

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年9月2日 (02.09.2004)

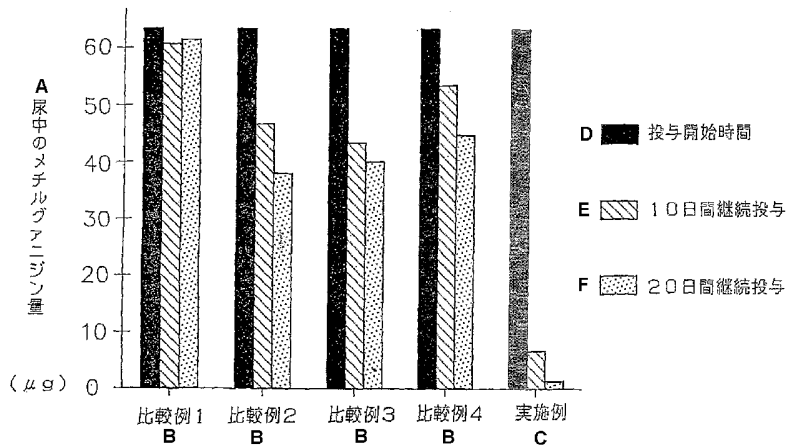
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/073726 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 35/78 (74) 代理人: 足立 勉 (ADACHI, Tsutomu); 〒460 愛知県名古屋市中区錦二丁目9番27号名古屋繊維ビル7階 Aichi (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP1993/001524
- (22) 国際出願日: 1993年10月21日 (21.10.1993) (81) 指定国 (国内): US.
- (25) 国際出願の言語: 日本語 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 米国特許商標庁により1998年8月4日 (04.08.1998)に一連番号5788971として付与された国際出願に基づく特許の発行に基づいた、条約第64条(3)(c)(ii)に規定された公開。
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 および
(72) 発明者: 戸ヶ崎 恵一 (TOGASAKI, Keiichi) [JP/JP]; 〒559 大阪府大阪市住之江区南港中三丁目8番24-409 Osaka (JP). 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FREE ACTIVE OXYGEN RADICAL SCAVENGER

(54) 発明の名称: 活性酸素フリーラジカル消去剤



A...Urine methylguanidine level
 B...Comp. Ex.
 C...Ex.
 D...At the start of administration
 E...After repeated administration for 10 days
 F...After repeated administration for 20 days

(57) Abstract: A free active oxygen radical scavenger to be used for efficiently removing free active oxygen radicals generated in vivo. The scavenger comprises a green tea leaf extract containing epigallocatechin gallate and a sunflower seed extract containing chlorogenic acid. Although each of the green tea leaf extract (Comp. Ex. 2) and the sunflower seed extract (Comp. Ex. 3) can be used alone as the free active oxygen radical scavenger, the simultaneous use (Ex.) of both of them serves to drastically enhance the scavenger effect, which is far more remarkable than that of rhubarb (Comp. Ex. 4) which has generally been used.

[続葉有]



WO 2004/073726 A1



(57) 要約:

体内で発生する活性酸素フリーラジカルを良好に消去することができる活性酸素フリーラジカル消去剤を提供することを目的とする。エピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物と、クロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物とを含有している。上記緑茶葉抽出物（比較例2）およびひまわり抽出物（比較例3）は夫々活性酸素フリーラジカル消去剤として使用することができるが、両者を同時に投与することにより（実施例）飛躍的にフリーラジカル消去効果が向上する。このフリーラジカル消去効果は、従来より一般的に使用される大黃（比較例4）より遙かに顕著である。

明 細 書

活性酸素フリーラジカル消去剤

技 術 分 野

本発明は生体内の代謝系で発生する活性酸素フリーラジカルを消去する活性酸素フリーラジカル消去剤に関する。

背 景 技 術

生体内で発生する活性酸素フリーラジカルは、核酸、タンパク質、ヌクレオチド、アミノ酸、糖、有機酸等を攻撃し、炎症、脳卒中、動脈硬化、発癌、制癌、放射線障害、白内障、老化等に深く関与することが知られている。

従来よりこの種の活性酸素フリーラジカルを消去する活性酸素フリーラジカル消去剤として、大黄（中国産雅黄）が有効であることが知られている（「フリーラジカルと和漢薬」国際医書出版）。また緑茶葉から抽出したカテキンにも活性酸素フリーラジカルを消去する作用のあることが発見されている（「Frangrance J.」フレグランスジ

ジャーナル社版)。

ところがこれらの活性酸素フリーラジカル消去剤では、体内で発生する活性酸素フリーラジカルを十分に消去することができず、発癌等を確実に抑制することができなかつた。

そこで本発明は体内で発生する活性酸素フリーラジカルを良好に消去することができる活性酸素フリーラジカル消去剤を提供することを目的としてなされた。

発明の開示

上記目的を達するためになされた本発明は、エピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物と、

クロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物と、を含有することを特徴とする活性酸素フリーラジカル消去剤、を要旨としている。

本願出願人は、種々の化学物質に関して活性酸素フリーラジカルの消去作用を測定した結果、クロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物にも、活性酸素フリーラジカルを消去する作用が有ることを

発見した。

また更に、エピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物と、上記ひまわり種子抽出物とを同時に投与した場合、それらを単独で投与した場合に比べて飛躍的に活性酸素フリーラジカルの消去作用が向上することも発見した。

本発明はエピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物と、クロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物とを含有しているので、良好な活性酸素フリーラジカル消去作用を有する。

尚緑茶葉抽出物、ひまわり種子抽出物の配合量は、例えばこれらを水中に分散させた場合、緑茶葉抽出物、ひまわり種子抽出物共に0.01～10.00重量%とするのが好ましく、更にアスコルビン酸、ビタミンE、ベータカロチン等の抗酸化剤、香料等を添加してもよい。

また上記抽出物の分散方法としては、例えばキサンタンガム、グアーガム、カルボキシメチルセルロース、サポニン、脂肪酸エステル類、大豆蛋白等を添加し周知のホモジナイザ等を用いて分散

・安定化する方法が適用できる。

形態を固形または粉体等にする場合の各抽出物の配合量は、任意の配合が可能で、水中に分散させた場合と同様に、アスコルビン酸、ビタミンE、ベータカロチン等の抗酸化剤、香料等を添加してもよく、乳糖、デキストリン、食品素材等と混合して分散させる等種々の方法が適用できる。

図面の簡単な説明

図1は実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤の作用を表すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下本発明の実施例を図面と共に説明する。

腎不全の生体内では活性酸素フリーラジカル（以下単にフリーラジカルと記載）特にヒドロキシラジカルの作用により、脊椎動物の筋肉に存在するクレアチンからメチルグアニジンが生成される。このため腎不全の動物が排せつする尿中のメチルグアニジン量を測定することにより、その生体内でのヒドロキシラジカル存在量を推定することが

できるとする研究がなされている（「フリーラジカルと和漢薬」国際医書出版）。そこで本願出願人は腎不全ラットが排せつする尿中のメチルグアニジン量を測定する動物実験により本発明の効果を測定した。実験に使用した動物及び実験方法は以下の通りである。

実験動物： 7週齢のWister系ラットに、0.5%アデニン含有食を4週間投与し、腎不全を惹起させた腎不全ラット。

実験方法： 上記腎不全ラット（n=7）に次に示す活性酸素フリーラジカル消去剤を基礎飼料と共に経口投与し、尿中のメチルグアニジン量の変化を観察した。

実施例： 緑茶葉抽出物 15 mg/日 + ひまわり種子抽出物 15 mg/日

比較例 1： 基礎飼料のみ

比較例 2： 緑茶葉抽出物 30 mg/日

比較例 3： ひまわり種子抽出物 30 mg/日

比較例 4： 大黄水性抽出物 30 mg/日

ここで緑茶葉抽出物とは、日本産緑茶葉を酢酸

エチルで抽出した後、濾過・粉末化したものである。この緑茶葉抽出物は固形分98%であり、主要成分としてエピガロカテキンガレートを含有しているが微量成分は不明である。

一方ひまわり種子抽出物とは、酸化防止剤（例えば商品名ヘリアント：大日本インキ株式会社製）として一般的に知られているものであり、主要成分としてクロロゲン酸を含有している。

上記活性酸素フリーラジカル消去剤を10日または20日間継続して投与したときの、上記腎不全ラットの尿中のメチルグアニジン量を図1に示す。図に示すように比較例2～4の活性酸素フリーラジカル消去剤を投与したラットでは、何れも20日間で尿中のメチルグアニジン量が60 μ gから35～45 μ gまで減少しており、これより緑茶葉抽出物、ひまわり種子抽出物、及び大黃水性抽出物は何れもフリーラジカルを消去する作用を有することが判る。ところがこれらのフリーラジカル消去作用は比較的弱い。

これに対し、実施例の活性酸素フリーラジカル

消去剤を投与したラットでは、尿中のメチルグアニジン量が急速に減少し、20日間継続投与するとその量が殆ど0となることが判る。即ち緑茶葉抽出物およびひまわり種子抽出物を含有する実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤を投与することによって、生体内のフリーラジカルをほぼ完全に消去できることが判る。また、緑茶葉抽出物およびひまわり種子抽出物を含有する実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤を20日間投与することにより、腎不全の臨床的症狀である尿毒症が著しく改善されている。

従って本実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤では炎症、脳卒中、動脈硬化、発癌、放射線障害、白内障、老化等の原因になる活性酸素フリーラジカルを良好に消去することができる。

また大黄は医薬品としてしか使用できないのに対して、本実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤は次に述べるように天然の食品添加物として使用できる。このため産業上の用途が著しく広い。

例えば応用例1～3に示す配合の活性酸素フリ

ー ラジカル消去飲料を製造することができる。

応用例 1:

緑茶葉抽出物	5 重量%
ひまわり種子抽出物	2 重量%
ベータカロチン油	0. 0 1 重量%
脂肪酸エステル (分散剤)	1 重量%
水	9 1. 9 9 重量%

応用例 2:

緑茶葉抽出物	5 重量%
ひまわり種子抽出物	2 重量%
ベータカロチン油	0. 0 1 重量%
アスコルビン酸	1 重量%
脂肪酸エステル (分散剤)	1 重量%
水	9 0. 9 9 重量%

応用例 3:

緑茶葉抽出物	5 重量%
ひまわり種子抽出物	2 重量%
ベータカロチン油	0. 0 1 重量%
アスコルビン酸	1 重量%
アルファートコフェノール	0. 5 重量%

脂肪酸エステル（分散剤） 1 重量%

水 90.49 重量%

また応用例 4 に示す配合の活性酸素フリーラジカル消去食品を製造することもできる。

応用例 4:

緑茶葉抽出物 1.5 重量%

ひまわり種子抽出物 1.5 重量%

ベータカロチン油 1 重量%

アスコルビン酸 5 重量%

胡麻粉末 60 重量%

乳糖 4 重量%

本実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤はベータカロチン、アスコルビン酸、アルファートコフェノール等と容易に混和でき、混和によってその作用を減ずることなく上記応用例に例示するような飲料、食品等を作ることができる。また茶およびひまわり種子は古来より食品として飲食されているので、本実施例の活性酸素フリーラジカル消去剤は極めて安全性に優れているといえる。

産業上の利用可能性

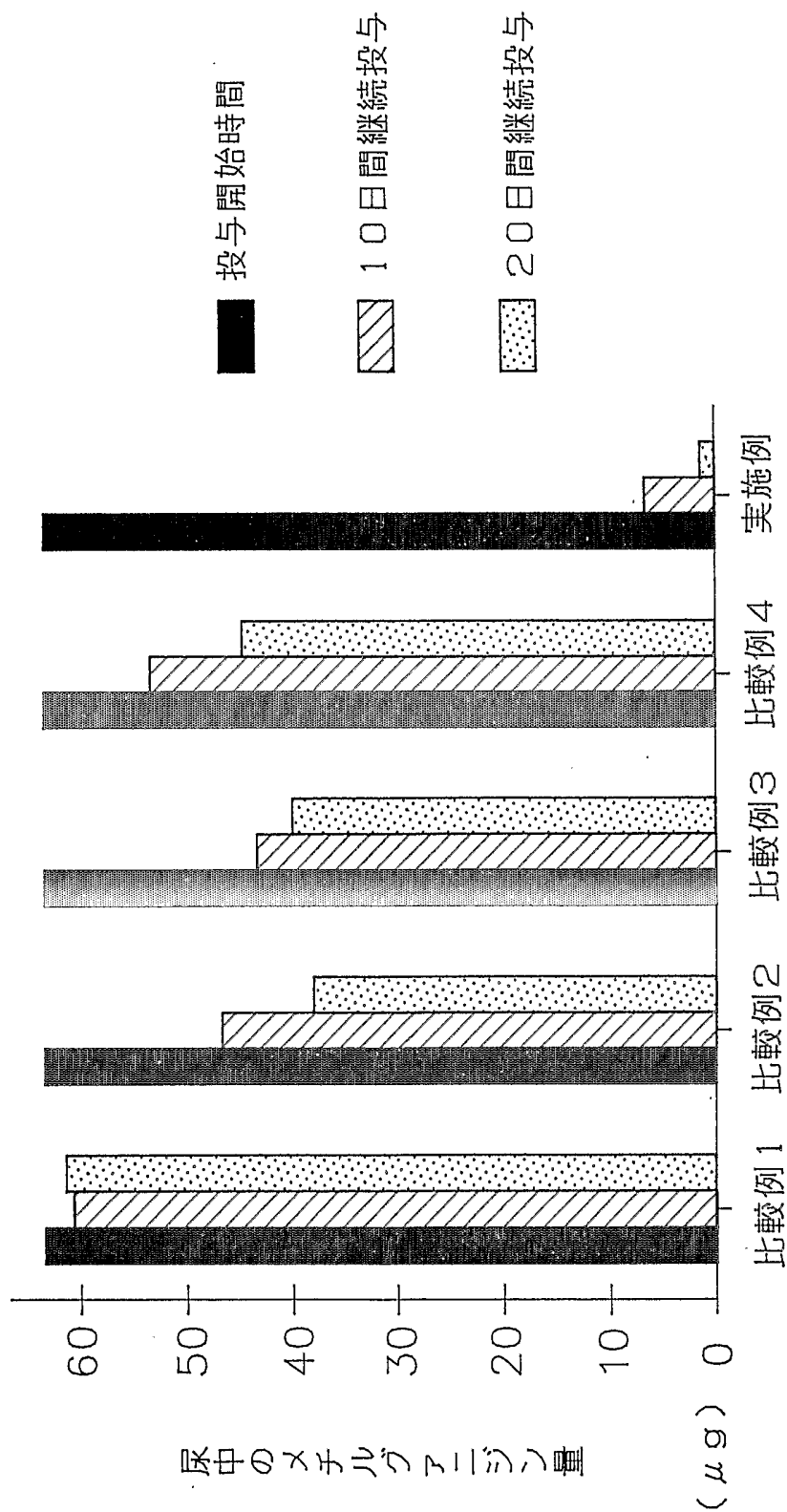
以上詳述したように本発明の活性酸素フリーラジカル消去剤は、エピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物とクロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物と、を含有している。これらは単独でも活性酸素フリーラジカルの消去作用を有しているが、両者を混合することによりこの作用が一層顕著になるので、本発明の活性酸素フリーラジカル消去剤は炎症、脳卒中、動脈硬化、発癌、放射線障害、白内障、老化等の原因になる活性酸素フリーラジカルを良好に消去することができる。また茶およびひまわり種子は古来より食品として飲食されているので、本発明の活性酸素フリーラジカル消去剤は極めて安全性に優れているといえる。

請求の範囲

1. エピガロカテキンガレートを含む緑茶葉抽出物と、
クロロゲン酸を含むひまわり種子抽出物と、
を含有することを特徴とする活性酸素フリーラジカル消去剤。

11

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ 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. Cl⁵ 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 5-139987 (Sky Foods K.K.), June 8, 1993 (08. 06. 93), Claim	1
A	JP, A, 64-25726 (Yutoku Yakuhin Kogyo K.K.), January 27, 1989 (27. 01. 89), Claim	1
A	JP, A, 59-45385 (Zaidan Hojin Kyoiku Bunka Kenkyusho), March 14, 1984 (14. 03. 84), Claim	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 15, 1993 (15. 12. 93)

Date of mailing of the international search report

January 11, 1994 (11. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ A 61K 35/78		
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 ⁵ A 61K 35/78		
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)		
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
X	JP, A, 5-139987 (株式会社 スカイフード), 8. 6月. 1993 (08. 06. 93), 特許請求の範囲	1
A	JP, A, 64-25726 (祐徳薬品工業株式会社), 27. 1月. 1989 (27. 01. 89), 特許請求の範囲	1
A	JP, A, 59-45385 (財団法人 教育文化研究所),	1
<input checked="" 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の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	国際調査報告の発送日	
15. 12. 93	11. 01. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 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) 高 梨 操 印	4 C 7 1 6 7
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 1

C (続き). 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
	<p>14. 3月. 1984 (14. 03. 84), 特許請求の範囲</p>	