

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4621444号
(P4621444)

(45) 発行日 平成23年1月26日(2011.1.26)

(24) 登録日 平成22年11月5日(2010.11.5)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 36/899 (2006.01) A 6 1 K 35/78 U
A 6 1 K 36/48 (2006.01) A 6 1 K 35/78 J
A 6 1 K 36/06 (2006.01) A 6 1 K 35/70
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2004-181879 (P2004-181879)	(73) 特許権者	599170799 株式会社ヴァリダックス 愛知県名古屋市千種区池上町3丁目10番1
(22) 出願日	平成16年6月18日(2004.6.18)	(73) 特許権者	599170788 有限会社オトコーポレーション 神奈川県小田原市鴨宮223-16
(65) 公開番号	特開2006-1902 (P2006-1902A)	(74) 代理人	100094190 弁理士 小島 清路
(43) 公開日	平成18年1月5日(2006.1.5)	(72) 発明者	杉山 剛 神奈川県小田原市中里84-2 有限会社オトコーポレーション内
審査請求日	平成18年6月16日(2006.6.16)	(72) 発明者	松尾 龍彦 愛知県名古屋市千種区池上町3丁目10番1 株式会社ヴァリダックス内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍物質の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を小麦麴を用いて発酵させて得られた抗腫瘍物質の製造方法であって、

(1) 麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50~150 で蒸煮する工程、又は、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50~150 で焙煎した後に蒸煮する工程と、(2) 得られた蒸煮物を、小麦麴を用いて発酵させる工程と、(3) 得られた発酵物を35~45 で乾燥する工程と、(4) 乾燥させた発酵物を60~100 で熱水処理する工程と、を備えることを特徴とする抗腫瘍物質の製造方法。

【請求項2】

上記麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の配合比(麦胚芽:大豆胚芽:米胚芽)が、質量基準で、5:5:4である請求項1に記載の抗腫瘍物質の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗腫瘍物質の製造方法に関する。更に詳しくは、麦胚芽等を小麦麴で発酵させて得られた抗腫瘍物質の製造方法に関する。本願発明は、健康食品及び疾病の治療等に広く利用される。

【背景技術】

【0002】

従来から、合成化合物の免疫増強剤が多数提案されているが、長期間服用しても副作用のない天然物由来のものが好ましい。この天然物由来の免疫増強剤及び抗腫瘍物質は、従来からも知られている（特許文献1～3）。また、本願発明者等は、過去にドロドロの血液をサラサラにする酵素食品を提案している（特許文献4）。

【0003】

【特許文献1】特開平6-9421号公報

【特許文献2】特開2000-224970号公報

【特許文献3】特開2003-335695広報

【特許文献4】特開2001-120203号広報

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、脳血栓、脳梗塞及び肺血性塞栓症等の原因となる凝集集合体になっている赤血球を、各々分離して真円形状とし、異常形状の赤血球を短時間に修復し、正常形状の赤血球としてこの異常形状に基づく疾病の治療効果を併せて有する天然物由来の抗腫瘍物質は従来の発明は知られていない。本願発明者等は更に研究を進め、所定の発酵物は、凝集して集合状態の赤血球を、血液細胞分析法による顕微鏡観察した結果、赤血球が各々分離して真円形状とし、更に、白血球を大きくし、白血球の動きを活発にすることを見出した。その結果、この発酵物は、脳血栓、脳梗塞及び肺血性塞栓症等を予防するのみならず、免疫増強作用があることを見出し、これに基づいて抗腫瘍物質を発明するに至った。また、抗腫瘍物質は、異常形状の赤血球を短時間に修復し、正常形状の赤血球とし、各種疾病に効果がある。

20

【0005】

また、本願発明者等は、抗腫瘍物質について、ラットを使用したインビトロにおける抗腫瘍効果を見出し、更に本願抗腫瘍物質は、腫瘍免疫のみならず広く免疫増強作用を奏し、各種疾病に対して有効であることを血液細胞分析法を用いて見出した。

【0006】

本願発明は、麦胚芽等を小麦麴で発酵して得られる抗腫瘍物質の製造方法を提供する。麦胚芽等を小麦麴で発酵して得られる抗腫瘍物質は、腫瘍に対する免疫力増強効果が大きいのみならず、白血球の活性を大きくし、腫瘍以外の各種の免疫性を増大させ、また、血液中の尿酸結晶等を溶解し、及び異常赤血球を短時間に修復し、正常形状の赤血球として、異常形状の赤血球による各種疾病の治療効果を有する。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は以下に示す通りである。

1. 麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を小麦麴を用いて発酵させて得られた抗腫瘍物質の製造方法であって、

(1) 麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50～150 で蒸煮する工程、又は、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50～150 で焙煎した後に蒸煮する工程と、(2) 得られた蒸煮物を、小麦麴を用いて発酵させる工程と、(3) 得られた発酵物を35～45 で乾燥する工程と、(4) 乾燥させた発酵物を60～100 で熱水処理する工程と、を備えることを特徴とする抗腫瘍物質の製造方法。

40

2. 上記麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の配合比（麦胚芽：大豆胚芽：米胚芽）が、質量基準で、5：5：4である上記1に記載の抗腫瘍物質の製造方法。

【発明の効果】

【0008】

麦胚芽等を麴菌等で発酵して得られる抗腫瘍物質は、優れた抗腫瘍効果を有する。更に、天然物を素材としているため安全性が高い。

また、服用前の血液中の凝集集合体状の赤血球、有棘赤血球、的状赤血球、赤血球連結、エチノサイト、小赤血球、大赤血球、溶血赤血球、連鎖状配列赤血球、卵形赤血球及び

50

／又は活性酸素損傷赤血球を、服用後に真円形状とさせ、且つ各々の赤血球は分離した状態とさせる場合は、抗腫瘍効果が大きいのみならず、この異常形状の赤血球に基づく疾病等にも治療効果を奏する。

更に、服用後の血液中の白血球の径を正常赤血球の径の2.2倍以上とさせ、顆粒球の顆粒が活発に動いている場合は、抗腫瘍効果が特に大きい。

また、血液中の尿酸結晶を消滅させる場合は、痛風による痛みを除去する。

更に関節痛の改善、肝臓の機能向上、子宮筋腫縮小、癌細胞の縮小、コレステロールの低減、中性脂肪の低減、及びアトピー性皮膚炎改善のグループのうちで少なくとも1種の効果を有する場合は、広く健康食品等として利用できる。

また、更に、上記抗腫瘍物質を用いた飲食品は、腫瘍予防効果及び免疫増強効果が大きく、ヒトの健康を増進するとともに天然物由来の飲食品であり、副作用はなく安全性が高い。

本願発明の製造方法によれば、簡易且つ効率的に抗腫瘍物質を製造できる。

また、更に、60～100℃で熱水処理をする工程を備える抗腫瘍物質の製造方法で得られる抗腫瘍物質は、抗腫瘍効果に優れる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明について、以下詳細に説明する。

[1] 抗腫瘍物質(発酵物)

本発明の、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を小麦麴で発酵して得られる抗腫瘍物質(以下、単に「抗腫瘍物質」ともいう)の製造方法の原料である麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の種類は特に限定されない。例えば、麦胚芽は大麦、小麦、はと麦、ライ麦及びオート麦等のいずれの胚芽を使用してもよい。また、これらの麦胚芽の2種以上を併用してもよい。現在大豆の種類は約200種類が知られているがこれらの大豆種のうちでいずれの大豆の胚芽を使用してもよい。例えば、黒豆、丹波黒豆、青大豆等のいずれの大豆の胚芽を使用することができる。またこれらの2種以上を併用することもできる。また、米胚芽はいずれの種類の米の胚芽であってもよい。例えば、長粒種、中粒種及び短粒種のいずれの種類の米の胚芽を使用してもよい。またこれらの2種以上を併用してもよい。また、上記原料の配合割合は、適宜選択できる。例えば、麦胚芽量：大豆胚芽量：米胚芽量を1：1：1とすることもできる。上記原料の配合比のうちで、麦胚芽：大豆胚芽：米胚芽が5：5：4が好ましく用いられる。

【0010】

上記原料に、はと麦、大豆及び玄米の群から選ばれる少なくとも1種を更に添加することができる。これらのものを添加した場合は、原料の発酵効率が高くなり、原料の低分子化が促進され、抗腫瘍物質はより体内に吸収されやすくなる。これらのものは、そのまま添加してもよいし、破碎状又は粉末状等にして添加してもよい。これらのものの添加率は、上記胚芽にはと麦等を添加した後の原料の全体を100質量%とした場合、好ましくは5～60質量%、より好ましくは5～50質量%、更に好ましくは10～40質量%、である。上記範囲内であると特に発酵効率が高くなる。

【0011】

上記原料は、麹菌、酵母及び乳酸菌のうちのいずれか1種又は2種以上を用いて発酵させるが、本発明では小麦麴を用いる。上記麹菌の種類は上記原料を発酵させることができれば特に限定されない。麹菌はアスペルギルスオリゼー、アスペルギルスソジェ等が使用される。これらの麹菌は1種のみを使用してもよいし、2種以上を併用することもできる。これらの麹菌のうちでアスペルギルスオリゼーが好ましく用いられる。

【0012】

また、上記酵母の種類は、上記原料を発酵できるものであれば特に限定されない。サッカロミセス・セレビシエ及びサッカロミセス・ロゼイ等が使用される。これらの酵母は1種のみを使用してもよいし、2種以上を併用することもできる。これらの酵母のうちでサッカロミセス・セレビシエが好ましく用いられる。

10

20

30

40

50

【0013】

さらに、上記乳酸菌の種類は、上記原料を発酵できるものであれば特に限定されない。例えば、乳酸菌はラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プレビス、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・ヘルペティクス、ストレプトコッカス・ラクチス、ストレプトコッカス・サーモフィルス及びエンテロコッカス・フェカーリス等が使用される。これらの乳酸菌は1種のみを使用してもよいし、2種以上を併用することもできる。これらの乳酸菌のうちでラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プレビス、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・アシドフィルス、が好ましく用いられる。

10

また、上記麹菌、酵母菌及び乳酸菌のうち2種以上を共棲培養又は共棲発酵させることができる。

【0014】

上記原料は、50～150 で蒸煮する。好ましくは60～140、更に好ましくは70～130、特に好ましくは80～120 で蒸煮する。50 以下では胚芽中の澱粉又は蛋白質等が十分に発酵に適したように変性しないためである。また、150 以上では、胚芽中の後で抗腫瘍物質となる有効成分が分解してしまう恐れがあるためである。

【0015】

この蒸煮の方法は特に限定されない。公知の方法が適用されるが、通常はオートクレーブが使用される。蒸煮時間は特に限定されないが、好ましくは30～500分、より好ましくは50～480分、更に好ましくは70～460分である。30分以下では十分に蒸煮されない恐れがあり、500分以上であると必要成分が分解される恐れがあるためである。

20

【0016】

また、上記蒸煮の前に、上記原料を焙煎することもできる。上記焙煎方法は特に限定されず、公知の方法を使用することができる。この公知の方法のうちで遠赤外線による焙煎が好ましく用いられる。焙煎温度は、好ましくは30～500分、より好ましくは50～480分、更に好ましくは70～460分である。30分以下では十分に焙煎されないため発酵効率が低くなる恐れがあり、500分以上であると必要成分が分解される恐れがあるためである。

30

【0017】

上記蒸煮された又は焙煎後に蒸煮された原料は、通常、好ましくは20～50 以下、より好ましくは23～45、更に好ましくは26～40 に冷却される。この冷却された原料は上記麹菌等と混合して、好ましくは24～42、より好ましくは25～41、更に好ましくは26～40、の醗酵室で、好ましくは24～72時間、より好ましくは28～68時間、更に好ましくは32～64時間発酵させる。上記発酵温度と発酵時間の組み合わせは、好ましくは24～42、且つ24～72時間、より好ましくは25～41、且つ28～68時間、更にこの好ましくは26～40、且つ32～64時間である。

【0018】

その後、発酵室より取り出して、乾燥して発酵物（抗腫瘍物質）を得る。この乾燥方法としては、既知の方法が使用できる。例えば、熱風乾燥、減圧乾燥法及び凍結乾燥法が挙げられる。これらのうちで熱風乾燥法が好ましく用いられ、35～45 で10～20時間乾燥させる。更に、必要に応じて滅菌等し、目的に応じて、粉末、顆粒、錠剤又はカプセル等とすることができる。

40

【0019】

更に、上記発酵物を熱水処理する。この熱水処理は、60～100、より好ましくは65～98、更に好ましくは70～96 で、好ましくは5～35分間、より好ましくは10～30分間、更に好ましくは15～25分間行う。上記熱水処理した抗腫瘍物質が、熱水処理しないもの比較して優れた効果を奏する場合があるためである（図1及び2参

50

照)。

【0020】

麦胚芽等を麹菌等で発酵して得られる抗腫瘍物質は、96ウェルプレートで培養したA4573ヒトユーング肉腫培養液に濃度1mg/mlの抗腫瘍物質を添加して、24時間後に生細胞測定試薬(テトラゾリウム塩：ナカライテスク)を加え、1時間後の呈色反応をマイクロプレートリーダー(450nm)を用いて生細胞を測定した場合、抗腫瘍剤を添加しないもの(以下「対照群」という)に比較して、熱水処理をした抗腫瘍物質を用いた場合の生細胞数は、対照群の生細胞数に対して、好ましくは90%以下、より好ましくは88%以下、更に好ましくは85%以下とすることができる。

【0021】

同様に96ウェルプレートで培養したマウスメラノーマB16細胞培養液に濃度1mg/mlの抗腫瘍物質を添加して、24時間後に生細胞測定試薬(テトラゾリウム塩：ナカライテスク)を加え、1時間後の呈色反応をマイクロプレートリーダー(450nm)を用いて生細胞を測定した場合、対照群と比較して、熱水処理をしない抗腫瘍物質を用いた場合の生細胞数は、対照群の生細胞数に対して、好ましくは90%以下、より好ましくは88%以下、更に好ましくは85%以下とすることができる。また、熱水処理をした上記抗腫瘍物質を用いた場合の生細胞数は、対照群の生細胞数に対して、好ましくは90%以下、より好ましくは89%以下、更に好ましくは88%以下とすることができる。

【0022】

また、抗腫瘍物質を0.4%含む固形飼料を調整し、5週齢のC57BL6マウスに給餌し、給餌2週間後にB16細胞(5×10^5 cells/mouse)を尾静脈接種し、接種後22日における、抗腫瘍物質接種群の腫瘍体積%は、対照群に対して好ましくは65体積%以下、より好ましくは60体積%以下、更に好ましくは55体積%とすることができる。

また、接種後22日に体重を測定した場合、対照群に対して、腫瘍物質投与群の平均体重との比は好ましくは104%以上、より好ましくは105%以上、更に好ましくは106%以上とすることができる。

更に、接種後22日における対照群に対する肺転移細胞数は、好ましくは45%以下、より好ましくは40%以下、更に好ましくは35%以下とすることができる。

【0023】

上記抗腫瘍物質(上記方法で得られた発酵物)の服用後、血液細胞分析法による顕微鏡観察において、上記血液中の各赤血球は真円形状となり、各赤血球は分離することが好ましい。上記血液細胞分析法とは、染色をしないで生きた血液を顕微鏡で分析するLBA(Live Blood Analysis)であって、短時間に血液中の赤血球、白血球であるリンパ球、顆粒球及びマクロファージ等を直接観察する方法である。上記真円形状とは、顕微鏡で観察した場合に平面形状が略円形であることを言い、図10、12、14、16、18及び20真円形状の例を示す。また、分離とは個々の赤血球が凝集していない状態をいい、図10、12、14、16、18及び20に赤血球が離れた状態の例を示す。

また、「血液中の各赤血球は真円形状となり」とは、全て又はほとんどの血液が真円形状となる(好ましくは90%以上)ことを言う。また、「分離する」とは、真円形状の赤血球が平面上で接触している状態も含まれ、各々の赤血球が容易に分離できることを言う。

【0024】

図9は真円形状でない赤血球が凝集し凝集集合体を形成している状態を示す。真円形状に分離した赤血球はおよそ7~8ミクロンである。また、毛細血管の血管腔の径は5ミクロン程度であり、図9で示されるように赤血球が分離していない血液は、毛細血管を通過するのが困難であることがわかる。これに対して本願の赤血球がほぼ真円形状に分離された正常な血液は変形能を有して毛細血管を通過することが容易である。この結果、血流障害による動脈硬化、狭心症、脳血栓、脳梗塞、肺血性塞栓症、心筋梗塞及び心房内出

10

20

30

40

50

血等が予防される。

【0025】

また、上記抗腫瘍物質（発酵物）の服用により、血液中の尿酸結晶（図15参照）、コレステロール結晶及びプラークを溶解される。これらの尿酸結晶等が溶解するのに必要な時間は、服用後好ましくは90日以内、より好ましくは60日以内、更に好ましくは30日以内である。この血液中の尿酸結晶は、痛風の原因と考えられている。尿酸結晶が毛細血管の壁に接触すると激しい痛みを感じる。上記範囲であると比較的短期間に痛みを除去することができる。

【0026】

抗腫瘍物質（発酵物）は、服用前の血液中の有棘赤血球（図9及び11参照）、的状赤血球（図13参照）、連鎖状配列赤血球（図17参照）、卵形赤血球（図13参照）及び活性酸素損傷結晶等を、服用後に修復し真円形状とし、通常、各々の赤血球を分離させる。正常な赤血球は真円形状であり、上記有棘赤血球等の真円形状でない赤血球は病的な赤血球で正常なものといえない。即ち、肝機能の低下している赤血球は有棘赤血球である場合が多い。また、鉄分が不足して貧血である場合は的状赤血球、甲状腺異常又は子宮筋腫等によりホルモン分泌が異常である場合は卵形赤血球の場合が多い。

【0027】

図10、12、14、16、18及び20は上記各々の変形異常赤血球が正常な赤血球になっていることを表す。この変形異常赤血球が正常な赤血球となる作用は、明確に論証されていないが、本願抗腫瘍物質（又は上記方法で製造された発酵物）を服用すると、膠原病に伴う関節痛の改善、肝機能の向上、子宮筋腫縮小、癌細胞の縮小、コレステロールの低減、中性脂肪の低減、及びアトピー性皮膚炎治癒効果のグループのうちで少なくとも1種を有することができる。

【0028】

従って、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を小麦麩を用いて発酵させて得られた前記発酵物は、抗腫瘍物質として使用される以外にも、痛風、各種癌、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、膠原病、貧血症、異常ホルモン症、高コレステロール症、高中性脂肪症及びアトピー性皮膚炎等の1種又は2種以上疾病の治療にも用いることができる。

【0029】

上記有棘赤血球等の異常赤血球を正常な赤血球とするのに要する時間は、服用後好ましくは、120分以内、より好ましくは60分以内、更に好ましくは30分以内である。正常でない赤血球は早急に正常なものにする必要があるためである。抗腫瘍物質（発酵物）は、短時間に異常血液を正常なものとする。

【0030】

該抗腫瘍物質の服用後、血液細胞分析法による顕微鏡観察において、血液中の白血球の径は、正常赤血球の好ましくは2.2倍以上、より好ましくは2.5倍以上、更に好ましくは3.0倍以上である。ここで白血球の大きさは、血液細胞分析法による顕微鏡により観察される平面形状の径をいう。

また、上記抗腫瘍物質の服用後の血液中の白血球の径と、該抗腫瘍物質服用前の血液中の白血球の径との比（服用後の径/服用前の径）は、好ましくは1.5~4、より好ましくは2.0~3.0である。白血球の径が上記範囲であると、白血球の活性が大きくなり、免疫力が増大される。

【0031】

抗腫瘍物質は血液中の白血球の活性を高めて、免疫力を向上させる。また、活性力のない白血球はその径が小さく且つ動作が緩慢であるといわれている。血液細胞分析法による顕微鏡観察において、本願の抗腫瘍物質を服用後、血液中の白血球は大きくなり、輪郭がはっきりして特にマクロファージが活発に動き回るのが観察される（図12左上参照）。また、白血球のなかでも、ウィルスや癌細胞を攻撃するリンパ球T細胞及びB細胞も観察することができ、これらが十分活動していることも観察できる。図12は、服用後の白血球が正常赤血球の2.5倍以上に大きくなり、輪郭が鮮明になった状態を表す。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

抗腫瘍物質の服用量は、特に限定されない。体重、年齢及び性別等により適宜服用することができる。例えば、成人の場合は、好ましくは1000～5000mg/日、より好ましくは2000～4000mg/日、更に好ましくは2500～3500mg/日である。上記服用量を通常は一日3～4回に分けて服用する。1000mg未満であると抗腫瘍効果が十分でない場合がある。また、5000mgを超えて服用しても腫瘍免役はそれに見合った効果が得られないためである。また、本願抗腫瘍物質は、原料が天然素材であるため、副作用がなく安全性が高い。

【 0 0 3 3 】

抗腫瘍物質には、小麦胚芽、玄米、海藻ミネラル、澱粉、ビタミン、アミノ酸及びその他のものを1種又は2種以上含有させることができる。また、本願発明の抗腫瘍物質は、そのまま飲用することも食することもできる。また、飲料又は食品に添加して使用することができる。また、特定の保健効果が認められる保健食品、生体調節成分の機能を生かして作られる機能性食品又は保健用ドリンク剤とすることができる。

【 0 0 3 4 】

〔 2 〕抗腫瘍物質の製造方法

本願発明の製造方法は、(1)小麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50～150で蒸煮する工程、又は、小麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の混合物を50～150で焙煎した後に蒸煮する工程と、(2)小麦麴を用いて発酵させる工程と、(3)得られた発酵物を35～45で乾燥する工程と、(4)乾燥させた発酵物を60～100で熱水処理する工程と、を備える。

(1)の蒸煮工程において、上記小麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽は、前記抗腫瘍物質で記載したものを使用できる。また、上記原料の配合割合も前記したものが適用できる。蒸煮の方法も前記の蒸煮方法が適用できる。また、小麦胚芽等をこの蒸煮前に上記温度で焙煎することもできる。この焙煎方法は前記したものを適用できる。また、(2)の発酵工程において、小麦麴は前記したものが適用できる、発酵方法も前記した発酵方法が適用できる。また、この製造方法により、製造された発酵物は、抗腫瘍物質として用いられるばかりでなく、各種疾病の治療にも用いることができる。

【 0 0 3 5 】

更に、得られた発酵物を熱水処理する工程を備える。この熱水処理温度は、60～100、好ましくは65～98、更に好ましくは70～96である。また、この熱処理時間は、好ましくは5～35分間、より好ましくは10～30分間、更に好ましくは15～25分間行う。上記熱水処理した抗腫瘍物質が、熱水処理しないもの比較して優れた効果を奏する場合があるためである。

【 0 0 3 6 】

〔 3 〕抗腫瘍物質含有飲食品(発酵物含有飲食品)

抗腫瘍物質含有飲食品は、上記抗腫瘍物質(発酵物)を用いることを特徴とする。「抗腫瘍物質含有飲食品」には、飲料及び固形食品等が含まれる。飲食品の形態としては、例えば、特定の保健効果が認められる飲食品、又は生体調整成分の機能を生かして作られる機能性飲食品等とすることができる。

【 0 0 3 7 】

上記抗腫瘍物質を飲食品に適用する場合、抗腫瘍物質をそのまま飲食品の形態にしてもよいが、所要量の抗腫瘍物質を飲食品原料に加えて一般の製造法により抗腫瘍物質含有飲食品を加工製造することができる。例えば、上記抗腫瘍物質を飲料に添加物として直接添加するか、又はビスケット等の固形食品に添加して抗腫瘍物質含有の癌予防飲食品、健康飲食品又は機能性飲食品等として提供することができる。

【 0 0 3 8 】

また、上記抗腫瘍物質を、例えば、油脂、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、界面活性剤又はこれらの混合物に溶解して液状にし、若しくは懸濁液として、飲料に添加するか、又は固形食品に添加することが可能である。さらに、必要に応じてアラビ

10

20

30

40

50

アガム、デキストリン等のバインダーと混合して粉末状又は顆粒状等にし、飲料に添加するか又は固形食品に添加することも可能である。本発明の抗腫瘍物質を添加する飲食品の種類は特に限定されない。

【0039】

飲食品に上記抗腫瘍物質を添加する場合、抗腫瘍物質の添加量に特に制限はないが、健康食品、機能性食品としての摂取は、病気予防、健康維持に用いられるので、年齢、体重、性別により適宜添加量を調整する。被添加飲食物と上記抗腫瘍物質の合計を100質量%とした場合、好ましくは1~30質量%、より好ましくは2~25質量%、更に好ましくは3~20質量%である。

抗腫瘍物質は、従来からの食品を素材とするものであり、安全性の面からも優れているのは明らかである。

また、「抗腫瘍物質」の代わりに、前記「発酵物」とおきかえたものを飲食品とすることもできる。

【実施例】

【0040】

以下に実験例を挙げて、説明する。本実験例において、以下のものを使用した。

血液細胞分析法による顕微鏡観察：CH40型顕微鏡（オリンパス社製）を用いて倍率、1000倍で観察した。以下の実験例で示される赤血球の図はこの顕微鏡を用いて観察状態を撮影したものであり、実際の血液の1000倍で表されている。

【0041】

[実験例1]

原料の配合比は、麦胚芽250g、大豆胚芽250g及び米胚芽200gとし、これらの混合物を110℃で3時間蒸気で加熱し、その後冷却し、30℃になった時に小麦麩を250gを混合してバットに薄くのばした。このバットの混合物を30℃で48時間醗酵室に入れて発酵させた。その後取り出して、40℃で48時間乾燥して、抗腫瘍物質を得た。

[実験例2]

マウスを使用したインビトロにおける腫瘍免疫

(1) 上記抗腫瘍物質を乾燥粉末としてリン酸緩衝液に溶解させ、熱水処理をしないものと90℃で、20分間熱水処理したもの(Boiled)とを用意した。各液を96ウェルプレートで培養したヒト腫瘍細胞A4573及びマウスメラノーマB16細胞培養液に最終濃度1mg/mlになるように添加した。添加後6及び24時間に生細胞測定試薬(テトラゾリウム塩：ナカライテスク)を加え、1時間後の呈色反応をマイクロプレートリーダー(450nm)を用いて測定した。また、抗腫瘍物質を無添加の対照(以下「対照群」として表すこともある)について同様の測定をした。

尚、測定は4反復とした。

上記結果を図1及び2に示す。熱水処理した抗腫瘍物質は、ヒト腫瘍細胞A4573においては対照群との間に有意な生細胞数の低下が認められた。また、マウスメラノーマB16細胞においても、対照群との間に有意な細胞数の低下が認められた。

【0042】

(2) 抗腫瘍物質を0.4%含む固形飼料を調整し、5週齢のC57BL6マウスに給餌した。自由採食によってマウスに摂取される1日あたりの抗腫瘍物質の量はヒトの10倍程度と考えられる。また、普通固形飼料を与える群を対照とした。抗腫瘍物質1の皮下移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果を評価するために給餌2週間後にB16細胞(5×10⁵ cells/mouse)を7匹に皮下接種し、経時的に腫瘍体積%を測定し、あわせて腫瘍接種後の生存率を検討した。

その結果を図3,4及び5に示す。自由採食させたマウスでは普通固形飼料を与える群と比較して有意な体重の変化は見られなかった(図3)。このことから、マウスは抗腫瘍物質含有飼料を普通飼料と同等に採食していることが示唆された。給餌2週間後にB16細胞(5×10⁵ cells/mouse)を各群7匹に皮下接種したところ、接種後2

10

20

30

40

50

2日に抗腫瘍物質接種群において腫瘍体積%は、対照群に対して55体積%であり、著しい抗腫瘍効果が認められた(図4)。また、腫瘍接種群の生存日数は、B16細胞(5×10^5 cells/mouse)皮下接種した抗腫瘍物質投与群7匹は、接種後28日において4匹の生存数があったのに対して、対照群の生存数は0であった(図5)。

【0043】

(3)抗腫瘍物質を0.4%含む固形飼料を調整し、5週齢のC57BL6マウスに給餌した。

また、普通固形飼料を与える群を対照とした。抗腫瘍物質の転移性腫瘍に対する抗腫瘍効果を評価するために給餌2週間後にB16細胞(5×10^5 cells/mouse)を各群10匹に尾静脈接種し、経時的に体重を測定するとともに、接種後19及び22日に各群半数(5匹)の肺を摘出し、転移細胞数を測定した。

その結果を図6、7及び8に示す。経時的に体重測定をした結果、接種後22日において、対照群の平均体重は、18.6gであるのに対して、本願抗腫瘍物質投与群の平均体重は、19.9gであり、対照群に対する本願抗腫瘍物質投与群の平均体重の比は107%であった(図6)。

また、接種後19及び22日に各群5匹ずつ肺を摘出し、転移細胞数を測定した。その結果の各々を図7、8に示す。接種後19日において、対照群の平均転移数は12であるのに対して、本願抗腫瘍物質投与群の平均転移数は8であり、対照群に対する転移数の比率は、66%であり、転移数の減少が認められた。また、接種後22日においては、対照群の平均転移数は39であるのに対して、本願抗腫瘍物質投与群の平均転移数は17であり、対照群に対する転移数の比率は、44%であり、転移数の著しい減少が認められた。

上記より、抗腫瘍物質接種マウスでは腫瘍細胞の転移が抑制されることが解る。

【0044】

[実験例3]

ライブブラッド法による顕微鏡観察

(1)成人女子で膠原病患者の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。この赤血球は凝集し、形状もいびつである(図9)。また、肝機能の状態も悪く、有棘赤血球(スパイク状)が見られる。更に、糖の分解も悪く、ファンガスも多く見られる。抗腫瘍物質を1170mgを服用30分後に再度血液細胞分析をした結果、各赤血球は真円形状に分離し、有棘赤血球(スパイク状)は見られなくなった(図10)。

この患者に、上記投与量を1日4回、90日連続服用した結果、膠原病の特有の関節の痛みがなくなった。

(2)成人女子で肝機能に障害をもつ患者の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。有棘赤血球(スパイク状)が多々見られる(図11)。この患者はHCV抗体の数値が、88.9S/CO(HCV抗体引例の場合は1.0S/CO)であった。抗腫瘍物質を1170mg服用した後30分経過時に血液細胞分析を再度行った。その結果、各々の赤血球は真円形状に分離し、有棘赤血球(スパイク状)は見られなくなった(図12)。更に図12に示されるいずれの白血球の径も赤血球の径の2.7倍になり、免疫力が増進したことがわかる。上記服用量を1日3回、90日連続服用した結果、HCV抗体の数値が、10.4S/COと服用前の1/8以下となり、肝機能障害の改善が見られた。

(3)成人女子で子宮筋腫患者の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。この赤血球は卵型であり、ホルモンバランスが悪いことが解る(図13)。更に、ドーナツ状をした的状赤血球も見られ、鉄分不足で貧血であることがわかる。この患者のヘモグロビン値は、8.4g/dl(正常値は、11.5~15.5g/dl)であった。抗腫瘍物質1170mgを服用し、30分後に再度血液細胞分析法の顕微鏡観察をした結果、各々の赤血球は真円形状に分離し、正常な状態になったことが解る(図14)。上記量を1日3回、90日連続服用した結果、3cmの子宮筋腫が1cmまで縮小した。また、貧血も改善し、ヘモグロビン値も正常値になった。

(4)成人女子で子宮癌患者の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。この赤血球は、凝集し、尿酸結晶及び糖が分解できていない場合に見られるファンガスが観察

10

20

30

40

50

された(図15)。抗腫瘍物質1170mgを服用し、30分後に再度血液細胞分析法の顕微鏡観察をした結果、各々の赤血球は真円形状に分離し、尿酸結晶が消失し正常な状態になったことが判る(図16)。上記量を1日3回、90日連続服用し、MRI及びバイオプシーを検査した結果、癌が消滅したと診断された。

(5)成人男子で、高脂血症、高コレステロール(261mg/dl)及び高中性脂肪(1714mg/dl)の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。この赤血球は、凝集状態が非常に悪く、連鎖状配列赤血球であり、白血球も小さく赤血球の間に閉じ込められて身動きが取れない状態で、血液の流れが非常に悪く中国医学においてはお血といわれる状態である(図17)。抗腫瘍物質1170mgを服用し、30分後に再度血液細胞分析法の顕微鏡観察をした結果、各々の赤血球は真円形状に分離し、正常な状態になったことが解る(図18)。上記量を1日3回、120日連続服用し、血液検査をした結果、コレステロール値が227mg/dlとなり、中性脂肪値は169mg/dlと大幅に減少して、ほぼ正常の値となった。

10

(6)成人女子でアトピー性皮膚炎患者の血液を採取し、血液細胞分析法の顕微鏡で観察した。この赤血球は、凝集し、白血球(顆粒球)が一画面に3個も観察される(図19)。一画面に2個以上の顆粒球が存在する場合は、アレルギー疾患(喘息、鼻炎及び花粉症等)であることがかんがえられ、患部は炎症を起している状態である。抗腫瘍物質1170mgを服用し、30分後に再度血液細胞分析法の顕微鏡観察をした結果、各々の赤血球は真円形状に分離し、リンパ球のB細胞の大きさも赤血球の2.3倍となり活性化していることが解る(図20)。リンパ球が活性化した状態であるため、免疫力が増進したと考えられる。上記量を1日3回、90日連続服用し結果、アトピー性皮膚炎は完治した。

20

【0045】

実験例の効果

上記より、上記抗腫瘍物質は、腫瘍に対する免疫効果を有する。

また、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の群から選ばれる少なくとも1種を含有する原料を麹菌、酵母及び乳酸菌の群から選ばれる少なくとも1種を用いて発酵させて得られた前述の発酵物は、痛風、各種癌、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、膠原病、貧血症、異常ホルモン症、高コレステロール症、高中性脂肪症及びアトピー性皮膚炎等の1種又は2種以上疾病の改善にも用いることができる。

更に、本願発明により得られる抗腫瘍物質は、腫瘍に対する免疫効果を有するとともに、腫瘍以外においても免疫効果を有する。

30

【0046】

尚、本発明においては、上記具体的実験例に限らず、目的、用途に応じて本発明の範囲内で種々変更した実施例とすることができる。即ち、前記抗腫瘍物質の代わりに、麦胚芽、大豆胚芽及び米胚芽の群から選ばれる少なくとも1種を含有する原料を麹菌、酵母及び乳酸菌の群から選ばれる少なくとも1種を用いて発酵させて得られた前述の発酵物を、そのまま実施例に適用できる。即ち、この発酵物は、痛風、各種癌、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、膠原病、貧血症、異常ホルモン症、高コレステロール症、高中性脂肪症及びアトピー性皮膚炎等の1種又は2種以上疾病の改善にも用いることができる。

【産業上の利用可能性】

40

【0047】

本発明は、保健飲料、健康食品、健康補助食品、特定保健用食品、及び医薬品等において広く利用される。例えば、上記抗腫瘍物質をそのまま又は飲食品に添加して、食品として添加できる。また、抗腫瘍物質をカプセル、錠剤、分包、シロップ剤、座薬及び注射剤等として医薬として提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】A4573ヒトユーイング肉腫に対する抗腫瘍物質の抗腫瘍効果を示す図である。

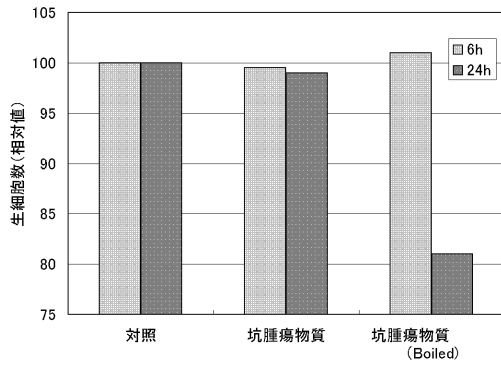
【図2】B16マウスメラノーマ細胞に対する抗腫瘍物質の抗腫瘍効果を示す図である。

50

- 【図 3】抗腫瘍物質接種マウスの体重推移を示す図である。
- 【図 4】抗腫瘍物質摂取マウスの皮下接種 B 1 6 細胞の増殖を示す図である。
- 【図 5】抗腫瘍物質摂取マウスにおける B 1 6 皮下接種後の生存日数を示す図である。
- 【図 6】抗腫瘍物質摂取マウスにおける B 1 6 尾静脈接種後の体重変化を示す図である。
- 【図 7】接種後 1 9 日における、B 1 6 尾静脈接種マウスにおける肺転移細胞数を示す図である。
- 【図 8】接種後 2 2 日における、B 1 6 尾静脈接種マウスにおける肺転移数を示す図である。
- 【図 9】血液中の赤血球が凝集し、有棘赤血球が存在する状態を示す写真を複写したものである。 10
- 【図 10】血液中の各血球が真円形状に分離し、有棘赤血球が消滅した正常な状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 11】血液中の赤血球が有棘赤血球である写真を複写したものである。
- 【図 12】血液中の各赤血球が真円状となり分離し、有棘赤血球が消滅し、白血球が赤血球の 3 倍以上になった状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 13】血液中の赤血球が、的状赤血球及び卵形赤血球である状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 14】血液中の的状赤血球及び卵形赤血球が正常の赤血球になった状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 15】血液中の赤血球が凝集し、尿酸結晶及びファンガスの存在する状態を示す写真を複写したものである。 20
- 【図 16】血液中の各赤血球が真円形状となり分離し、尿酸結晶が溶解し、ファンガスが消滅し、白血球が大きくなった状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 17】血液中の赤血球の凝集状態が著しく、白血球が赤血球に囲まれて小さく閉じ込められた状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 18】血液中の赤血球の凝集がなくなり、各赤血球は真円形状に分離し、正常な状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 19】血液中の赤血球が、凝集し、白血球（顆粒球）が一画面に 3 個存在する状態を示す写真を複写したものである。
- 【図 20】血液中の各血球が真円形状に分離し、リンパ球の B 細胞が大きくなり活性化した状態を示す写真を複写したものである。 30

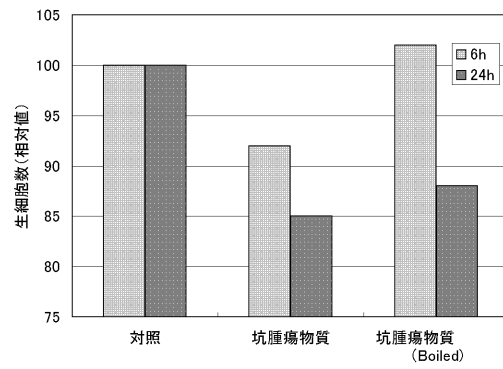
【 図 1 】

A4573ヒトユーイング肉腫による効果



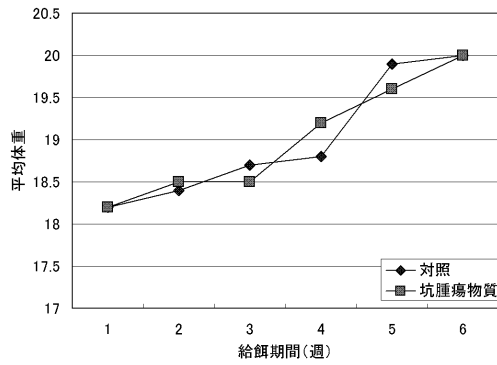
【 図 2 】

B16マウスメラノーマ細胞による抗腫瘍効果



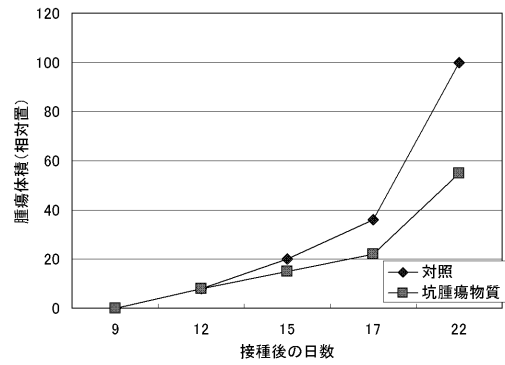
【 図 3 】

抗腫瘍物質摂取マウスの体重推移



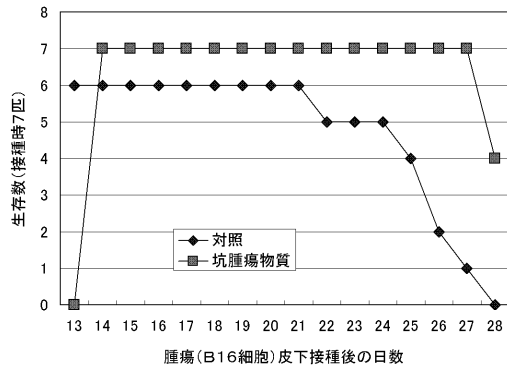
【 図 4 】

抗腫瘍物質摂取マウスの皮下接種用材B16細胞の増殖



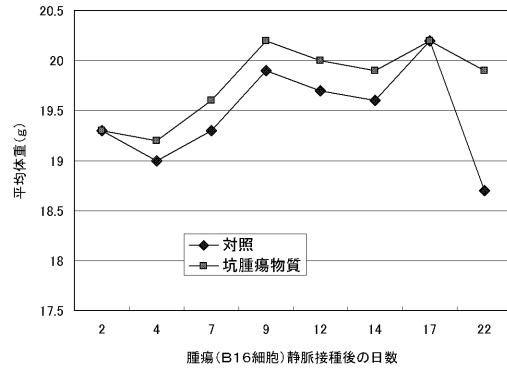
【 図 5 】

抗腫瘍物質摂取マウスのB16皮下摂取後の生存日数



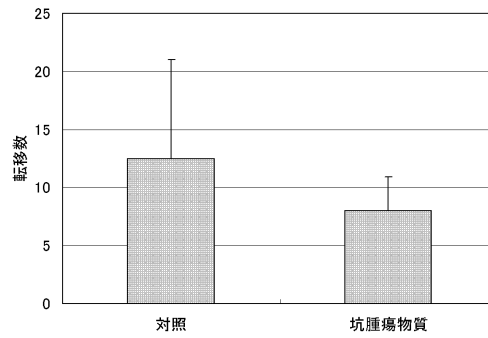
【 図 6 】

抗腫瘍物質摂取マウスのB16尾静脈接種後の体重変化



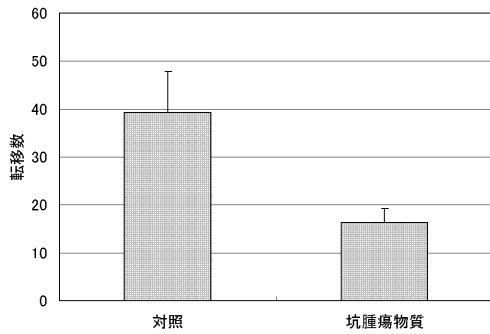
【 図 7 】

接種後19日のB16静脈摂取マウスの肺転移数

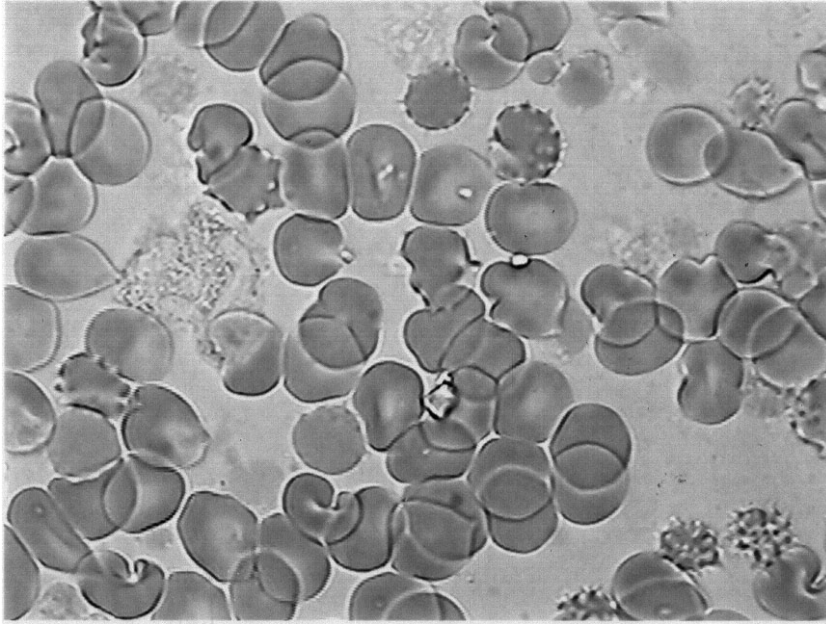


【 図 8 】

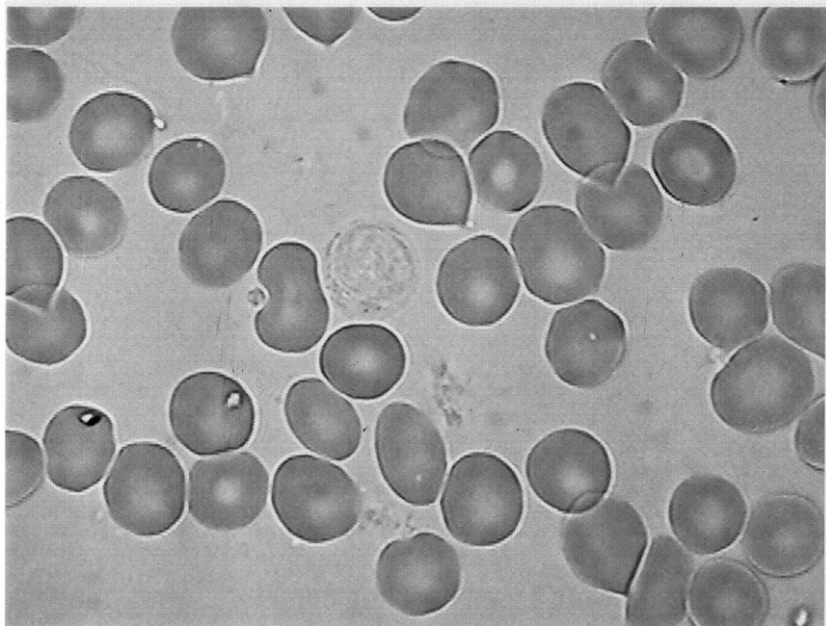
接種後22日のB16静脈マウスの肺転移数




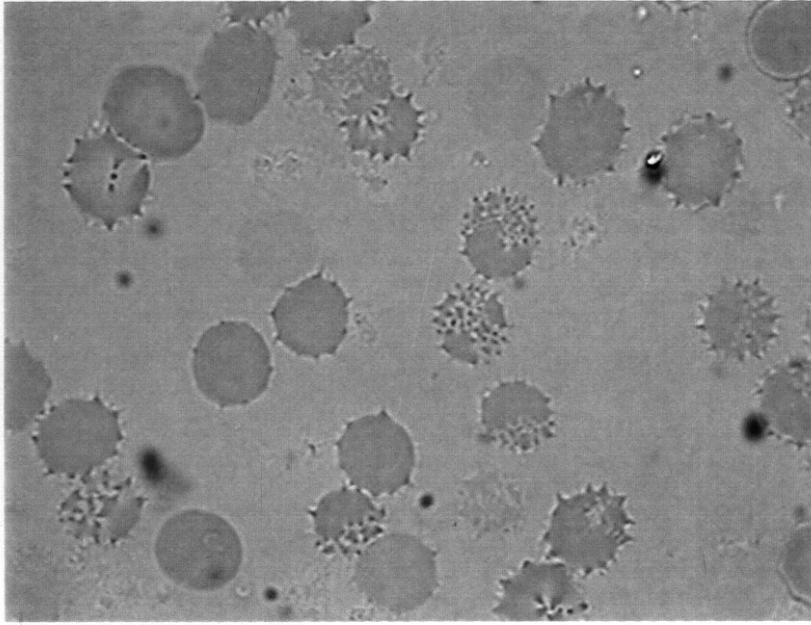
【 図 9 】




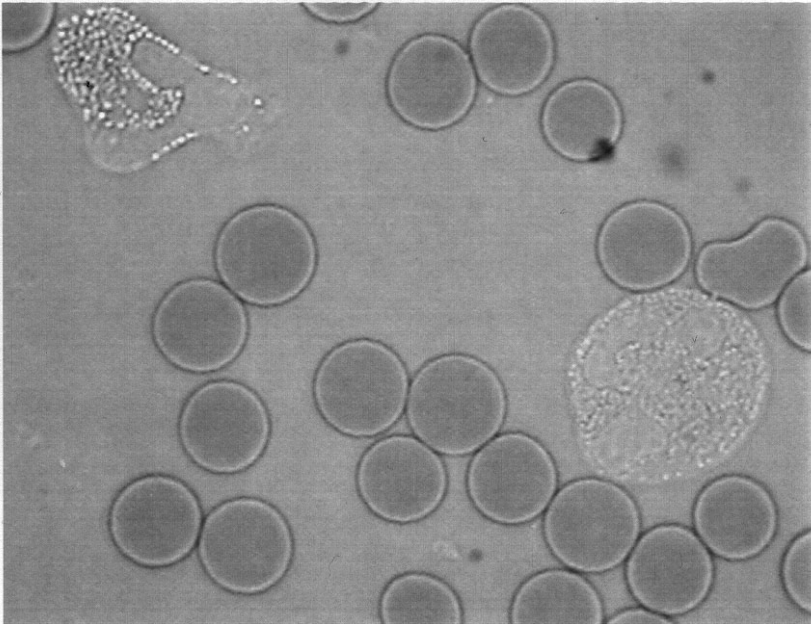
【 図 10 】




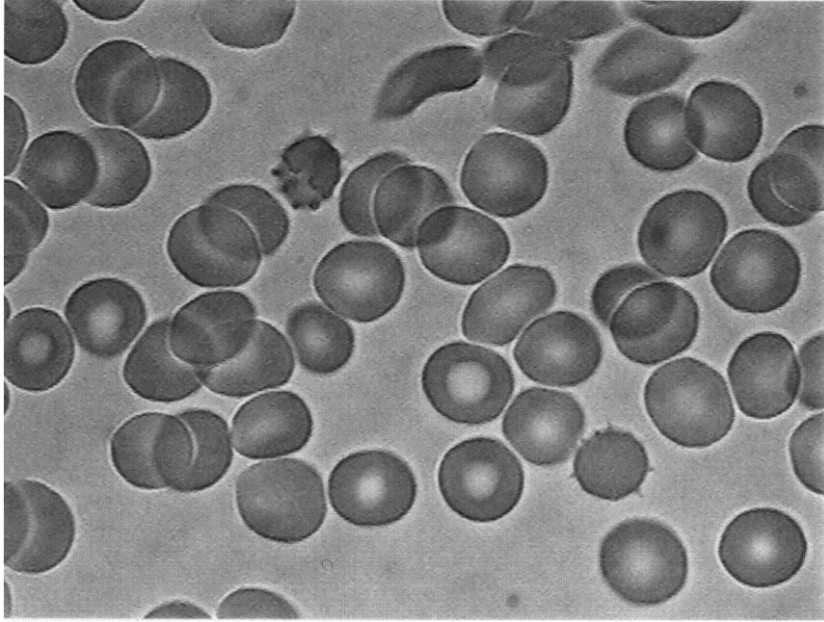
【 1 1】




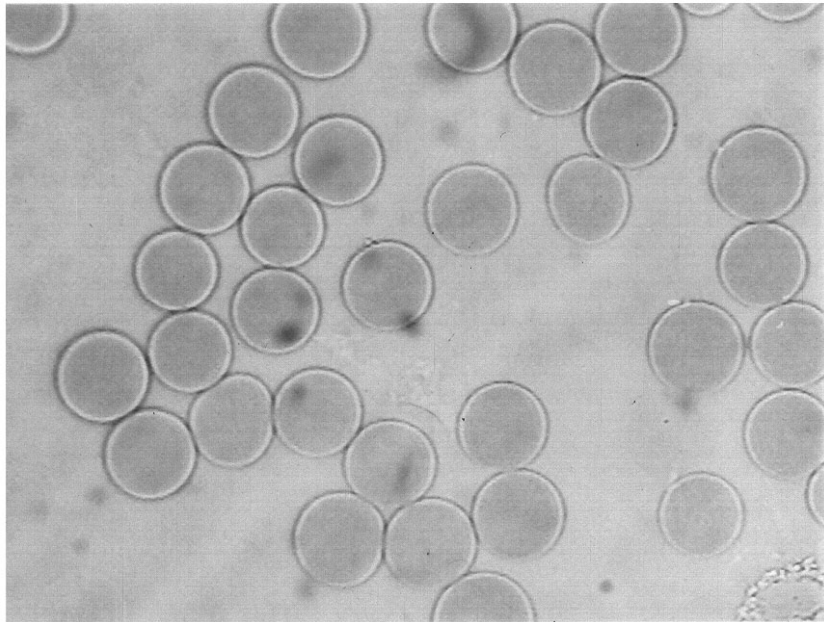
【 1 2】




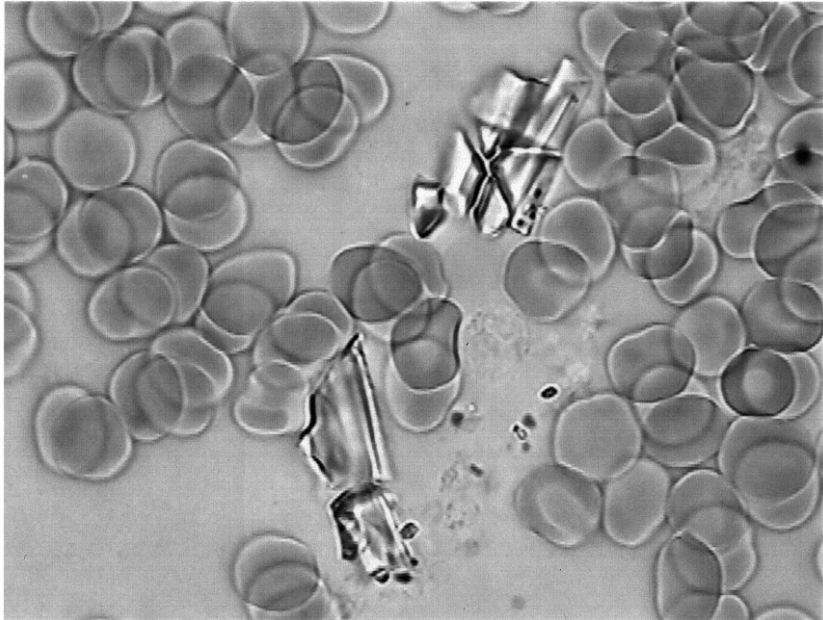
【 13】




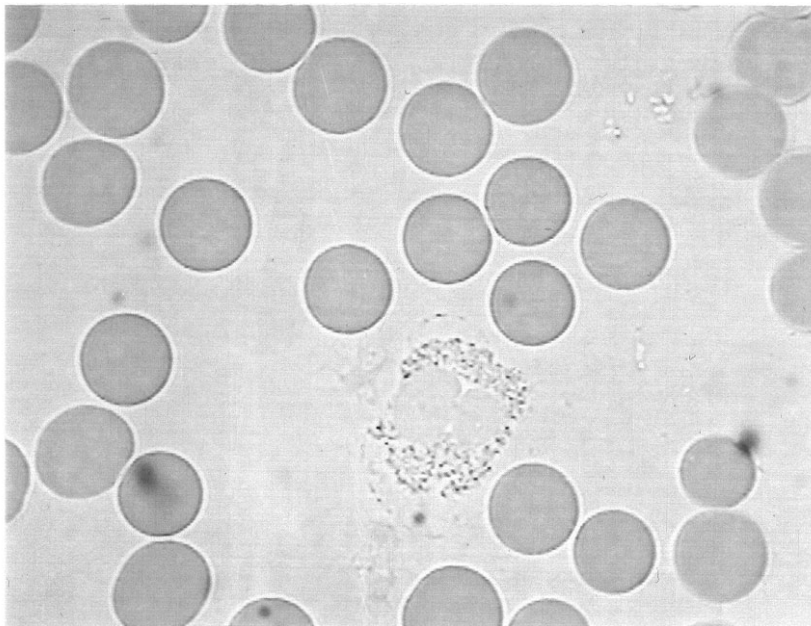
【 14】




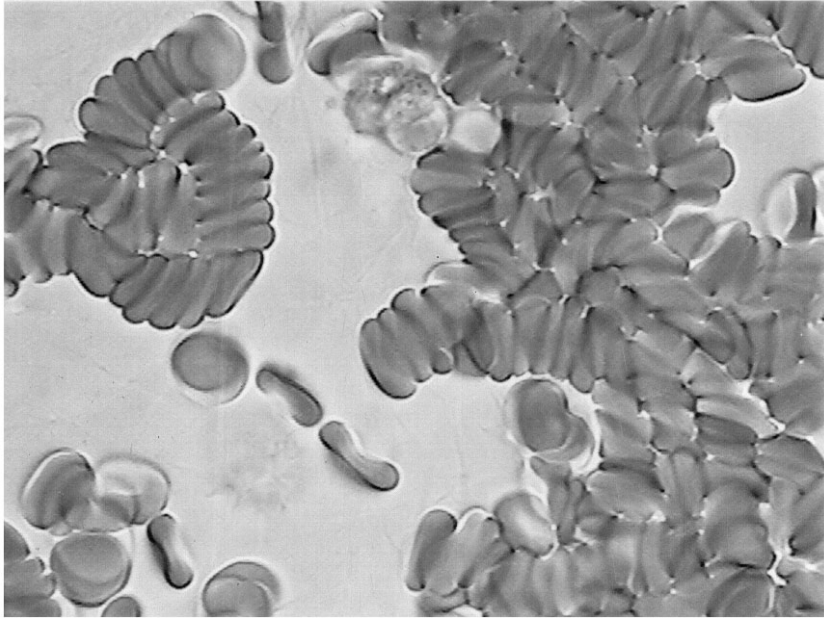
【 15】




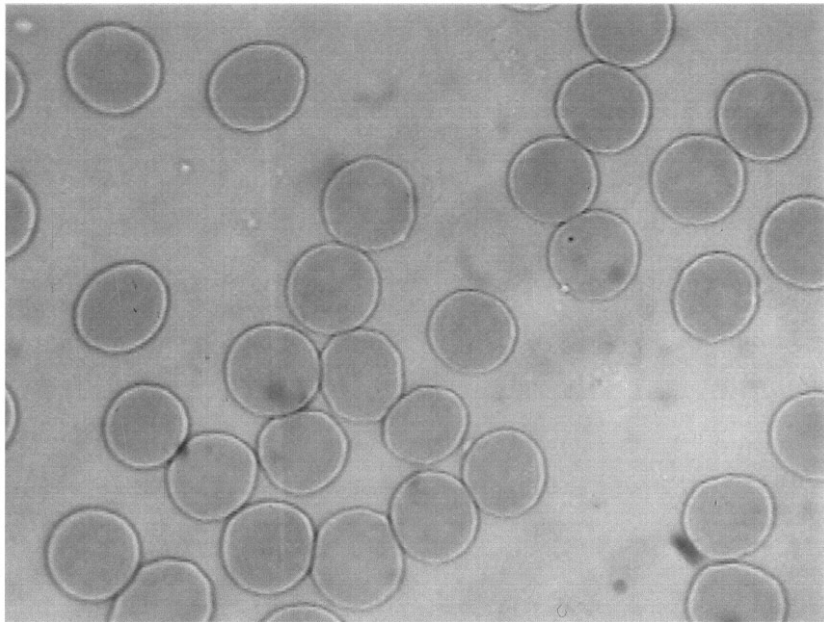
【 16】




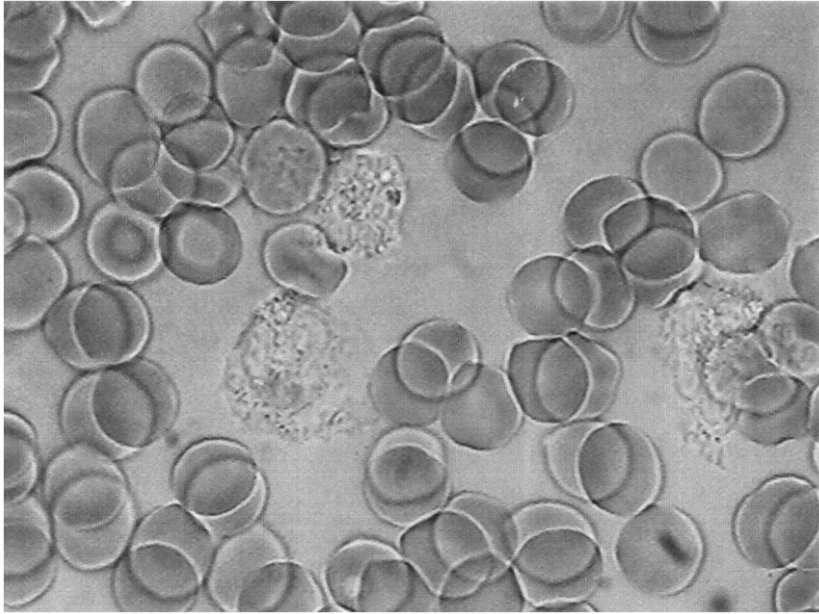
【 17】




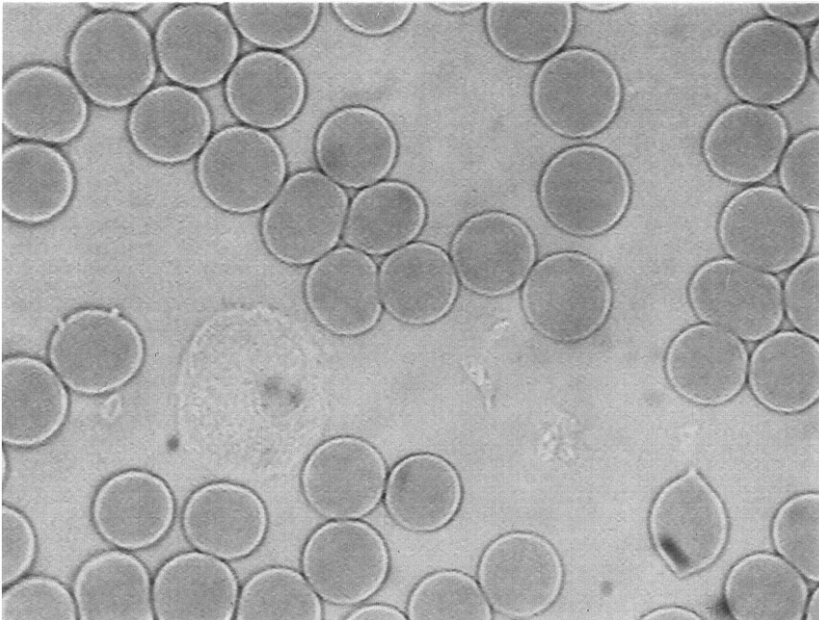
【 18】



【 19】



【 20】



フロントページの続き

(72)発明者 二口 和之

大阪府吹田市豊津町1-14-1104 予防医学情報研究所内

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特開昭63-079834(JP,A)

特開2001-120203(JP,A)

特開2004-065156(JP,A)

特開2003-335695(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 35/00

A61K 36/00

A61P 35/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)