

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6710408号
(P6710408)

(45) 発行日 令和2年6月17日(2020.6.17)

(24) 登録日 令和2年5月29日(2020.5.29)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 36/906 (2006.01) A 6 1 K 36/906
A 6 1 P 19/02 (2006.01) A 6 1 P 19/02

請求項の数 2 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2015-191107 (P2015-191107)	(73) 特許権者	398028503 株式会社東洋新薬
(22) 出願日	平成27年9月29日 (2015.9.29)		福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号
(65) 公開番号	特開2016-185942 (P2016-185942A)	(74) 代理人	100149032 弁理士 森本 敏明
(43) 公開日	平成28年10月27日 (2016.10.27)		
審査請求日	平成30年6月20日 (2018.6.20)	(72) 発明者	佐藤 敬 佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株式会社東洋新薬内
(31) 優先権主張番号	特願2015-67232 (P2015-67232)	(72) 発明者	鏑田 仁人 佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株式会社東洋新薬内
(32) 優先日	平成27年3月27日 (2015.3.27)	(72) 発明者	山口 和也 佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株式会社東洋新薬内
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 黒生姜抽出物含有組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

黒生姜抽出物 (K a e m p f e r i a p a r v i f l o r a) を含有する、変形性関節症を緩和するための組成物。

【請求項2】

前記組成物は、歩行機能維持のために用いられる組成物である、請求項1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、種々の用途に供される黒生姜抽出物を含有する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

変形性関節症は、加齢や機械的ストレスなどが原因となって、関節軟骨表面の崩壊、これに伴う関節辺縁の新たな軟骨の増殖、関節の変形、関節の軟骨の遅行変性などが生じることにより、しばしば痛みと機能喪失とを伴う関節炎疾患である。

【0003】

変形性関節症などの関節炎に対しては、アセチルサリチル酸、インドメタシン、ジクロフェナクなどを有効成分とする鎮痛剤及び抗炎症剤、エタネルセプトなどを有効成分とする関節リウマチ治療剤などが使用されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

確かに、関節炎については、上記した薬剤を用いれば改善が期待できる。しかし、これらの薬剤は、重篤な関節炎に対しては有効ではあるものの、副作用が伴うものであることから、日常的な使用に耐えられるものではない。また関節炎が重篤化するのを予防することを目的するか、又は日常的な関節の違和感を緩和する目的で使用できる副作用の少ない薬剤は有用である。

【0005】

そこで、本発明は、日常的に使用可能であり、かつ、安全性が高い、変形性関節症などの関節炎に対して有用である有効成分含有物を提供することを発明が解決しようとする課題とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題について鋭意研究を積み重ね、種々の物質の変形性関節症に伴う疼痛や関節軟骨の組織学的変性への影響を調べてみたところ、驚くべきことに黒生姜抽出物は、該疼痛や関節軟骨の組織学的変性に対して緩和作用を示すことを見出した。このような黒生姜抽出物は、天然物である黒生姜に由来するものであることから、安全性が高く、日常的に使用可能なものである。

【0007】

さらに驚くべきことに、黒生姜抽出物は、関節炎を緩和することや炎症部位を鎮痛することが知られている消炎鎮痛剤であるイブプロフェンやジクロフェナクと比べて、同等又はそれ以上の格別顕著な疼痛緩和作用並びに関節及び軟骨の保護作用を有するものであることを見出した。結果として、本発明者らは、上記知見に基づき、疼痛を緩和し、関節や軟骨を健全に維持し得る黒生姜抽出物含有物を創作することに成功した。本発明は、この成功例に基づき、完成された発明である。

20

【0008】

したがって、本発明によれば、黒生姜 (*Kaempferia parviflora*) 抽出物を含有する、抗関節炎用組成物が提供される。

【0009】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物を含有する、関節保護用組成物又は軟骨保護用組成物が提供される。

30

【0010】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物を有効成分とする、歩行機能維持用組成物が提供される。

【0011】

好ましくは、本発明の組成物は、関節に異常を有する者又は中高年者に用いられる組成物である。

【0012】

好ましくは、本発明の組成物は、前記黒生姜抽出物を1日使用単位として50～5,000 mg/kg含有する組成物である。

40

【0013】

好ましくは、本発明の組成物は、前記黒生姜抽出物を1日使用単位として50～5,000 mg/kg含有し、かつ、1週間に1度以上の割合で使用される組成物である。

【0014】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物を有効成分とする、ロコモケア剤が提供される。

【0015】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物を有効成分とする、ロコモティブ症状緩和剤又は運動機能維持剤が提供される。

50

【0016】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物を有効成分とする、関節部位の運動時違和感の緩和剤が提供される。

【0017】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物又は黒生姜抽出物を含有する組成物を使用させることを含む、関節炎若しくは関節炎に伴う疼痛又は関節軟骨の組織学的変性を緩和、改善又は抑制する方法（ただし、ヒトに対する医療行為を除く）が提供される。

【0018】

本発明の別の側面によれば、黒生姜抽出物又は黒生姜抽出物を含有する組成物を使用させることを含む、関節又は軟骨を保護する方法（ただし、ヒトに対する医療行為を除く）が提供される。

10

【0019】

好ましくは、本発明において、前記黒生姜抽出物は、黒生姜粉碎物を60%（V/V）エタノールで抽出して得られたものを凍結乾燥して得られる粉末状黒生姜抽出物である。

【発明の効果】

【0020】

本発明によれば、日常的に使用し、かつ、安全性を高くして、関節炎やそれに伴う疼痛を緩和し、関節や軟骨を健全に維持して、関節炎を緩和、改善、抑制、予防及び治療することなどが期待できる。

【図面の簡単な説明】

20

【0021】

【図1】実施例に記載の疼痛閾値の測定結果を示した図である。

【図2】実施例の例2に記載のMankin Scoreの評価結果を示した図である。

【図3】実施例の例3に記載の各群の膝関節組織のパラフィン固定切片を染色した写真図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下、本発明の詳細について説明する。

本発明は、黒生姜抽出物を有効成分として含有することを特徴とする。本発明の黒生姜抽出物を含有する用途組成物及び用途剤について、総称して、「黒生姜抽出物含有物」とよぶ。

30

【0023】

黒生姜 (*Kaempferia parviflora*) は、東南アジアなどに自生することで知られているショウガ科バンウコン属の植物である。黒生姜は、精力増進、滋養強壮、血糖値の低下、体力回復、消化器系の改善、膈帯下、痔核、痔疾、むかつき、口内炎、関節痛、胃痛の改善などの作用があることが知られている。黒生姜は、長期にわたりヒトに使用されてきた実績のある天然植物であって安全性が高いことから、本発明の黒生姜抽出物含有物は、実用性が高く、そのまま、又は加工することにより、種々の用途に適用可能である。

【0024】

40

黒生姜の使用部位は、所望の薬理作用に寄与する成分を含有する部位であれば特に限定されず、例えば、根、葉、茎、花、枝などが挙げられるが、好ましくは5,7-ジメトキシフラボン(57DMF)などのポリメトキシフラボノイド(PMF)を多く含有する根茎である。

【0025】

黒生姜抽出物は、黒生姜における成分が抽出された物であれば特に限定されないが、例えば、黒生姜やその加工物を溶媒で抽出して得られる抽出液、その希釈液や濃縮液、又はそれらの乾燥物やその粉末が挙げられる。

【0026】

黒生姜抽出物は、黒生姜やその加工品を溶媒で抽出することによって得られる。抽出に使

50

用される溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ブタノールなどの低級アルコール；酢酸エチル、酢酸メチルなどの低級エステル；アセトン；これらと水との混合溶媒などが挙げられる。水もまた抽出溶媒として挙げられ、熱水や温水などであってもよい。黒生姜抽出物は、水単独、エタノール単独又は水とエタノールとの混合溶媒（いわゆる含水エタノール）によって抽出されたものであることが好ましい。特に、40～70 vol%の濃度の含水エタノールを溶媒として使用して得られた黒生姜抽出物であることが好ましい。

【0027】

溶媒として混合溶媒を使用する場合は、例えば、アセトン/水（2/8～8/2、体積比）混合物、エタノール/水（2/8～8/2、体積比）混合物などを用いることができる。エタノール/水の場合、黒生姜の根茎に対して、その質量の2～20倍質量の溶媒を加え、室温又は加熱下で10分～48時間程度抽出することが好ましい。

10

【0028】

抽出方法は特に限定されないが、例えば、安全性、利便性及び工業化の観点から、可能な限り緩やかな条件で抽出操作を行うことが好ましい。例えば、黒生姜の部位やその乾燥物を、粉碎、破砕、細断などして、これに2～20倍質量の溶媒を加え、0～溶媒の還流温度の範囲で10分～48時間、静置、振盪、攪拌、還流などの任意の条件下にて抽出を行う。抽出作業後、ろ過、遠心分離などの固液分離操作を行い、不溶な固形物を除去する。これに、必要に応じて希釈、濃縮などの操作を行うことにより、抽出液を得る。さらに、不溶物についても同じ操作を繰り返して抽出し、その抽出液を先の抽出液と合わせて用いてもよい。これらの抽出液は、当業者が通常用いる精製方法により、さらに精製して使用してもよい。

20

【0029】

黒生姜の乾燥粉末は、例えば、洗浄後にスライスした黒生姜を天日又は乾燥機を用いて乾燥した後、そのまま、又は適当な形状や大きさに裁断して得た加工品を、粉碎装置を用いて粉碎することで得ることができる。粉碎装置としては通常使用されるものが広く使用できるが、例えば、原料ホッパー、粉碎機、分級機、製品ホルダーなどから構成される粉碎機を用いることができる。

【0030】

得られた抽出液は、そのまま、又は濃縮するなどして、例えば、液状物、濃縮物、さらにこれらを乾燥した乾燥物などの形態で用いることができる。乾燥手段は特に限定されず、例えば、噴霧乾燥、凍結乾燥、減圧乾燥、流動乾燥などの当業者が通常用いる方法により行われる。さらに、以上の方法で得られた乾燥物を、当業者に知られる方法を用いて粉末化して使用することが可能である。

30

【0031】

黒生姜抽出物は、保存性や加工性の観点から、粉末状のものであることが好ましく、乾燥粉末状のものであることがより好ましい。乾燥手段は特に限定されず、例えば、溶媒を含む黒生姜抽出物を、加温、日干し、熱風乾燥、減圧などする乾燥手段を挙げることができる。乾燥の程度は、黒生姜抽出物の溶媒含有量が十分に低下したことが確認されるまでの程度であればよく、例えば、溶媒含有量が10 wt%以下、好ましくは5 wt%以下となるまでの程度である。

40

【0032】

黒生姜抽出物乾燥粉末を得るための粉末化の方法としては、例えば、当業者が通常用いる方法であるボールミル、ハンマーミル、ローラーミルなどにより、黒生姜抽出物を粉碎及び粉末化する方法が挙げられるが、これらに限定されない。乾燥と粉末化の順序を入れ替えて、乾燥前の黒生姜抽出物を予め粉碎しておき、この粉碎物を乾燥して黒生姜抽出物乾燥粉末とすることもできる。

【0033】

黒生姜抽出物は市販されているものでもよく、市販の黒生姜抽出物としては、例えば、「黒ショウガ」（東洋新薬社）などが挙げられる。

50

【0034】

黒生姜抽出物は、後述する実施例に示されているとおり、モノヨード酢酸により誘発された変形性関節症によりもたらされる疼痛及び関節軟骨の組織学的変性を緩和する作用を示すことから、抗関節炎効果、関節保護効果、軟骨保護効果、歩行機能維持効果などが期待できるものである。また、黒生姜抽出物は、すでに生じている関節炎、疼痛及び関節軟骨の組織学的変性を改善することだけではなく、関節炎、疼痛及び関節軟骨の組織学的変性が起きる可能性のある部位に対して作用することによってこれらの徴候を未然に防ぐ蓋然性がある。さらに、黒生姜抽出物は、変形性関節症の改善効果を通じて、変形性関節症に伴う円背、易骨折性、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症などの運動器（ロコモ）に関する疾患やその機能不全であるロコモティブ症候群（ロコモティブ症）を緩和する効果や運動機能を維持する効果が期待できる。当然に、黒生姜抽出物はロコモケア効果や関節部位の運動時違和感の緩和効果を有する。そこで、本発明は、黒生姜抽出物を有効成分とすることにより、抗関節炎用組成物、関節保護用組成物、軟骨保護用組成物、歩行機能維持用組成物、ロコモケア剤、ロコモティブ症状緩和剤、運動機能維持剤、関節部位の運動時違和感の緩和剤、軟骨組織学的変性抑制剤、軟骨変性防止剤、軟骨変形防止剤、軟骨損傷防止剤、膝軟骨組織学的変性抑制剤、膝軟骨変性防止剤、膝軟骨変形防止剤及び膝軟骨損傷防止剤という態様をとり得る。

10

【0035】

本発明の黒生姜抽出物含有物における黒生姜抽出物の配合量は、少なくとも疼痛緩和作用又は関節若しくは軟骨の保護作用を奏し得る有効量であれば特に限定されない。また、少なくとも疼痛緩和作用又は関節若しくは軟骨の保護作用を奏し得る有効量を含有するのであれば、黒生姜抽出物のみからなるものであってもよい。

20

【0036】

黒生姜抽出物の配合量は、1日あたりの使用量として下限値を黒生姜抽出物の乾燥質量で、例えば、50mg以上、好ましくは100mg以上、より好ましくは200mg以上となるように設定することができる。また、1日あたりの使用量として上限値を黒生姜抽出物の乾燥質量で、例えば、5,000mg以下、好ましくは3,000mg以下、より好ましくは2,000mg以下となるように設定することができる。

【0037】

具体的には、黒生姜抽出物の配合量は、1日あたりの使用量として黒生姜抽出物の乾燥質量で、100～3,000mgであり、好ましくは200～2,000mgである。ただし、本発明の黒生姜抽出物含有物が他の疼痛緩和作用又は関節若しくは軟骨の保護作用を有する物質を含有する場合は、それに合わせて黒生姜抽出物の配合量を減らすなど適宜調整できる。

30

【0038】

本発明の黒生姜抽出物含有物は、黒生姜抽出物に加えて、適宜選択したその他の成分を含有してもよい。その他の成分としては、例えば、種々の賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、希釈剤、増量剤、増粘剤、乳化剤、着色料、香料、添加剤、化粧品原料、医薬品原料などを挙げることができる。その他の成分の含有量は、本発明の黒生姜抽出物含有物の利用形態などに応じて適宜選択することができる。

40

【0039】

本発明の黒生姜抽出物含有物は、変形性関節症などの関節炎やそれに伴う疼痛又は関節や軟骨の保護作用の緩和作用を得ることを目的とした種々の形態で利用することができる。例えば、経口用又は非経口用の形態とすることができる。本発明の黒生姜抽出物含有物は、その形態に応じて、そのまま経口的又は非経口的に使用してもよいし、黒生姜抽出物を溶解するための溶媒などに溶解して経口的又は非経口的に使用してもよい。

【0040】

本発明の黒生姜抽出物含有組成物や黒生姜抽出物含有剤の形態は特に限定されず、任意の形態とすることができる。経口用の黒生姜抽出物含有組成物や黒生姜抽出物含有剤の形態としては、例えば、経口的な使用に適した形態、具体的には、顆粒状、粉末状、タブレット

50

ト状、チュアブル状、カプセル状、液状、シロップ状などが挙げられる。

【0041】

本発明の黒生姜抽出物含有組成物や黒生姜抽出物含有剤は、関節炎の改善を目的とする経口組成物、関節の保護や維持を目的とする経口組成物、あるいは口コモティブ症候群対策を目的とする経口組成物などとして利用することができる。

【0042】

非経口用の黒生姜抽出物含有物の形態としては、例えば、非経口的な使用に適した形態、具体的には、ローション状、クリーム状、リキッド状、ファンデーション状、ミスト状、エマルション状、スプレー状、ムース状、ジェル状などが挙げられる。

【0043】

本発明の黒生姜抽出物含有物の包装形態は特に限定されず、剤形などに応じて適宜選択できるが、例えば、PTPなどのプリスターパック；ストリップ包装；ヒートシール；アルミパウチ；プラスチックや合成樹脂などを用いるフィルム包装；バイアルなどのガラス容器；アンプルなどのプラスチック容器などが挙げられる。

【0044】

本発明の黒生姜抽出物含有物は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、期待される作用効果が奏される限り特に限定はなく、ヒト以外の動物に対して適用することができる。本発明の黒生姜抽出物含有物の使用者は特に限定されず、例えば、健常者であってもよいが、関節炎や疼痛の緩和作用又は関節や軟骨の保護作用が期待される者であることが好ましく、関節炎などの関節に異常を有する者や40歳以上の中老年者に用いることがより好ましい。関節に異常を有する者や中老年者は、現に関節異常や疼痛を有する者に加えて、過去に関節異常や疼痛を有した者、遺伝や職業などで関節異常や疼痛を有するおそれがある者が包含される。本発明の黒生姜抽出物含有物の使用頻度は特に限定されず、例えば、1週間に1度以上であり、好ましくは1週間に2度以上である。

【0045】

本発明の黒生姜抽出物含有物における黒生姜抽出物の配合量は、その投与形態や剤形などによって適宜設定することができ、特に限定されない。例えば、黒生姜抽出物の配合量は、全体を100質量部として、黒生姜抽出物の下限値は乾燥質量で、0.001質量部以上、0.01質量部以上、好ましくは0.1質量部以上と設定することができ、黒生姜抽出物の上限値は乾燥質量で、例えば、100質量部以下、好ましくは50質量部以下、より好ましくは10質量部以下と設定することができる。

【0046】

また、本発明の黒生姜抽出物含有物における黒生姜抽出物の含有量は、例えば、全体を100質量部として、57DMF含有量の割合が下限として0.3質量部以上、好ましくは0.5質量部以上、より好ましくは0.7質量部以上であり；上限として30質量部以下、好ましくは20質量部以下、より好ましくは10質量部以下になる量であることが好ましい。

【0047】

本発明の黒生姜抽出物含有物は、黒生姜抽出物に加えて、関節炎や疼痛を緩和する作用又は関節や軟骨を保護する作用を有する第2の生理活性成分を含有することができる。このような第2の生理活性成分としては、通常知られている関節炎や疼痛を緩和する作用又は関節や軟骨を保護する作用を有する生理活性成分であれば特に限定されないが、例えば、鎮痛剤、抗炎症剤、関節症治療剤などを挙げることができる。黒生姜抽出物と第2の生理活性成分とを含有することにより、本発明の黒生姜抽出物含有物は、相乗的な関節炎や疼痛を緩和する作用又は関節や軟骨を保護する作用を示す組成物であり得る。第2の生理活性成分は、1種又は2種以上の成分であり得る。第2の生理活性成分の使用量は、本発明の課題の解決を妨げない限り特に限定されず、適宜調整される。

【0048】

本発明の黒生姜抽出物含有物の製造方法は特に限定されず、使用形態に応じて当業者に知られる一般的な製造方法に準じて製造される。例えば、顆粒状や固形状のものについては

10

20

30

40

50

、黒生姜抽出物をそのまま又は上記のその他の成分や第2の生理活性成分と同時又は数段階に分けて混和したものを、流動層造粒法、攪拌造粒法、押出造粒法などの造粒方法に従って造粒して顆粒状とし、さらに打錠機などを用いる常法に従って圧縮成形することによって錠状に成形できる。

【0049】

本発明の別の態様は、黒生姜抽出物又は黒生姜抽出物を含有する組成物を使用させることを含む、関節炎若しくは関節炎に伴う疼痛、関節軟骨の組織学的変性などを緩和、改善又は抑制する方法である。さらに本発明の別の態様は、黒生姜抽出物又は黒生姜抽出物を含有する組成物を使用させることを含む、関節又は軟骨を保護する方法である。ただし、本発明の方法は、ヒトに対する医療行為を除外するものである。

10

【0050】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、本発明の課題を解決し得る限り、本発明は種々の態様をとることができる。

【実施例】

【0051】

[例1. 黒生姜抽出物の関節疼痛に対する作用]

黒生姜抽出物がモノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットに対し、格別顕著な関節疼痛緩和作用を有することを以下のとおりに実証した。

【0052】

20

(1) 実験動物

6週齢雄性wistar系ラットを5日以上馴化させた。飼育環境として、照明時間は12時間とし、ケージは木材チップ(ソフトチップ; 日本エスエルシー社)を床じきとしたポリカーボネイト製平底ケージ(W260×D420×H180mm; 日本クリア社)を用い、1ケージあたりの収容個体数は2~3匹とした。

【0053】

試験開始1、3、6日前にVon Frey式痛覚測定装置(DYNAMIC PLANTAR AESTHESIOMETER: 37450)を用いて足底面にて疼痛閾値(右足)の測定トレーニングを行い、被験物質投与前データを取得した。また、試験前日に体重値を測定した。試験前日の疼痛閾値(右足)と体重値とがほぼ均一となるように1群12体で3群に分け、試験に供した(優先順位; 疼痛閾値>体重値)。

30

【0054】

(2) モノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットの確立

試験開始日(0日目)よりジエチルエーテル麻酔下で右ひざ関節内腔へモノヨード酢酸(MIA; シグマ-アルドリッチ・ジャパン社)を3mg/50µL/ラットで投与することにより、モノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットを確立した。

【0055】

(3) 被験物質

被験物質として黒生姜抽出物(BG; 黒色の粉末)及びイブプロフェン(和光純薬工業社; 白色の粉末)を用い、さらにコントロール物質としてカルボキシメチルセルロースナトリウム(和光純薬工業社; CMC; 白色の粉末)を用いた。黒生姜抽出物は以下の方法により調製した。

40

【0056】

黒生姜の根茎を洗浄後、1~10mm程度にスライスし、1日天日干しにした。その後、40~100に設定したオープン乾燥機で4~6時間乾燥し、粗粉碎後、130~200で5~20秒間殺菌を行った。殺菌した粗粉碎物を粉碎機によって粉碎し、黒生姜の根茎粉碎物を得た。同様の方法により、黒生姜の茎粉碎物、葉粉碎物及び花粉砕物を得た。これらを黒生姜粉碎物とした。

【0057】

上記した方法により得た黒生姜粉碎物 1000gを秤量し、60%(V/V)エタノー

50

ル 10 L と共に三角フラスコに入れた。途中で何回か攪拌しながら室温で 24 時間静置して 1 回目の抽出を行った。これを減圧ろ過して、1 回目の抽出液を得た。減圧ろ過後の残渣を 60% (V/V) エタノール 3 L に浸漬して、室温で 24 時間静置して 2 回目の抽出を行った。これを減圧ろ過して、2 回目の抽出液を得た。これら 1 回目及び 2 回目の抽出液を合わせた抽出混合液を凍結乾燥して粉末状の黒生姜抽出物を得た。

【0058】

実験動物 3 群のそれぞれに、上記物質を下記表 1 に示した所定の濃度となるように、CMC に溶解又は懸濁して被験物質溶液を調製した。

【表 1】

試験群	被験物質	投与量	被験物質濃度
コントロール群	CMC (溶媒)	—	—
BG 群	黒生姜抽出物	1000 mg/kg BW	100mg/mL CMC
イブプロフェン群	イブプロフェン	100mg/kg BW	10 mg/mL CMC

10

【0059】

(4) 実験方法

モノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットへ被験物質溶液を強制経口投与した。具体的には、至近日に測定した体重値に基づいて被験物質溶液を 10 mL / kg にてゾンデを用いてモノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットへ強制経口投与した。被験物質投与は、1 日 1 回 21 日間行った。

20

【0060】

給餌方法は原則として自由摂取とした。飼料は MF 固形飼料 (オリエンタル酵母工業社) を用い、飲水は水道水を用いた。

【0061】

試験期間中は Von Frey 式痛覚測定装置による疼痛閾値測定を実施した。すなわち、実験動物個体の右足の足底部について、Von Frey 式痛覚測定装置による疼痛閾値を測定した。MIA 投与前及び MIA 投与後から 7、14、21 日目に測定した。疼痛閾値は痛みに対する退避行動、足の flinching を確認することで決定した。

30

【0062】

(5) 統計処理

得られた測定値について、各群で平均値 (mean)、標準偏差 (S.D.) 及び標準誤差 (S.E.) を算出した。検定は、コントロール群又はコントロール群と各群間との 2 群間比較 (対応のない t 検定) により行った。有意水準は、危険率 5% とした。

【0063】

(6) 実験結果

各週の疼痛閾値の測定結果を図 1 に示す。疼痛閾値は値が小さいほど痛みを感じやすくなっていることを表わす。また、図中のバー及び記号は、それぞれ疼痛閾値の変動 (g) 及び有意水準 (5% 以下) を表わす。図 1 に示されているとおり、黒生姜抽出物 (BG) を用いた場合、コントロールに対して、2 週目から有意に疼痛が抑制された。また、驚くべきことに、黒生姜抽出物は、疼痛抑制作用が知られているイブプロフェンよりも早期に疼痛抑制作用を示した。また、3 週目における疼痛抑制作用は、黒生姜抽出物とイブプロフェンとの間において差がなかった。これらの結果より、黒生姜抽出物が格別顕著な関節疼痛緩和作用を有することがわかった。また、このような関節疼痛緩和作用により、黒生姜抽出物は、速効型の関節炎若しくは関節炎に伴う疼痛を緩和、改善又は抑制する作用を有し、さらに関節や軟骨を保護する作用を有することが示唆される。

40

【0064】

[例 2. 黒生姜抽出物による関節軟骨の組織学的変性度に対する作用]

黒生姜抽出物がモノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットに対し、格別顕著な関節軟骨の組

50

織学的変性緩和作用を有することを以下のとおりに実証した。

【 0 0 6 5 】

(1) 実験方法

例 1 と同様にして、被験物質溶液をモノヨード酢酸誘発関節炎モデルラットへ強制経口投与した。被験物質投与は、1日1回7日間行った。なお、被験物質としてイブプロフェンの代わりにジクロフェナク（和光社；白色の粉末）を用い、実験動物3群のそれぞれに、被験物質を下記表 2 に示した所定の濃度となるように、CMC に溶解又は懸濁して被験物質溶液を調製した。

【表 2】

試験群	被験物質	投与量	被験物質濃度
コントロール群	CMC	—	—
BG 群	黒生姜抽出物	1000 mg/kg BW	100 mg/mL CMC
ジクロフェナク群	ジクロフェナク	10 mg/kg BW	1 mg/mL CMC

10

【 0 0 6 6 】

投与開始から7日後に解剖を行い、ラットの後肢について膝関節組織部分を中心に採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。次いで、固定した膝関節組織を脱灰した後、パラフィンで包埋し、パラフィン固定切片を作製した。得られたパラフィン固定切片を、ヘマトキシリン・エオシン染色及びサフラニン-O-ファストグリーン染色で染色した。染色した切片について、関節軟骨の組織学的変性度を、Mankin法で評価し、スコア化して、Mankin Scoreを得た。なお、実験動物を用いて同様にして膝関節組織のパラフィン固定切片を作製し、これをノーマル群とした。

20

【 0 0 6 7 】

(2) 実験結果

関節軟骨の組織学的変性度を評価して得られたMankin Scoreを図2に示す。また、染色した切片を撮影した写真図を図3に示す。図2及び図3に示されているとおり、黒生姜抽出物（BG）を用いた場合、関節軟骨の組織学的変性度は緩和された。また、驚くべきことに、その程度は、抗関節炎剤として知られているジクロフェナクよりも大きかった。これらの結果より、黒生姜抽出物が格別顕著な関節や軟骨の保護作用を有することがわかった。

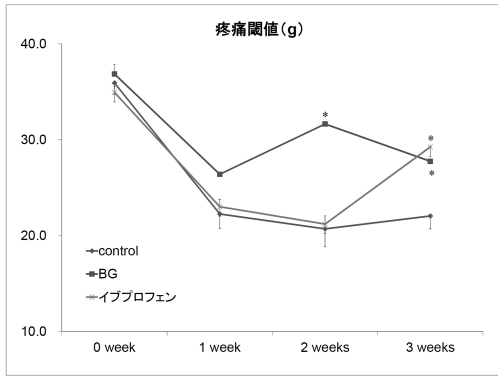
30

【産業上の利用可能性】

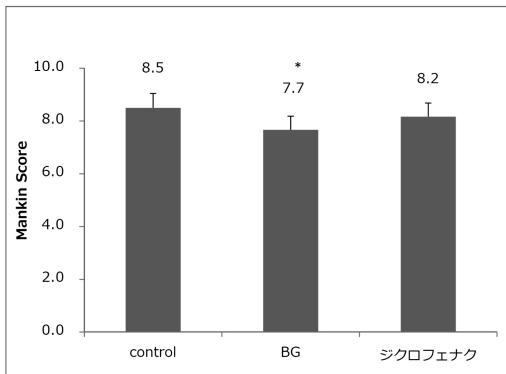
【 0 0 6 8 】

本発明によれば、関節疼痛緩和作用及び関節や軟骨の保護作用を有する黒生姜抽出物含有物が得られ、関節炎に罹った、又はその可能性のある者にとって有益な、関節の保護や維持を目的とする経口組成物、口コモティブ症候群対策を目的とする経口組成物などとして使用することができる。また非経口組成物の場合には、医薬部外品、化粧品、医薬品として利用することができる。

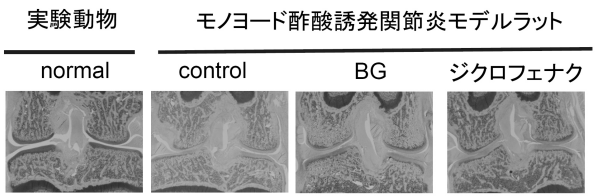
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(72)発明者 高垣 欣也

佐賀県杵臼市弥生が丘七丁目2番地 株式会社東洋新薬内

審査官 横田 倫子

(56)参考文献 特開2009-067731(JP,A)

特開2013-237629(JP,A)

特開2014-015430(JP,A)

日本栄養・食糧学会大会講演要旨集、Vol.68th Page.267(3H-05p) (2014)

はびねすくらぶ, 2015.1, Vol.65, , p.35

MSDマニュアル家庭版, 2013, 08.骨、関節、筋肉の病気/筋骨格系の病気の症状/関節痛:多数の関節, p.1-8

日本農芸化学会大会講演要旨集、Vol.2015 Page.3F45A09 (2015.03.05)

季刊香料、No.259 Page.33-43 (2013.09.20)

日本地域薬局薬学会誌、Vol.2 No.1 Page.15-23 (2014.06.20)

Biochemical and Biophysical Research Communications、Vol.373 No.2 Page.181-185 (2008.08.22)

Food Style 21、Vol.16 No.9 Page.54-56 (2012.09.01)

Food Style 21、Vol.19 No.6 Page.59-62 (2015.06.01)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00

A61P

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)