



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 31/195, 31/54, 35/78</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/61015</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月2日(02.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02023</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月16日(16.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/141176 1998年5月22日(22.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP] 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14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) 柳田晃良(YANAGITA, Teruyoshi)(JP/JP] 〒840-0027 佐賀県佐賀市本庄町本庄918-16 Saga, (JP) 阿武尚彦(ANNO, Takahiko)(JP/JP] 〒520-0112 滋賀県大津市日吉台二丁目35番4号 Shiga, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, NZ, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: MTP ACTIVITY-LOWERING COMPOSITIONS</p> <p>(54)発明の名称 MTP活性低下組成物</p> <p>(57) Abstract Compositions which are useful in inhibiting the secretion of biological substances such as VLDL into the blood. These compositions are MTP activity-lowering compositions characterized by containing sulfur-containing amino acids such as cycloalliin and S-ethyl-L-cysteine or physiologically acceptable salts thereof.</p>		

(57)要約

本発明の目的は、VLDL等の生体内物質の血中への分泌を抑制するのに有用な組成物を提供することにある。

本発明は、シクロアリンやS-エチル-L-システイン等の含硫アミノ酸又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物である。

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)

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

## 明 細 書

## M T P 活性低下組成物

## 技 術 分 野

本発明は、シクロアリイン (Cycloalliin: (1S, 3R, 5S)-5-methyl-1,4-thiazane-3-carboxylic acid 1-oxide)等の含硫アミノ酸、及びそれを有する抽出エキスに関するものである。

## 背 景 技 術

シクロアリイン等の天然含硫アミノ酸は、主にタマネギ、ニンニク、ラッキョウ等のユリ科ネギ属の植物に多く含まれている。そして、その天然含硫アミノ酸の中でもシクロアリインは、線維素溶解作用や血糖低下作用、血中脂質低下作用といった薬理作用を有することが知られている (例、Atherosclerosis, 27, 347-351

(1977) ; 特開平05-194237号公報参照)。その他の天然含硫アミノ酸についても、血小板凝集阻害作用、コレステロール低下作用、抗ガン作用などの薬理作用が知られている (Indian Journal of Experimental Biology, 34, 634-640 (1996)など)。

一方、M T P (ミクロゾームトリグリセリド転送蛋白: microsomal triglyceride transfer protein) は、肝臓および小腸の小胞体内腔に存在する、58KDa と97KDa とのサブユニットからなるヘテロダイマーの蛋白質であり、小胞体内腔での中性脂質、特にトリグリセリド (T G) の転送を促進するものとして知られている (例えば、石神ら「動脈硬化」24(10), 533-540, 1997 参照)。そして、M T P は、転送した T G とアポ B とを集合させ、その結果、

超低比重リポ蛋白（VLDL）粒子が形成され、VLDLが血中に分泌される。

血中VLDLが過剰に増加すると、脂質代謝に関係する様々な疾病をもたらすことが知られている（藤岡ら「臨床栄養の進歩」第3集、81-91（1993））。例えば、血中VLDLの過剰な増加は、低HDL（高比重リポ蛋白）血症を介して動脈硬化を促進すると言われている。

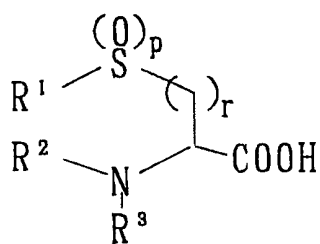
従って、VLDLの生合成に関与する、肝臓等における小胞体内腔でのMTPの活性を低下することができれば、VLDLの血中への分泌が抑制され、血中VLDLの過剰な増加に伴う様々な疾病に対して有効である。

#### 発明の開示

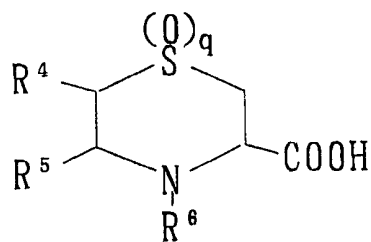
本発明の目的は、VLDLの血中への分泌を抑制するのに有用な組成物を提供することにある。

本発明者らは、鋭意研究の結果、タマネギ等のネギ属に多く含まれるシクロアリン等の含硫アミノ酸がMTPの活性を低下する作用、及びアポBの分泌を抑制する作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明の一つは、従って、次の一般式〔I〕若しくは〔Ia〕で表される含硫アミノ酸（以下「本アミノ酸」という）、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物である。



〔 I 〕



〔 Ia 〕

(式〔 I 〕、〔 Ia 〕中、 $R^1$  は、H、アルキル、又はアルケニルを表す。 $R^2$ 、 $R^3$  は、同一又は異なって、H、アルキル、又はアシルを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、同一又は異なって、H又はアルキルを表す。 $R^6$  は、H、アルキル、又はアシルを表す。 $p$  は、0又は1を表す。 $q$  は、0又は1を表す。 $r$  は、1～3の整数を表す。)

また、本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物や、本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物も本発明として挙げる事ができる。

本発明において「アルキル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルを挙げる事ができ、炭素数1～4の直鎖状アルキルが適当である。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチルを挙げる事ができる。

本発明において「アルケニル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 2～6 のアルケニルを挙げることができ、炭素数 2～4 の直鎖状アルケニルが適当である。具体的には、例えば、ビニル、1-プロペニル、イソプロペニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニルを挙げることができる。

本発明において「アシル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のアシルを挙げることができ、炭素数 2～4 の直鎖状アシルが適当である。具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルを挙げることができる。

好ましい本発明としては、例えば、 $R^1$  が炭素数 1～4 の直鎖状アルキル、又は炭素数 2～4 の直鎖状アルケニルであり、 $R^2$ 、 $R^3$  が、同一又は異なって、H又は炭素数 2～4 の直鎖状アシルであり、 $R^4$  がHであり、 $R^5$  が炭素数 1～4 の直鎖状アルキルであり、 $R^6$  がH又は炭素数 2～4 の直鎖状アシルであり、 $p$  が 0 又は 1 であり、 $q$  が 0 又は 1 であり、 $r$  が 1 又は 2 である本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とする MTP 活性低下組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とする VLDL 分泌抑制組成物を挙げることができる。

より好ましい本発明としては、例えば、 $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、アリル、又は1-プロペニルであり、 $R^2$  がHで

あり、 $R^3$  がH又はアセチルであり、 $R^4$  がHであり、 $R^5$  がメチル、エチル、プロピル、又はブチルであり、 $R^6$  がH又はアセチルであり、 $p$  が0又は1であり、 $q$  が0又は1であり、 $r$  が1又は2である本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物を挙げるができる。

好ましい本発明の具体例としては、シクロアリン、S-メチル-L-システイン、S-エチル-L-システイン、S-プロピル-L-システイン、DL-メチオニン、DL-エチオニン、S-メチル-システインスルホキシド、S-エチル-システインスルホキシド、L-S-プロピル-L-システインスルホキシド、又はDL-メチオニンスルホキシドといった本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物、同本アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物を挙げるができる。

生理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファース

ルホン酸等の有機酸の塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩を挙げることができる。

本アミノ酸の多くは、公知の化合物であり、常法により製造することができる他、商業的に入手することができる。本アミノ酸の一つであるシクロアリンについては、例えば、Acta Chem. Scand., 13, 623 (1959); J. Org. Chem., 31, 2862 (1966); Chem. Pharm. Bull., 29(6) 1554-1560 (1981); 特開昭55-40658号公報に記載の方法によって製造することができる。

本アミノ酸の生理的に許容しうる塩も、本アミノ酸から慣用手法により当業者において容易に合成することができる。例えば、本アミノ酸を塩化水素のアルコール溶液又は酢酸エチル溶液に溶解することにより本アミノ酸の塩酸塩を得ることができ、本アミノ酸を水酸化ナトリウムと共に攪拌混合することにより本アミノ酸のナトリウム塩を得ることができる。

また、本アミノ酸の多くは、タマネギ等のユリ科ネギ属に含まれているため、適当な抽出法によりネギ属から抽出分離することができ、必要に応じ精製することができる。当該ネギ属としては、例えば、タマネギ、ニンニク、ラッキョウを挙げることができる。

具体的な当該抽出法としては、例えばタマネギエキスを得る場合、タマネギの生鱗茎を適当な圧搾機で圧搾処理して、得られた搾汁を濃縮する方法、又はタマネギの生鱗茎を熱水若しくは溶媒（例えば、エーテル、*n*-ブタノール）で抽出し、水や溶媒を留去する方法を挙げることができる。タマネギの生鱗茎は、剥皮、殺菌、適当な大き



さに切断したのも用いることができる。また、圧搾処理又は熱水等で抽出処理する前に、タマネギを加熱し、タマネギ中に含まれるCS-リアーゼを失活させておくこともできる。熱水抽出を行う場合には、搾汁効率を上げるために、予めセルラーゼやペクチナーゼ、プロテアーゼ等の酵素で処理しておくこともできる。このようにして得られたタマネギエキスには、本アミノ酸がトータルとして0.1～0.3重量%程度含まれており、個々の本アミノ酸については、シクロアリンがタマネギエキス中に0.02重量%程度、S-メチル-L-システインスルホキシドが0.02～0.05重量%程度、S-メチル-L-システインスルホキシドが0.05～0.08重量%程度含まれている。

例えば、タマネギエキス中のシクロアリンの含有量を高めるためには、ブランチング処理したタマネギの搾汁や熱水抽出物等を90～120℃で加熱処理するか、又はpH8～12でアルカリ処理することができる。両方を行うこともできる。また、かかる加熱処理又はアルカリ処理に先立って、タマネギ中に含まれるシクロアリンの前駆体 $\gamma$ -グルタミルペプチドを切断することができる酵素（例えば、 $\gamma$ -グルタミルペプチダーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、グルタミナーゼ）で処理しておくこともできる。タマネギエキスをイオン交換クロマトグラフィー等にかければ、シクロアリンを単離精製することもできる。

抽出エキスは、そのまま又は適当に加工、例えば、抽出エキスにデキストリンや乳糖等の賦形剤を加え、乾燥粉末化して用いることができる。

従って、本アミノ酸を有する抽出エキスを含有することを特徴とするMTP活性低下組成物や、同抽出エキスを含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物、同抽出エキスを含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物も、本発明として挙げる事ができる。本アミノ酸を有する抽出エキスとしては、例えば、ネギ属から抽出されたエキス（ネギ属抽出エキス）を挙げる事ができ、ネギ属抽出エキスとしては、例えば、タマネギエキス、ニンニクエキス、ラッキョウエキスを挙げる事ができる。

本発明に係る組成物（以下「本発明組成物」という）は、人を含む動物に対して、医薬組成物又は健康食品的な食品組成物として用いることができる。

本発明組成物は、年齢、体重等の服用者の状態、VLDLの血中濃度等によって異なるが、本アミノ酸又はその生理的に許容しうる塩に換算して、成人1日あたり、通常、1～5000mgの範囲内で服用するのが適当であり、100～2000mgの範囲内が好ましく、200～1500mgの範囲内がより好ましい。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。本発明組成物の1日の服用回数は、2～5回に分割して服用するのが適当である。また、本発明組成物は、食前、食間、食後の何時でも服用することができる、食事と一緒に服用することもできる。

本発明組成物は、本アミノ酸若しくはその生理的に許容しうる塩や本アミノ酸を有する抽出エキスをそのまま又は生理的に許容しうる無毒性かつ不活性な担体中に、例えば0.01%～99.5%の範囲内で、好ましくは0.5%～90%の範囲内で含有することができる。

上記担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いることができる。本発明組成物は、末剤、カプセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤等、あらゆる形態をとることができる。場合によっては注射剤の形態をとることもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、試験例を示し、本発明をより詳しく説明する。

#### 試験例 1 MTP に対する活性低下作用

体重約200gのSDラット1群6匹に、10mlの水に溶解した本アミノ酸の塩酸塩20mg又は60mgを1日3回に分けて2週間与え、その後、肝臓を摘出し、その肝臓を摩砕用緩衝液（50mMトリス（pH7.4）、50mM塩化カリウム、1.5mM EDTA、ロイペプシン（5  $\mu$ g/mL）と2mMフッ化フェニルメチルスルホニル）で摩砕し、遠心分離して肝臓摩砕液とした。その肝臓摩砕液が約2mg/mLの蛋白濃度になるように上記摩砕用緩衝液で調整した後、10部のホモジネートに1部のデオキシコレート溶液（0.56%、pH7.5）を加え、4℃で30分間反応を行い、ミクロゾーム画分からMTPを遊離させた。その後、遠心により膜画分を除去し、上澄液を得た。この上澄液をトリス緩衝液（15mM トリス(pH7.4)、40mM NaCl、1mM EDTA、0.02%  $\text{NaN}_3$ を含有する緩衝液）で希釈後、同緩衝液に対し4℃で一夜透析した。そして、この透析液をJ. R. Wetterauらの方法（Science, 258, 999（1992））に従って分析し、MTPの活性を測定した。その結果を表1に示す。

表 1 M T P 活性値

	MTP 活性 (%)
対照群	9.09±1.0
シクロアリン塩酸塩 20mg	6.12±0.7 *
シクロアリン塩酸塩 60mg	4.92±1.0 *
S-メチル-L-システイン 塩酸塩 60mg	5.68±0.6 *
S-メチル-L-システインスルホキッド 塩酸塩 60mg	5.43±0.6 *

\* :  $p < 0.05$  (Duncanの多重検定)

表 1 から、本アミノ酸塩はM T Pの活性を有意に低下させることが明らかである。

#### 試験例 2 アポ B の分泌を抑制する作用 (1)

HepG2 細胞 ( $100 \times 10^4$  個/dish) を 3.5cm ディッシュにまき、1 ディッシュ当たり 1 ml DME (10% FCS 含有) 培地で前培養した。前培養後、細胞は DME 培地で 2 回洗浄し、試験培地を加え、 $37^\circ\text{C}$ 、95% 空気、5% 二酸化炭素の条件下で 24 時間培養した。試験培地は、シクロアリンをジメチルスルホキッドに溶解し、シクロアリンの最終濃度が  $10^{-6}\text{M}$  又は  $10^{-4}\text{M}$  となるように 1% BSA、0.5mM オレイン酸を含む DME 培地で希釈し調製した。

24 時間培養後、培地を回収し、培地中に分泌されたアポ B 量は、ELISA 法により測定した。抗ヒトアポ B 抗体 (100 倍希釈液) を ELISA 用 96 ウェルプレートの各ウェルに  $100 \mu\text{L}$  ずつ入れ、 $37^\circ\text{C}$  で 2 時間孵置した。その後、各ウェルに Block Ace  $100 \mu\text{L}$  を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で 2 時間孵置した。PBS-Tween で 3 回洗い、アポ B 標準液と HepG2 培養液  $100 \mu\text{L}$  ずつを加え、 $4^\circ\text{C}$  で 16 時間孵置した。その後、PBS-Tween で 3 回洗い、抗ヒトアポ B 標識抗体 (200 倍希釈液) を  $100 \mu\text{L}$  ずつ入れ、 $37^\circ\text{C}$  で 2 時間孵置した。PBS-Tween で 3 回洗っ

た後、基質液 100  $\mu$ L ずつ入れ、25°C で30分間孵置した。その後、4.5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50  $\mu$ L を加えて反応を停止し、482nmの吸光度を測ることにより、アポBの分泌量を測定した。その結果を表2に示す。

表2 アポB分泌量

	アポB分泌量 ( $\mu$ g/ウェル)
対照群	9.92 $\pm$ 0.80
シクロアリン 10 <sup>-6</sup> M	7.54 $\pm$ 1.13*
シクロアリン 10 <sup>-4</sup> M	7.67 $\pm$ 1.31*

\* : p < 0.01 (Duncanの多重検定)

表2から、シクロアリンはアポBの分泌を有意に抑制することが明らかである。

### 試験例3 アポBの分泌を抑制する作用(2)

1% BSA、0.5mM オレイン酸を含むDME培地でHepG2細胞を24時間培養した。その後、10  $\mu$ Mの本アミノ酸を含む1%BSA-DME培地に交換し同時に0.5  $\mu$ ciの[<sup>14</sup>C]酢酸を添加した。細胞および培地は24時間ないしは48時間培養した後回収した。回収した細胞は、超音波でホモジネートし、タンパク定量した後、アポB分泌量をELISA法で測定した。その結果を表3に示す。

表3 アポB分泌量

	アポB分泌量 (ng/mg 蛋白)	
	24時間培養後 (比率%)	48時間培養後 (比率%)
対照群	2544 $\pm$ 425 (100)	2080 $\pm$ 110 (100)
S-メチル-L-システイン	2511 $\pm$ 173 (98.7)	1906 $\pm$ 122 (91.6)
S-エチル-L-システイン	2390 $\pm$ 615 (93.9)	994 $\pm$ 111 (47.8)
S-n-プロピル-L-システイン	2157 $\pm$ 86 (84.8)	555 $\pm$ 23 (26.7)

### 試験例4 TGの分泌を抑制する作用

1% BSA、0.5mM オレイン酸を含むDME 培地でHepG2 細胞を24時間培養した。その後、10 $\mu$ M の本アミノ酸を含む1%BSA-DME 培地に交換し同時に 0.5 $\mu$ ciの [ $^{14}$ C] 酢酸を添加した。細胞および培地は24時間培養した後回収した。回収した細胞は、超音波でホモジネートし、タンパク定量した後、トリグリセリド (TG) の分泌量を培地中のラベル脂質量から測定した。その結果を表4に示す。

表4 TG分泌量

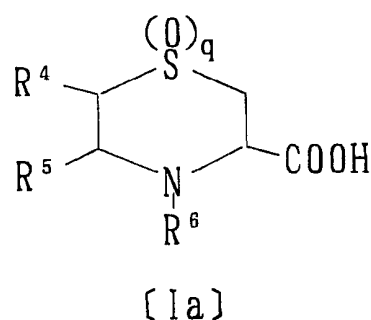
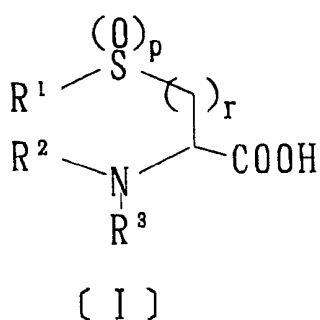
	TG分泌量 ( [ $^{14}$ C]dpm $\times$ 10 $^{-2}$ /mg 蛋白)
対照群	161.2 $\pm$ 2.2
S-メチル-L-システイン	128.2 $\pm$ 14.6
S-エチル-L-システイン	102.2 $\pm$ 7.1
S-n-プロピル-L-システイン	99.0 $\pm$ 9.3
S-n-プロピル-L-システインスルホキンド	105.8 $\pm$ 18.9
DL-メチオニンスルホキンド	72.1 $\pm$ 8.5

## 発明の効果

本発明組成物は、VLDLの生合成に参与するMTPの活性を低下させ、またアポBの分泌を抑制することができるので、VLDLの血中への分泌を抑制することができる。

## 請求の範囲

1. 次の一般式〔I〕若しくは〔Ia〕で表される含硫アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物。



(式〔I〕〔Ia〕中、 $R^1$  は、H、アルキル、又はアルケニルを表す。 $R^2$ 、 $R^3$  は、同一又は異なって、H、アルキル、又はアシルを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、同一又は異なって、H又はアルキルを表す。 $R^6$  は、H、アルキル、又はアシルを表す。 $p$  は、0又は1を表す。 $q$  は、0又は1を表す。 $r$  は、1～3の整数を表す。)

2.  $R^1$  が炭素数1～4の直鎖状アルキル、又は炭素数2～4の直鎖状アルケニルであり、 $R^2$ 、 $R^3$  が、同一又は異なって、H又は炭素数2～4の直鎖状アシルであり、 $R^4$  がHであり、 $R^5$  が炭素数1～4の直鎖状アルキルであり、 $R^6$  がH又は炭素数2～4の直鎖状アシルであり、 $p$  が0又は1であり、 $q$  が0又は1であり、 $r$  が1又は2である、請求項1記載の一般式〔I〕若しくは〔Ia〕で表される含硫アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有す

ることを特徴とするMTP活性低下組成物。

3.  $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、アリル、又は1-プロペニルであり、 $R^2$  がHであり、 $R^3$  がH又はアセチルであり、 $R^4$  がHであり、 $R^5$  がメチル、エチル、プロピル、又はブチルであり、 $R^6$  がH又はアセチルであり、 $p$  が0又は1であり、 $q$  が0又は1であり、 $r$  が1又は2である、請求項1記載の一般式

〔I〕若しくは〔Ia〕で表される含硫アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物。

4. 一般式〔I〕又は〔Ia〕で表される含硫アミノ酸が、シクロアリン、S-メチル-L-システイン、S-エチル-L-システイン、S-プロピル-L-システイン、DL-メチオニン、DL-エチオニン、S-メチル-L-システインスルホキシド、S-エチル-L-システインスルホキシド、S-プロピル-L-システインスルホキシド、又はDL-メチオニンスルホキシドである、請求項1記載の一般式〔I〕若しくは〔Ia〕で表される含硫アミノ酸、又はその生理的に許容しうる塩を含有することを特徴とするMTP活性低下組成物。

5. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスを含有することを特徴とするMTP活性低下組成物。

6. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスがネギ属抽出エキスである、請求項4記載のMTP活性低下組成物。

7. ネギ属抽出エキスが、タマネギエキス、ニンニクエキス、又はラッキョウエキスである、請求項5記載のMTP活性低下組成



物。

8. 請求項1記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物。

9. 請求項2記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物。

10. 請求項3記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物。

11. 請求項4記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物。

12. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスを含有することを特徴とするアポB分泌抑制組成物。

13. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスがネギ属抽出エキスである、請求項12記載のアポB分泌抑制組成物。

14. ネギ属抽出エキスが、タマネギエキス、ニンニクエキス、又はラッキョウエキスである、請求項13記載のアポB分泌抑制組成物。

15. 請求項1記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物。

16. 請求項2記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物。

17. 請求項3記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物。

18. 請求項4記載の含硫アミノ酸、又はその生理的に許容する

る塩を含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物。

19. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスを含有することを特徴とするVLDL分泌抑制組成物。

20. 請求項1～4のいずれかに記載の含硫アミノ酸を有する抽出エキスがネギ属抽出エキスである、請求項19記載のVLDL分泌抑制組成物。

21. ネギ属抽出エキスが、タマネギエキス、ニンニクエキス、又はラッキョウエキスである、請求項20記載のVLDL分泌抑制組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02023

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/195, A61K31/54, A61K35/78

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/195, A61K31/54, A61K35/78

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.
A	JP, 5-194237, A (Emu Esu Shii Jugen), 3 August, 1993 (03. 08. 93) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.119:152097	1-21
PA	WO, 99/08548, A1 (Nippon Shinyaku Co.), 25 February, 1999 (25. 02. 99) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.130:152876	1-21

 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  
9 August, 1999 (09. 08. 99)Date of mailing of the international search report  
17 August, 1999 (17. 08. 99)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 <sup>6</sup> A61K31/195, A61K31/54, A61K35/78		
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 <sup>6</sup> A61K31/195, A61K31/54, A61K35/78		
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), 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
A	JP, 5-194237, A (Emu Esu Shii Jugen) 3. 8月. 93 (03. 08. 93) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 119:152097	1-21
PA	WO, 99/08548, A1 (Nippon Shinyaku Co.) 25. 2月. 99 (25. 02. 99) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 130:152876	1-21
<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」 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 09. 08. 99	国際調査報告の発送日 17.08.99	
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	4 C 9 4 5 5 電話番号 03-3581-1101 内線 3452