



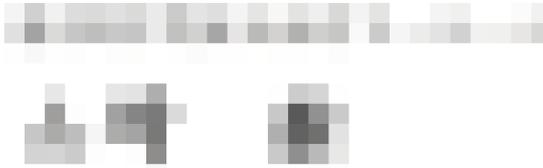
特許証  
(CERTIFICATE OF PATENT)

特許第5819334号  
(PATENT NUMBER)

発明の名称  
(TITLE OF THE INVENTION)

滑膜増殖抑制剤

特許権者  
(PATENTEE)



発明者  
(INVENTOR)

駒井 功一郎  
直木 美佐子

その他別紙記載

出願番号  
(APPLICATION NUMBER)

特願2013-026024

出願日  
(FILING DATE)

平成25年 2月13日(February 13, 2013)

登録日  
(REGISTRATION DATE)

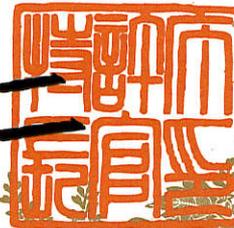
平成27年10月 9日(October 9, 2015)

この発明は、特許するものと確定し、特許原簿に登録されたことを証する。  
(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE JAPAN PATENT OFFICE.)

平成27年10月 9日(October 9, 2015)

特許庁長官  
(COMMISSIONER, JAPAN PATENT OFFICE)

伊藤 仁



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-152165

(P2014-152165A)

(43) 公開日 平成26年8月25日(2014.8.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/11 (2006.01)	A 6 1 K 31/11	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/336 (2006.01)	A 6 1 K 31/336	4 C 2 0 6
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 C	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-26024 (P2013-26024)  
 (22) 出願日 平成25年2月13日 (2013.2.13)

(71) 出願人 395005424  
 山崎 新  
 東京都中野区大和町3-9-4  
 (74) 代理人 100075557  
 弁理士 西教 圭一郎  
 (72) 発明者 駒井 功一郎  
 京都府京都市北区大宮薬師山東町38  
 (72) 発明者 直木 美佐子  
 大阪府堺市西区浜寺昭和町4-554-2  
 (72) 発明者 浅賀 三之助  
 神奈川県茅ヶ崎市矢畑782-3-1-5  
 19  
 (72) 発明者 藤木 成忠  
 大阪府箕面市如意谷4丁目6-4-205

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 滑膜増殖抑制剤

(57) 【要約】

【課題】

重篤な副作用がなく連用できる、滑膜増殖に起因する疾患の予防、治療のための滑膜増殖抑制剤を提供する。

【解決手段】

(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアールほか3種類のジテルペン類化合物の1種以上を含む抽出物を有効成分とすることを特徴とする滑膜増殖抑制剤

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー-8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールから選ばれる1種以上のジテルペン類化合物を有効成分とすることを特徴とする滑膜増殖抑制剤。

## 【請求項2】

前記ジテルペン類化合物が、ショウガ科植物の抽出物中に含まれるラブダン型ジテルペン類化合物であることを特徴とする請求項1に記載の滑膜増殖抑制剤。

10

## 【請求項3】

前記ショウガ科植物が、ショウガ属、ウコン属、ハナミョウガ属およびシユクシャ属に属する植物に属する植物の少なくとも1種であることを特徴とする請求項1または2に記載の滑膜増殖抑制剤。

## 【請求項4】

前記ショウガ属、ウコン属、ハナミョウガ属およびシユクシャ属に属する植物に属する植物が、ミョウガ、白ウコン、紫ウコン、ハナミョウガ、ゲットウ、サンナ、ハナシユクシャおよびキバナランガの少なくとも1種であることを特徴とする請求項4に記載の滑膜増殖抑制剤。

20

## 【請求項5】

変形関節症の予防治療薬であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の滑膜増殖抑制剤。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ジテルペン類化合物を有効成分として含有する滑膜増殖抑制剤または変形関節症の予防治療剤に関し、とりわけ(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー-8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールを有効成分とする滑膜増殖抑制剤または変形関節症の予防治療剤に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

一般的に、ジテルペン類化合物は、植物の精油成分に含有される化合物であり、薬理作用を有することはよく知られており、ジテルペン類化合物を有効成分とする化粧品や医薬用組成物として多くの特許出願がなされている。

## 【0003】

特許文献1には、17-アセトキシ-エント-アチサン-16β, 19-ジオールなどのジテルペン類化合物を有効成分とするサイトカイン産生抑制剤が記載されている。

40

## 【0004】

特許文献2には、セロフェンド酸又はその誘導体などのアチサン型ジテルペンを有効成分とする腎疾患の治療剤が記載されている。特許文献3には、ボリビア等で市販されている生薬コラデキルキンチョ(COLA DE QUILQUINCHO)(学名: *Lycopodium crassum* Willd.)より分離されるジテルペン類化合物を有効成分とするグルタミン酸輸送体阻害剤が記載されている。特許文献4には、アビエタン骨格を基本構造とするジテルペン類化合物を有効成分とする美白剤が記載されている。

## 【0005】

また、本発明の有効成分である(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック

50

酸およびラブダー 8 (17), 12-ジエン-15, 16-ジアールは、いずれも既知のジテルペン類化合物である。

【0006】

(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアールは、非特許文献1に、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアールは非特許文献2に、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸は非特許文献3に、ラブダー 8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールは非特許文献4に、それぞれ記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0007】

【特許文献1】特開2008-214205号公報

【特許文献2】特開2005-289863号公報

【特許文献3】国際公開98/18747号

【特許文献4】特開特開2005-162715号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Biosci. Biotechnol. Biochem., 70(10), 2494-2500, (2006)

【非特許文献2】Biosci. Biotechnol. Biochem., 66(12), 2698-2700, (2002)

20

【非特許文献3】J. Nat. Prod., 60, 1287-1293, (1997)

【非特許文献4】Phytochemistry, 36(3), 699-701, (1994)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、本発明の有効成分である(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー 8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールが、滑膜増殖抑制作用を有することは全く知られていない。

30

【0010】

本発明者らは鋭意研究の結果、(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー 8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールなどのジテルペン類化合物が、関節の重要な構成物である滑膜または滑膜細胞の増殖抑制効果を有することを見出し、本発明を完成したものであって、本発明の目的は重篤な副作用がなく連用できる、滑膜増殖に起因する疾患の予防、治療のための滑膜細胞増殖抑制剤を提供しようとするものである。

40

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15, 16, 17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15, 16-ジアール、16-オキソ-8(17), 12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー 8(17), 12-ジエン-15, 16-ジアールから選ばれる1種以上のジテルペン類を有効成分として含むことを特徴とする滑膜増殖抑制剤である。

【0012】

また、本発明は、前記前記ジテルペン類化合物が、ショウガ科植物の抽出物中に含まれ

50

るラブダン型ジテルペン類化合物であることを特徴とする。

【0013】

本発明は、前記ショウガ科植物が、ショウガ属、ウコン属、ハナミョウガ属およびシュクシャ属に属する植物に属する植物の少なくとも1種であることを特徴とする。

【0014】

本発明は、前記ショウガ属、ウコン属、ハナミョウガ属およびシュクシャ属に属する植物に属する植物が、ミョウガ、白ウコン、紫ウコン、ハナミョウガ、ゲットウ、サンナ、ハナシュクシャおよびキバナランガの少なくとも1種であることを特徴とする。

【0015】

本発明は、変形関節症の予防治療薬であることを特徴とする。

10

【発明の効果】

【0016】

本発明の(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15,16,17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15,16-ジアール、16-オキソ-8(17),12(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダ-8(17),12-ジエン-15,16-ジアールから選ばれる1種以上のジテルペン類化合物は、関節における滑膜の増殖を強力に抑制する。

【0017】

この滑膜もしくは滑膜細胞の増殖抑制効果は、関節炎の悪化を防ぐ上で、極めて重要な効果である。

20

【0018】

すなわち、人体における関節のうちで、膝関節はもともと重要な関節であって、関節炎といえは膝関節の炎症を指すほどであるが、たとえば膝の関節炎では、次のような機作で、症状が悪化していくとされている。

【0019】

まず、変形性膝関節炎では、何らかの原因で関節の軟骨が傷み、軟骨がすり減ると、周囲の負担のかかっている部位に異常軟骨や骨棘として増殖して関節の変形が進行する。このような変化に伴い、関節内の滑膜組織が炎症を起こし異常に増殖して関節内に水が貯留する。

30

【0020】

また関節リウマチにおいては、顕著に滑膜が増殖することが主病変であり、血管新生、リンパ球の浸潤、滑膜増殖が特徴として認められるとされる。

【0021】

さらに、本来滑膜には2種類の細胞が存在し、ひとつは滑液を造る細胞群であり、もう一つは廃物処理を行う食細胞群である。健常人においては両者のバランスが保たれているが、関節リウマチでは、このバランスがくずれ、滑膜が増殖して軟骨や骨を破壊するとされている。また滑膜は、インターロイキン-1βの刺激によって炎症性メディエータを産生し、その刺激によって炎症を悪化させて、軟骨の侵食や滑膜の増殖を引き起こすともいわれている。

40

【0022】

これ以外にも、たとえば色素性絨毛結節性滑膜炎や屈筋腱滑膜炎などの関節滑膜の増殖が原因となる疾患がある。

【0023】

したがって、関節部位における滑膜または滑膜細胞の増殖を抑制することは、多くの関節関連疾患の予防、治療に有効であるが、本発明のジテルペン類化合物は滑膜または滑膜細胞の増殖を抑制することによって、前記疾患の悪化を阻止できるので、種々の関節関連疾患に有用な薬剤である。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】実験例1において、ノーマル群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後

50

、実験例1に記載のとおり処理した後、AB-PAS染色した切片標本の写真である。

【図2】実験例1において、コントロール群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後、実験例1に記載のとおり処理した後、AB-PAS染色した切片標本の写真である。

【図3】実験例1において、実施例1の白ウコン葉抽出物投与群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後、実験例1に記載のとおり処理した後、AB-PAS染色した切片標本の写真である。

【図4】実験例1において、ノーマル群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後、実験例1に記載のとおり処理した後、TB染色した切片標本の写真である。

【図5】実験例1において、コントロール群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後、実験例1に記載のとおり処理した後、TB染色した切片標本の写真である。

【図6】実験例1において、実施例1の白ウコン葉抽出物投与群ラットの関節および付近組織の関節を脱灰処理後、実験例1に記載のとおり処理した後、TB染色した切片標本の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

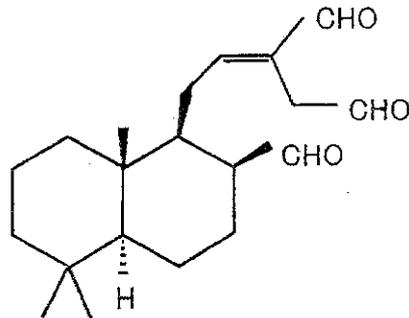
本発明の有効成分である(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15,16,17-トリアール、(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15,16-ジアール、16-オキソ-8(17),12-(E)-ラブダジエン-15-オイック酸およびラブダー-8(17),12-ジエン-15,16-ジアールは、いずれもジテルペン類化合物として既知の化合物であって、次の化学式で示される化合物である。

【0026】

すなわち、(E)-8β(17)-ラブド-12-エン-15,16,17-トリアールは、式(1)

【0027】

【化1】



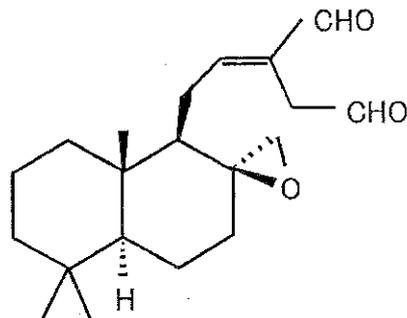
... (1)

30

(E)-8β(17)-エポキシラブド-12-エン-15,16-ジアールは、式(2)

【0028】

【化2】



... (2)

40

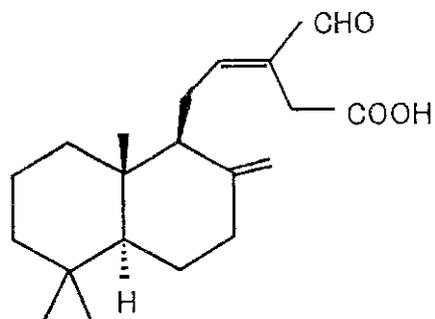
16-オキソ-8(17),12-(E)-ラブダジエン-15-オイック酸は、式(3)

50

)

【0029】

【化3】



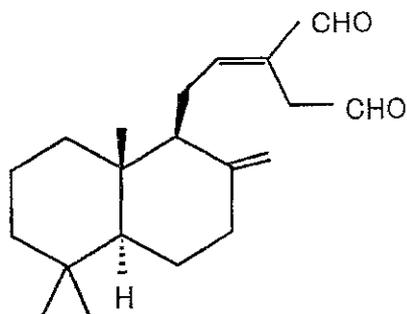
... (3)

10

ラブダー8 (17), 12-ジェン-15, 16-ジアールは、式(4)

【0030】

【化4】



... (4)

20

で示される。

【0031】

本発明において、前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物は、遊離の化合物であってもよく、また種々の塩であってもよい。

【0032】

本発明においては、前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物は、少なくともその1種類が含有されていることによって、滑膜増殖抑制作用を示すので、4種類すべてを含んでいる必要はなく、いずれか1種類を含有していればよいが、4種類の等量混合物であってもよい。

30

【0033】

また、前記式(1)～(4)のうちの2～3成分が等量混合物であり、残る2～1種類の含有量が異なるものであってもよく、さらには前記式(1)～(4)の全ての比率が異なるものでもよい。

【0034】

さらには、前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物は、種々の植物を抽出溶媒で抽出した抽出溶液中に含有されていてもよく、あるいは当該抽出溶媒を、そのまま、または各種カラムクロマトグラフィなどの既知精製手段によって精製したのち、濃縮した濃縮物であってもよい。

40

【0035】

本発明の前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物が、植物抽出物であるときは、当該植物の種類によって、それぞれの含有量または含有比率が異なることもあるが、それらはその抽出物における含有比率のままでも使用することもでき、またはカラムクロマトグラフィ処理などによって、含有比率を変えて用いてもよい。

【0036】

本発明の前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物は、優れた滑膜増殖抑制

50

効果を有するので、滑膜増殖に起因する種々の疾患の予防、治療剤として使用することができる。

【0037】

本発明の抽出物を、滑膜または滑膜細胞増殖抑制のために使用する場合は、滑膜の増殖に起因する疾患の種類や症状、患者の性別や年齢、全身状態によって、相違するものの、概ね10～100mg/kg、好ましくは30～70mg/kg、とりわけ好ましくは50～60mg/kgである。

【0038】

滑膜の増殖に起因する疾患としては、変形性関節症、神経原性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎のほか、痛風、色素性絨毛結節性滑膜炎や屈筋腱滑膜炎があげられる。

10

【0039】

これらの用途においては、本発明の抽出物は固形剤、液剤の種々の製剤形態とすることができ、また投与経路に応じて経口剤、外用剤などの種々の形態とすることができる。

【0040】

かかる製剤形態としては、たとえば抽出物に賦形剤、滑沢剤、結合剤、着色剤などを混合して、造粒、打錠し、さらに要すれば被覆剤で被覆するか、またはカプセルに充填することにより、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、粉末などの経口用の固形製剤とすることができるほか、浸剤・煎剤や適当な処理をして流エキス、リモナーゲ剤などの経口用液剤としてもよい。

20

【0041】

また、油脂、高級アルコール、高級脂肪族炭化水素、O/W型エマルジョンなどの基剤に、本発明の抽出物を混合して軟膏剤、クリーム剤、乳剤、リニメント剤とするか、あるいは水性溶媒に溶解・乳化してローション剤などの外用剤とすることもできる。

【0042】

あるいは、抽出物を抽出液のままろ過し、必要に応じて、矯味剤、着色剤などと混合してドリンク剤などの液剤とすることができる。

【0043】

本発明の抽出物を前記製剤として使用する場合には、その配合量は、用途や剤形によっても相違するが、概ね製剤中に、抽出物が、固形物として1.0～10重量%程度含まれるように配合するのが適当である。

30

【0044】

前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物は、ショウガ科植物中に含有されていることが知られており、該ショウガ科植物を抽出溶媒で抽出し、必要に応じて、濃縮、精製することによって得ることができる。

【0045】

かかるショウガ科植物としては、たとえばウコン属に属する植物、ショウガ属に属する植物、ハナミョウガ属に属する植物、シュクシャ属に属する植物があげられる。

ウコン属に属する植物としては白ウコン、紫ウコン、春ウコン、秋ウコン(*Curcuma caesia*、*Curcuma zedoaria*、*Curcuma aromatica*、*Curcuma longa*)などがあげられ、これらは変異体であっても前記式(1)～(4)で示されるジテルペン類化合物の全部または一部成分を含むものを好適に使用することができる。

40

これらのウコンには、独特の風味および香りを有し、肝機能、抗酸化力などを増強するとされるクルクミンと、ターメロン、シネオール、クルクメノン、クルクモール、エレメン、パラメチトルイルカピノール、フラボノイド、アズレンなどの薬理活性を有する精油成分を含んでいることが知られている。