によって、これらの化合物を含有する食品又は飲料を摂取することにより I g E の産生が抑制され、又遅延型過敏反応が抑制されることにより、これらの食品又は飲料は、例えば I g E の産生により媒介される疾病、該因子の産生により悪化する疾病、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、じん麻疹、アナフィラキシーショック、接触性過敏症等のアレルギー疾患の症状の改善又は該疾病の予防に極めて有用な抗アレルギー用食品又は抗アレルギー用飲料である。また遅延型過敏反応を伴う疾病、例えば接触性過敏症、アレルギー性接触性皮膚炎、細菌アレルギー、真菌アレルギー、ウイルスアレルギー、薬物アレルギー、甲状腺炎、アレルギー性脳炎等の治療、予防において有用である。

また本発明の方法はアレルギー抑制、例えば I g E の産生量の調節に極めて有用である。

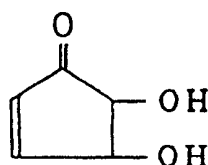
請求の範囲

1. 下記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤。



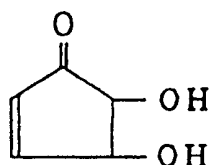
【I】

2. 下記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を有効成分として使用することを特徴とするアレルギー抑制方法。



【I】

3. 下記式【I】で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン若しくはその光学活性体又はその塩から選択される少なくとも1以上の化合物を含有することを特徴とする抗アレルギー用食品又は飲料。



【I】

図 1

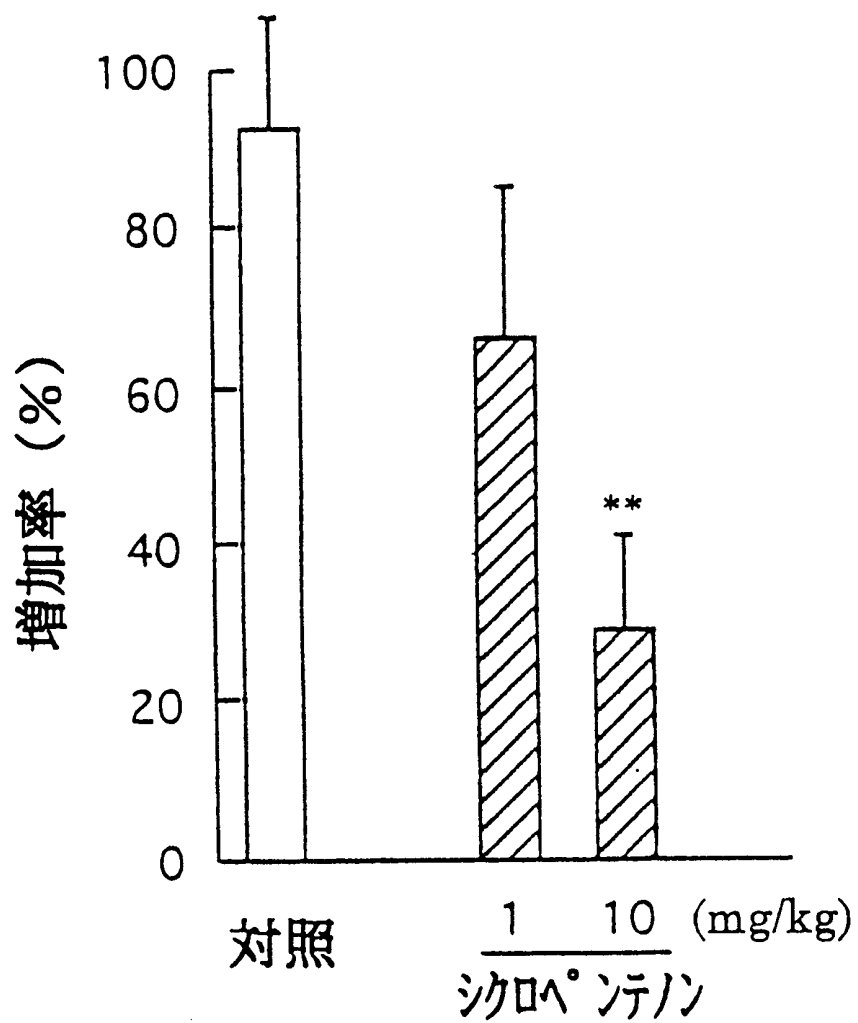


図 2

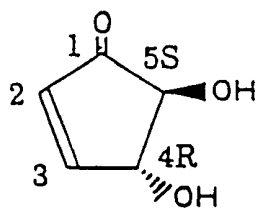
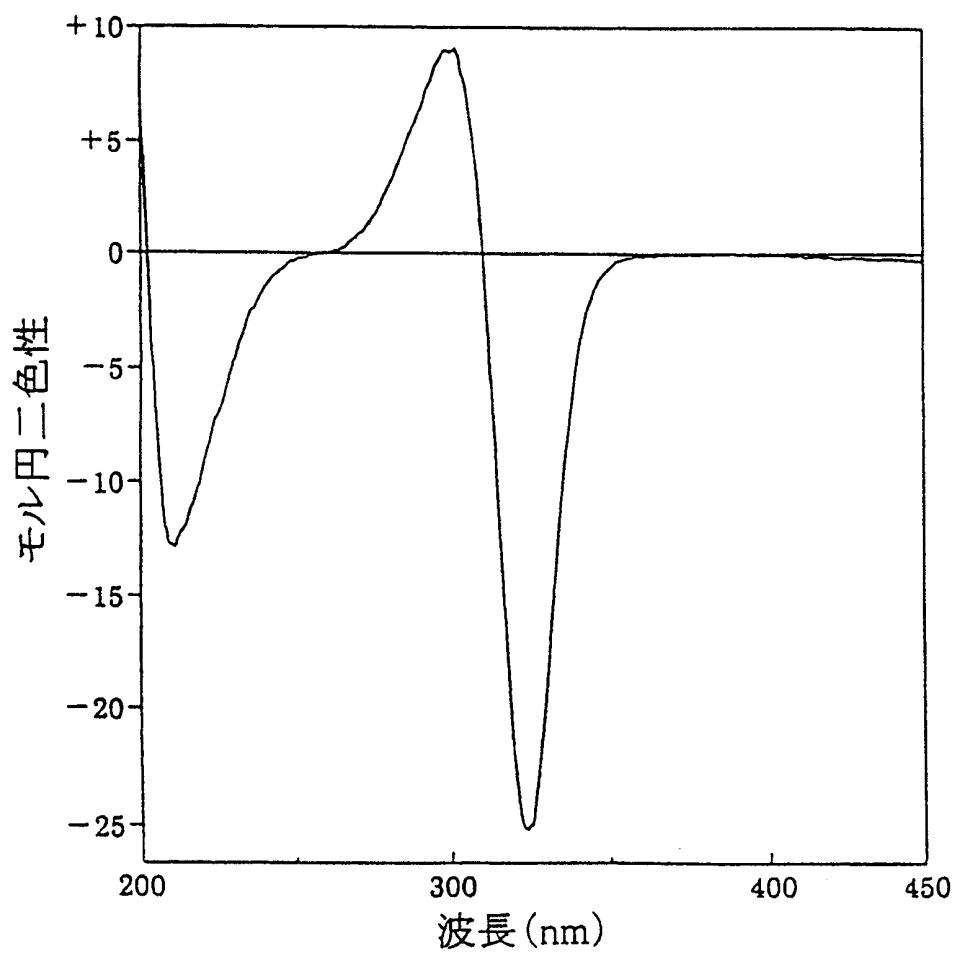
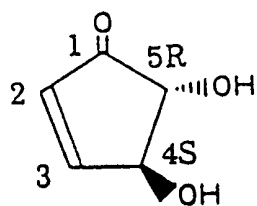
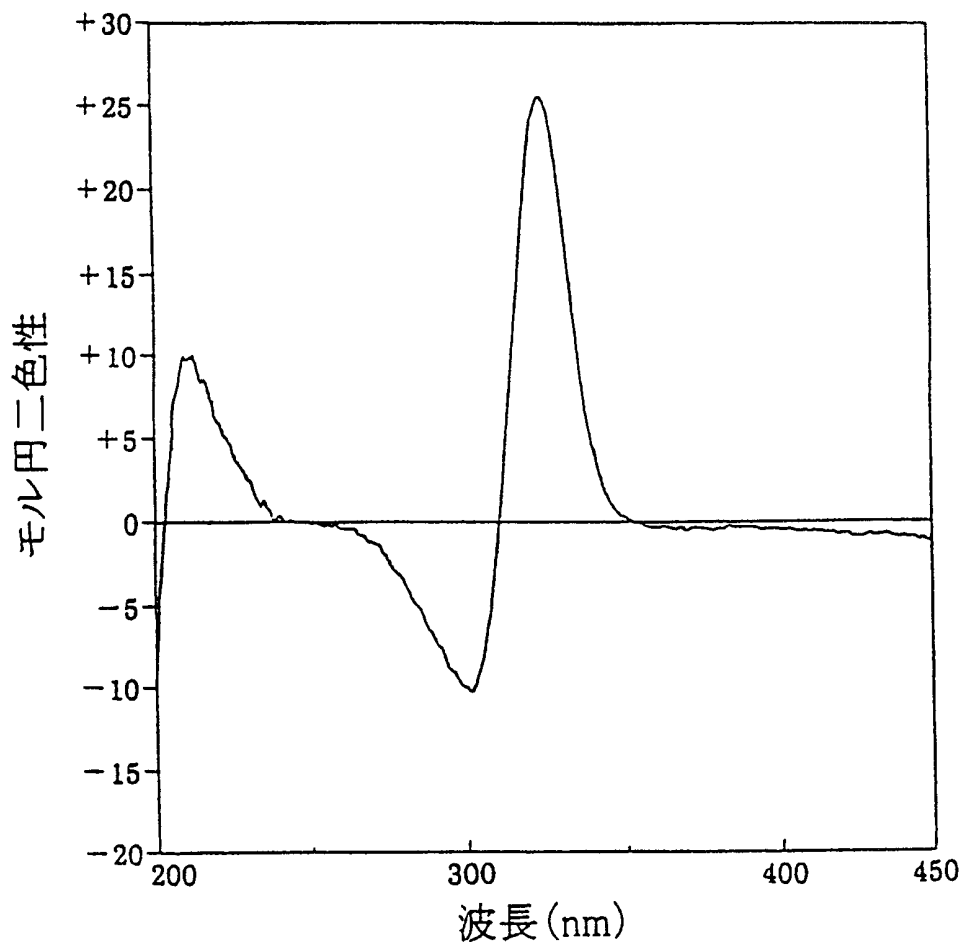


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/12, A23L1/30, A23L2/52

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.Cl⁶ A61K31/12, A23L1/30, A23L2/52

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	WO, 98/13328, A1 (Takara Shyuzo Co., Ltd.), April 2, 1998 (02. 04. 98) (Family: none)	1, 3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
May 15, 1998 (15. 05. 98)


Date of mailing of the international search report
May 26, 1998 (26. 05. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ^o A61K31/12, A23L1/30, A23L2/52		
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 ^o A61K31/12, A23L1/30, A23L2/52		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), MEDLINE (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 請求の範囲の番号
E, A	WO, 98/13328, A1 (Takara Shyuzo Co., Ltd.) 2. 4月. 1998 (02. 04. 98) (ファミリーなし)	1, 3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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」 先行文献ではあるが、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 15. 05. 98	国際調査報告の発送日 <div style="text-align: right; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">26.05.98</div>	
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) 森井 隆信 <div style="float: right; text-align: center;">  </div>	
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		4C 9455