

(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2025-80049
(P2025-80049A)

(43)公開日

令和7年5月23日(2025.5.23)

(51)Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/886 (2006.01)	A 6 1 K 36/886	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/736 (2006.01)	A 6 1 K 31/736	4 B 0 4 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6
A 2 3 L 33/105 (2016.01)	A 2 3 L 33/105	4 C 0 8 8
A 2 3 L 29/206 (2016.01)	A 2 3 L 29/206	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 28 頁)

(21)出願番号 特願2023-193024(P2023-193024)
(22)出願日 令和5年11月13日(2023.11.13)

(71)出願人 523429209
 デノン バイオテック シーオー エルテ
 イーディー
 DAZZEON BIOTECH. CO
 ., LTD.
 台湾、新北市新莊區五權一路1號5樓之二
 5F-2, NO. 1, Wuquan
 1st Rd., Xinzhuang
 Dist., New Taipei
 City, Taiwan
 (74)代理人 110001564
 フェリシテ弁理士法人
 (72)発明者 陳 宏棟
 台湾、新北市新莊區五權一路1號5樓之二

最終頁に続く

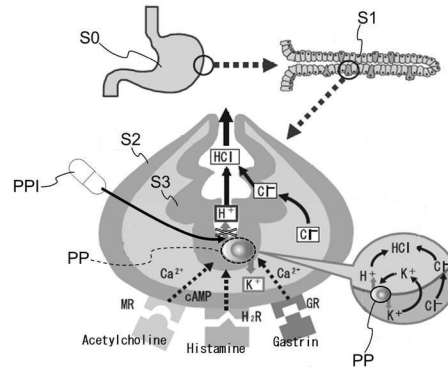
(54)【発明の名称】 プロトンポンプ阻害剤、及び、当該プロトンポンプ阻害剤を含むサプリメント、食品、飲料、又は、医薬

(57)【要約】

【課題】 胃腸系のプロトンポンプ阻害剤であって、アロエ植物から抽出される多糖類を含み、当該多糖類にて、胃酸の生成を抑制できるものを提供する。

【解決手段】 プロトンポンプ阻害剤PPIは、生物の体内における胃S0を構成する胃底腺S1の壁細胞S2が有する分泌膜S3に存在するプロトンポンプPPの活性を阻害する。プロトンポンプPPは、 H^+ 、 K^+ -ATPaseであり、壁細胞S2における M_3 -R、 H_2 -R、G-R(GCC K_2 -R)が、対応するアセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンと結合することに基づいて、 H^+ を分泌膜S2から放出させて、放出された H^+ に基づく胃酸を生成可能となっている。プロトンポンプ阻害剤PPIは、アロエ植物から抽出される多糖類を含み、生物の体外から体内の分泌膜S2に到達した場合に、 H^+ 、 K^+ -ATPaseの活性を阻害して、 H^+ (プロトン)の放出を抑制する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物の体内における胃を構成する胃底腺の
壁細胞が有する分泌膜に存在する
プロトンポンプ

の活性を阻害するプロトンポンプ阻害剤において、

前記プロトンポンプは、

H^+ 、 K^+ -ATPase (プロトン/カリウム—ATPアーゼ) であり、

前記壁細胞における M_3 -R (ムスカリン受容体)、 H_2 -R (H_2 受容体)、 GCC
 K_2 -R (ガストリン受容体) が、対応するアセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンと
結合することに基づいて、前記 H^+ (プロトン) を前記分泌膜から放出させて、前記放出
された H^+ (プロトン) に基づく胃酸を生成可能となっており、

10

前記プロトンポンプ阻害剤は、

アロエ植物から抽出される多糖類を含み、前記生物の体外から前記体内の前記分泌膜に
到達した場合に、前記 H^+ 、 K^+ -ATPase (プロトン/カリウム—ATPアーゼ)
の活性を阻害して、前記 H^+ (プロトン) の放出を抑制する

プロトンポンプ阻害剤

【請求項 2】

請求項 1 に記載のプロトンポンプ阻害剤において、

前記多糖類の 1 つの糖鎖に、

少なくとも -OH (水酸基)、及び、-COCH₃ (アセチル基) が含まれており、

20

前記多糖類の 1 つの糖鎖において、

前記 -COCH₃ (アセチル基) の個数は、前記 -OH (水酸基) の個数よりも少ない
プロトンポンプ阻害剤。

【請求項 3】

請求項 2 に記載のプロトンポンプ阻害剤において、

前記多糖類の 1 つの糖鎖が有する質量が、

15 kDa (キロダルトン) ~ 835 kDa (キロダルトン) の範囲にある

プロトンポンプ阻害剤。

【請求項 4】

30

請求項 1 乃至請求項 3 の何れか一項に記載のプロトンポンプ阻害剤において、

前記多糖類の 1 つの糖鎖は、

少なくとも (1, 4) - Mannose (マンノース) の骨格、及び、(1, 4)

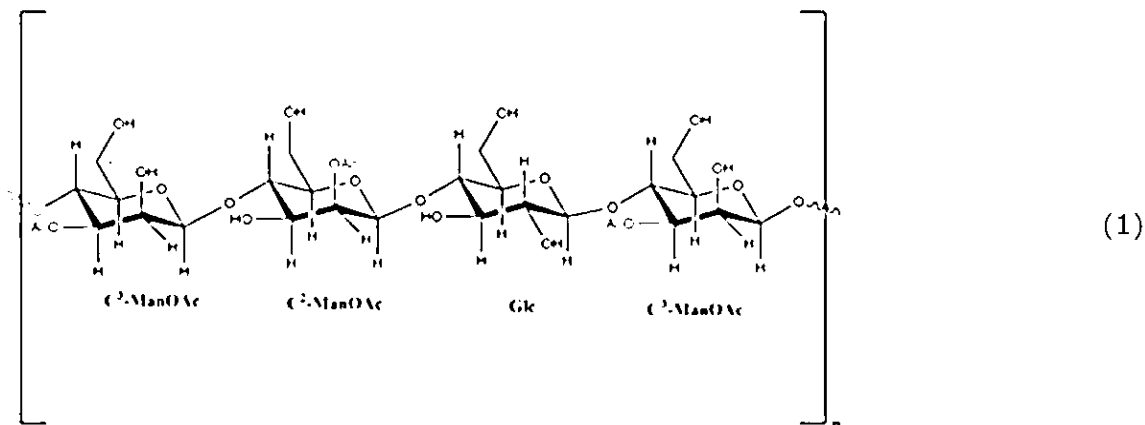
- Glucose (グルコース) の骨格を有し、下記 (1) 式、又は、下記 (2) 式の化
合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を含み、

前記 (1, 4) - Mannose (マンノース) の骨格に、

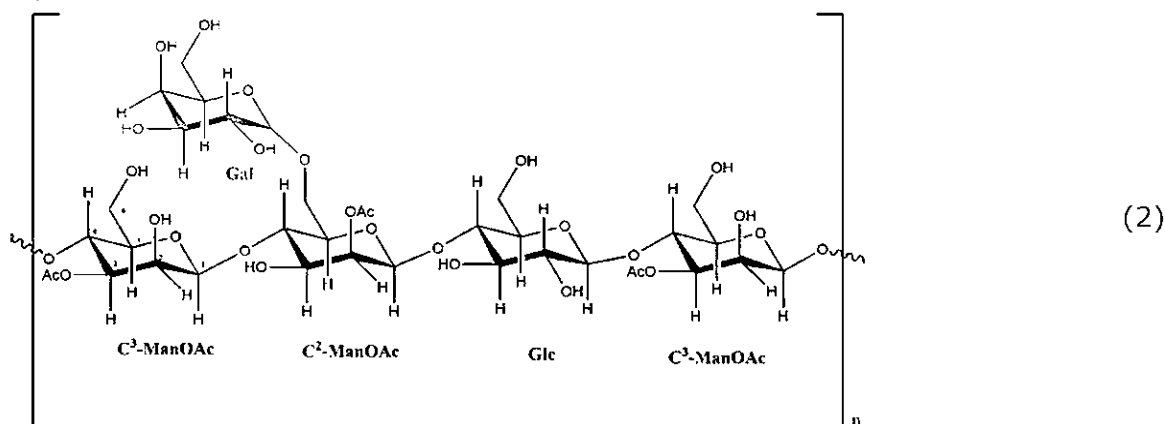
-COCH₃ (アセチル基) が含まれている

プロトンポンプ阻害剤。

【化 1】



【化 2】



ここにおいて、上記式(1)及び式(2)中のAcは、 $-COCH_3$ (アセチル基)を示す。

【請求項 5】

30

請求項 4 に記載のプロトンポンプ阻害剤において、

前記プロトンポンプ阻害剤 100 質量部に対して、前記(1)式、又は、前記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を 40 質量部 ~ 95 質量部含むプロトンポンプ阻害剤。

【請求項 6】

請求項 4 に記載のプロトンポンプ阻害剤を含む、サプリメント、食品、飲料、又は、医薬。

【請求項 7】

請求項 1、請求項 2、請求項 3、及び、請求項 5 の何れか一項に記載のプロトンポンプ阻害剤を含む、サプリメント、食品、飲料、又は、医薬。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胃腸系のプロトンポンプの活性を阻害するプロトンポンプ阻害剤、及び、当該プロトンポンプ阻害剤を含むサプリメント、食品、飲料、又は、医薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、アロエ植物には、高い治癒力等の有用な効果が認められている。その効果には、アロエ植物に由来する組成物が、関与していると考えられている。アロエ由来の組成物に

50

おいては、化学的性質や物理的性質について、有効性に対する種々の見解がある。

【0003】

例えば、下記特許文献1に記載の組成物は、アロエ抽出物、ポリア抽出物、及び、ローズマリー抽出物を含む、アロエベースの組成物となっている。当該アロエ抽出物は、多糖類を含むことで、組成物として、免疫恒常性の調節が可能となっている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開WO2022/015559号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

一方で、生体の粘膜に対し、アロエ植物に由来する組成物が如何にして作用し、効果を奏するのか、については、殆ど検討されていなかった。本発明者は、鋭意研究の結果、アロエ植物から抽出される多糖類が、胃腸系のプロトンポンプに作用するメカニズムを明らかにし、更に、プロトンポンプ阻害剤として効果を奏することを、はじめて見出した。

【0006】

上記を鑑み、本発明の目的は、胃腸系のプロトンポンプ阻害剤であって、アロエ植物から抽出される多糖類を含み、当該多糖類にて、胃酸の生成を抑制できるものを提供することにある。また、本発明の目的は、上述したプロトンポンプ阻害剤を含むサプリメント、食品、飲料、又は、医薬品であって、当該多糖類にて、胃酸の生成を抑制できるものを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この技術的課題を解決するための本発明の技術的手段は、以下に示す点を特徴とする。本発明のプロトンポンプ阻害剤は、生物の体内における胃を構成する胃底腺の壁細胞が有する分泌膜に存在するプロトンポンプの活性を阻害する。前記プロトンポンプは、 H^+ 、 K^+ -ATPase（プロトン/カリウム-ATPアーゼ）であり、前記壁細胞における M_3-R （ムスカリン受容体）、 H_2-R （ H_2 受容体）、 $GCCK_2-R$ （ガストリン受容体）が、対応するアセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンと結合することに基づいて、前記 H^+ （プロトン）を前記分泌膜から放出させて、前記放出された H^+ （プロトン）に基づく胃酸を生成可能となっている。前記プロトンポンプ阻害剤は、アロエ植物から抽出される多糖類を含み、前記生物の体外から前記体内の前記分泌膜に到達した場合に、前記 H^+ 、 K^+ -ATPase（プロトン/カリウム-ATPアーゼ）の活性を阻害して、前記 H^+ （プロトン）の放出を抑制する。

【0008】

本発明のプロトンポンプ阻害剤においては、前記多糖類の1つの糖鎖に、少なくとも-OH（水酸基）、及び、-COCH₃（アセチル基）が含まれており、前記多糖類の1つの糖鎖において、前記-COCH₃（アセチル基）の個数は、前記-OH（水酸基）の個数よりも少ない。

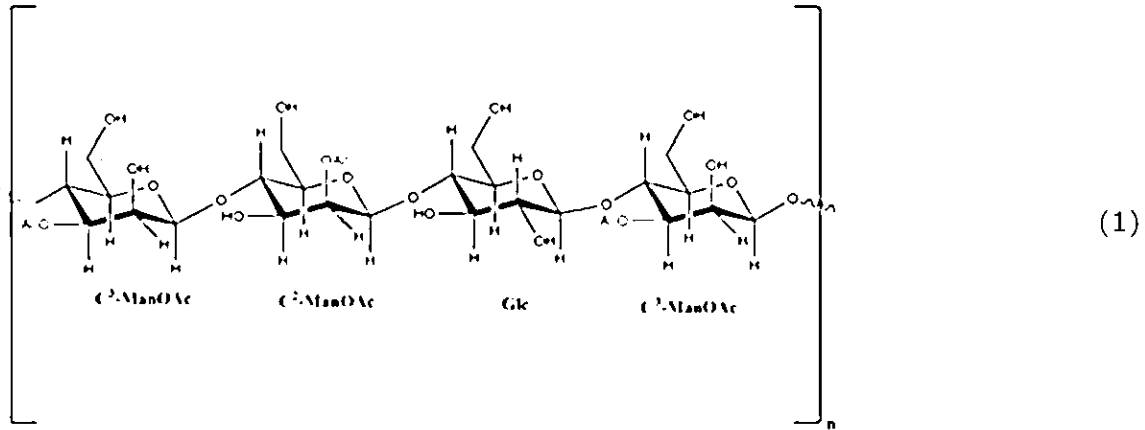
【0009】

本発明のプロトンポンプ阻害剤においては、前記多糖類の1つの糖鎖が有する質量が、15kDa（キロダルトン）～835kDa（キロダルトン）の範囲にある。

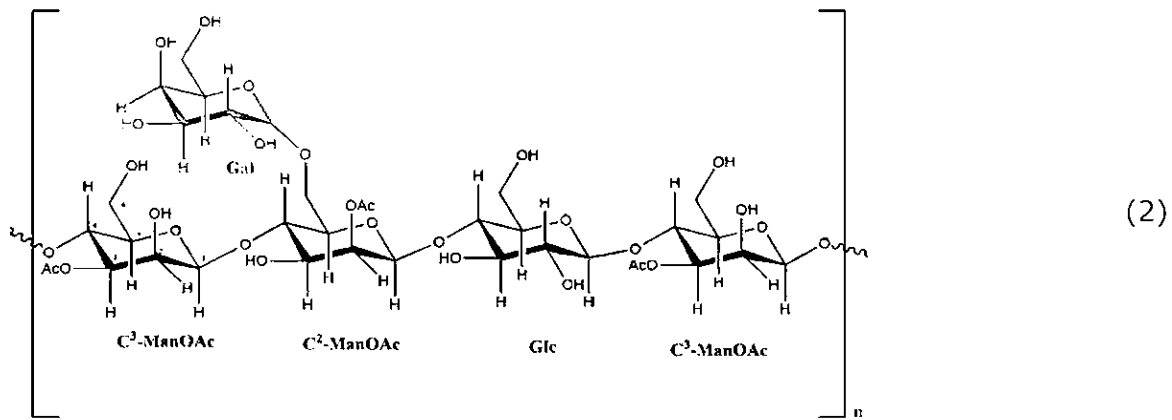
【0010】

本発明のプロトンポンプ阻害剤においては、前記多糖類の1つの糖鎖は、少なくとも(1,4)-Mannose（マンノース）の骨格、及び、(1,4)-Glucose（グルコース）の骨格を有し、下記(1)式、又は、下記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を含み、前記(1,4)-Mannose（マンノース）の骨格に、-COCH₃（アセチル基）が含まれている。

【化 1】



【化 2】



ここにおいて、上記式(1)及び式(2)中のAcは、 $-COCH_3$ (アセチル基)を示す。

【0011】

本発明のプロトンポンプ阻害剤においては、前記プロトンポンプ阻害剤100質量部に対して、前記(1)式、又は、前記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を40質量部～95質量部含む。

【0012】

本発明のサプリメント、食品、飲料、又は、医薬は、上述したプロトンポンプ阻害剤を含む。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、アロエ植物から抽出された多糖類にて、プロトンポンプの活性を阻害でき、 H^+ (プロトン)の放出を抑制できるため、胃酸の生成を抑制できる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤が、生物の体内における胃にてプロトンポンプに作用するメカニズムを説明するための図である。

【図2】図1に示すプロトンポンプ阻害剤の作用対象であるプロトンポンプが存在する壁細胞における各物質の生成・輸送の態様を示す図である。

【図3】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をATR-FTIRにより分析した結果を示す図である。

【図4】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を ^1H-NMR により分析した結果を示す図である。

【図5】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を ^{13}C -NMRにより分析した結果を示す図である。

【図6】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をHPSEC-RIにより分析した結果を示す図である。

【図7】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をHPLCにより分析した結果を示す図である。

【図8】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をUV-Vis分光法により分析した結果を示す図である。

【図9】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を ^1H -NMRにより分析した結果を示す図である。

10

【図10】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をHPSEC-RIにより分析した結果を示す図である。

【図11】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をHPLCにより分析した結果を示す図である。

【図12】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物をUV-Vis分光法により分析した結果を示す図である。

【図13】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

【図14】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

20

【図15】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

【図16】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

【図17】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

【図18】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

【図19】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、各濃度の細胞生存能力の試験結果を示す図である。

30

【図20】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、LDH放出性を解析した結果を示す図である。

【図21】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、細胞損傷に対する組成物の保護効果の結果を示す図である。

【図22】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、細胞損傷に対する組成物の保護効果の結果を示す図である。

【図23】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、細胞損傷に対する組成物の保護効果の結果を示す図である。

【図24】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、細胞損傷に対する組成物の保護効果の結果を示す図である。

40

【図25】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、細胞損傷に対する組成物の保護効果の結果を示す図である。

【図26】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、胃液重量の測定結果を示す図である。

【図27】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、胃液のpHの測定結果を示す図である。

【図28】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、総酸性度の測定結果を示す図である。

【図29】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、胃液のpHの測定結果を示す図である。

50

【図30】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、総酸性度の測定結果を示す図である。

【図31】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、胃損傷領域の測定結果を示す図である。

【図32】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、胃病変指数の算出結果を示す図である。

【図33】図1に示すプロトンポンプ阻害剤に含まれる組成物を用いた場合における、効果のまとめを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明の実施形態を図面に基づいて説明する。

【0016】

図1に示すように、本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤 P P I は、胃 S 0 のプロトンポンプ P P の活性を阻害する組成物である。胃 S 0 は、生物の体内における胃 S 0 であり、胃底腺 S 1 により構成されている。胃底腺 S 1 の壁細胞 S 2 は、分泌膜 S 3 を有している。

【0017】

プロトンポンプ P P は、分泌膜 S 3 に存在する酵素である。プロトンポンプ P P は、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e (プロトン/カリウム-A T P アーゼ) である。プロトンポンプ P P は、 H^+ (プロトン) を、分泌膜 S 3 から放出させることができるよう、構成されている。

【0018】

図2に示すように、より具体的には、壁細胞 S 2 の内部では、水 H_2O が、 H^+ 、 OH^- (水酸化イオン) のそれぞれに分解される。分解された H^+ は、プロトンポンプ P P により、胃 S 0 の内腔側に向けて放出される。分解された OH^- は、壁細胞 S 2 の内部の二酸化炭素 CO_2 と結合して、 HCO_3^- (重炭酸イオン) が生成される。

【0019】

生成された HCO_3^- は、 Cl^- 、 HCO_3^- 交換輸送体により、壁細胞 S 2 の外部における血液中に放出される。これに応じて、 Cl^- 、 HCO_3^- 交換輸送体により、血液中の Cl^- (塩化物イオン) が、壁細胞 S 2 の内部にとりこまれる。

【0020】

他方、プロトンポンプ P P では、 H^+ の放出に応じて、胃 S 0 の内腔側の K^+ (カリウムイオン) が、壁細胞 S 2 の内部にとりこまれる。各イオンの濃度が平衡に近づくよう、 K^+ は、血液側に輸送される一方で、 Cl^- は、胃 S 0 の内腔側に輸送される。そして、プロトンポンプ P P にて放出された H^+ と、輸送された Cl^- とに基づいて、胃酸である HCl が生成可能となっている。

【0021】

図1に示すように、壁細胞 S 2 には、 M_3 - R (ムスカリン受容体)、 H_2 - R (H_2 受容体)、及び、 G - R ($GCCK_2$ - R (ガストリン受容体)) が、それぞれ存在している。壁細胞 S 2 における M_3 - R、 H_2 - R、 $GCCK_2$ - R は、対応するアセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンと結合することで、プロトンポンプ P P である H^+ 、 K^+ - A T P a s e が活性化される。

【0022】

より具体的には、 M_3 - R は、アセチルコリンと結合すると、 Ca^{2+} (カルシウムイオン) の濃度を上昇させる。 H_2 - R は、ヒスタミンと結合すると、c A M P (サイクリックアデノシンモノリン酸) の濃度を上昇させる。 $GCCK_2$ - R は、ガストリンと結合すると、 Ca^{2+} の濃度を上昇させる。c A M P、及び、 Ca^{2+} の各濃度の上昇に応じて、プロテインキナーゼが活性化する結果、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e が活性化される。

【0023】

ここにおいて、プロトンポンプ阻害剤 P P I が、生物の体外から体内の分泌膜 S 3 (壁

10

20

30

40

50

細胞 S 2) に到達した場合に、プロトンポンプ阻害剤 P P I は、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の活性を阻害する。より具体的には、壁細胞 S 2 に到達したプロトンポンプ阻害剤 P P I は、胃酸により活性体となり、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e に結合する。

【 0 0 2 4 】

これにより、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の S H 基が修飾される等で、酵素活性が抑制される。この結果、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e による、 H^+ の放出が抑制される。このように、上述したプロトンポンプ阻害剤 P P I の作用により、アセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンが結合することに基づく、胃酸の生成が抑制されるようになっている。

【 0 0 2 5 】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤 P P I は、アロエ植物から抽出される多糖類を含む。抽出に用いられるアロエ植物は、何れの種のアロエ植物であってもよい。例えば、A l o e V e r a (アロエ・ベラ)、A l o e a r b o r e s c e n s (アロエ・アルボレセンス(キダチアロエ))、A l o e B a r b a d e n s e (アロエ・バルバデンセ)、A l o e F e r o x (アロエ・フェロクス)等のうち、1つ、又は、2つ以上が選択されて、抽出に用いられてもよい。アロエ植物からの多糖類の抽出は、溶媒による抽出や、クロマトグラフィーによる高濃度化等のプロセスを経てもよい。

【 0 0 2 6 】

プロトンポンプ阻害剤 P P I に含まれる多糖類は、例えば、G l u c o s e (グルコース)、M a n n o s e (マンノース)、G a l a c t o s e (ガラクトース)等の糖類の骨格をベースとする糖鎖を有していればよく、何れの化学構造、分子量を有していてもよい。当該多糖類の1つの糖鎖には、少なくとも - O H (水酸基)、及び、- C O C H ₃ (アセチル基)が含まれている。

【 0 0 2 7 】

より具体的には、- O H は、糖鎖を構成する G l u c o s e 骨格、及び、M a n n o s e 骨格のそれぞれに、含まれていてもよい。- C O C H ₃ は、糖鎖を構成する M a n n o s e 骨格に、含まれていてもよい。プロトンポンプ阻害剤 P P I に含まれる多糖類の1つの糖鎖において、- C O C H ₃ の個数は、- O H の個数よりも少なくてもよい。例えば、1つの糖鎖において、M a n n o s e 骨格の - O H のうちの1つ、2つ、又は、3つが、- C O C H ₃ と置換され、G l u c o s e 骨格の - O H が維持されることで、- C O C H ₃ の個数が、- O H の個数よりも少なくなってもよい。

【 0 0 2 8 】

また、多糖類の1つの糖鎖において、アセチル化の割合は、例えば、30% ~ 70% の範囲にある。より具体的には、アセチル化の割合は、例えば、30% ~ 45%、45% ~ 55%、55% ~ 70% の範囲にあってもよい。ここにおいて、アセチル化の割合は、M a n n o s e 骨格の - O H が、- C O C H ₃ に置換された数の割合に相当する。例えば、M a n n o s e 骨格の - O H が、- C O C H ₃ に置換されない場合、アセチル化の割合はゼロである。M a n n o s e 骨格の - O H が、- C O C H ₃ に全て置換された場合、アセチル化の割合は100%である。

【 0 0 2 9 】

多糖類に含まれる - C O C H ₃ は、生理活性に重要な役割を果たすと考えられる。- C O C H ₃ が含有されることにより、例えば、抗酸化作用が向上し、免疫調整機能が向上する効果も、期待できる。特に、多糖類の1つの糖鎖において、上述のように - C O C H ₃ の個数が調整されることで、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の活性阻害に対し、より適したプロトンポンプ阻害剤を実現できる。

【 0 0 3 0 】

プロトンポンプ阻害剤 P P I に含まれる多糖類の1つの糖鎖において、当該糖鎖が有する質量は、例えば、15 k D a (キロダルトン) ~ 835 k D a (キロダルトン) の範囲にある。当該糖鎖が有する質量は、水溶性や、媒質への拡散容易性の観点から小さい方が好ましく、例えば、15 k D a ~ 100 k D a、100 k D a ~ 200 k D a、200 k D a ~ 300 k D a、300 k D a ~ 400 k D a、400 k D a ~ 500 k D a、50

0 kDa ~ 600 kDa、600 kDa ~ 700 kDa、又は、700 kDa ~ 835 kDaの範囲にあってもよい。

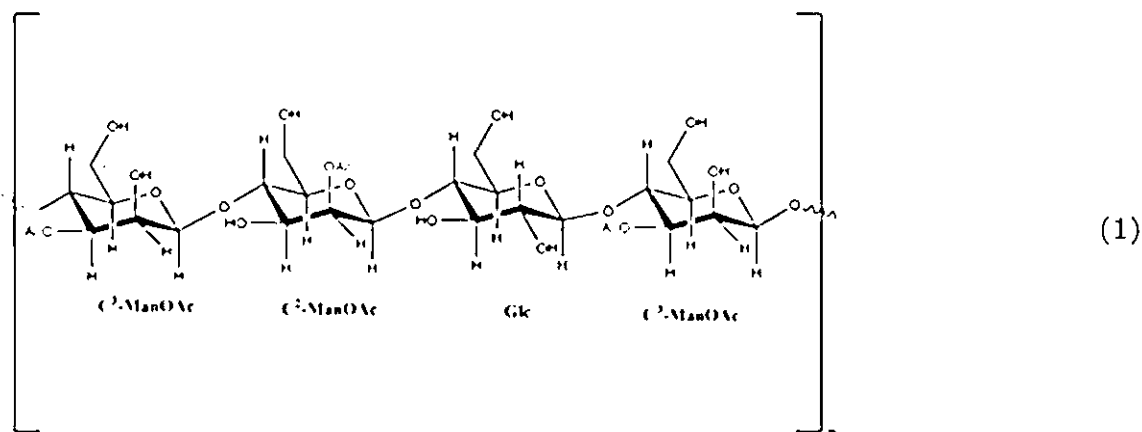
【0031】

プロトンポンプ阻害剤PPIに含まれる多糖類の1つの糖鎖は、少なくとも(1,4)-Mannose(マンノース)の骨格、及び、(1,4)-Glucose(グルコース)の骨格を有してもよい。当該多糖類の1つの糖鎖は、下記(1)式、又は、下記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を含む。下記(1)式、(2)式において、(1,4)-Mannose(マンノース)の骨格に、-COCH₃(アセチル基)が含まれている。上記式(1)及び式(2)中のAcは、-COCH₃を示す。上記式(1)及び式(2)中のnは、重合度を示す。重合度nは、糖鎖の質量が上述した範囲内に推移するよう、調整されてもよい。

10

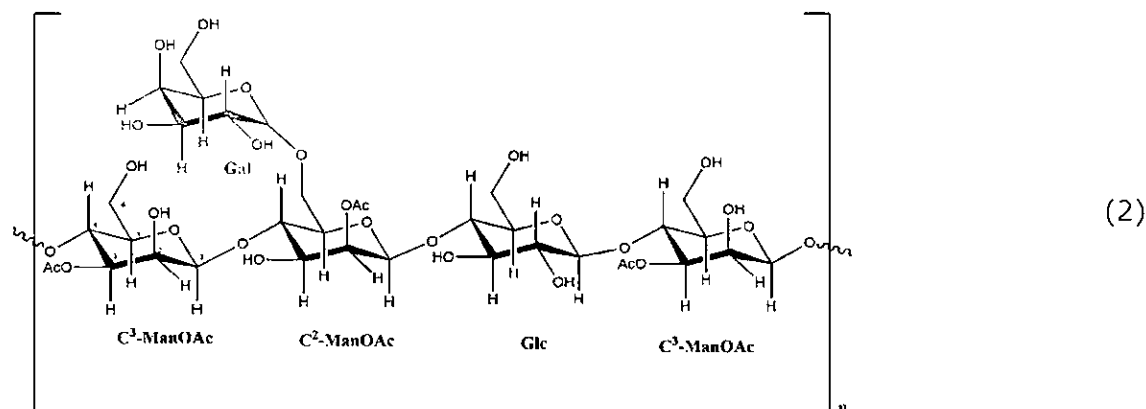
【0032】

【化3】



【0033】

【化4】



【0034】

上記(1)式に示す化合物は、4つの糖類骨格を有しており、左側から右側に向かって、(1,4)-Mannose骨格、(1,4)-Mannose骨格、(1,4)-Glucose骨格、及び、及び、(1,4)-Mannose骨格で構成されている。

【0035】

各Mannose骨格は、それぞれ環状構造を有する。その環状構造は、5つのC(炭素)と、1つのO(酸素)で構成されている。当該Oを起点として、5つのCに対して、紙面上時計回りに、番号を1, 2, 3, 4, 5と付与する。また、5位のCと結合し、環状構造外のCに対しては、番号を6と付与する。

50

【0036】

左端の (1, 4) - Mannose 骨格においては、3位のCに対応する - OHのみが、- COCH₃に置換されている。左から2番目の (1, 4) - Mannose 骨格においては、2位のCに対応する - OHのみが、- COCH₃に置換されている。右端の (1, 4) - Mannose 骨格においては、3位のCに対応する - OHのみが、- COCH₃に置換されている。

【0037】

上記(2)式に示す化合物は、上記(1)式に示す化合物に対し、(1, 6) - Galactose (ガラクトース) 骨格が追加されたものである。より具体的には、1つの (1, 6) - Galactose (ガラクトース) 骨格が、左から2番目の (1, 4) - Mannose 骨格における6位のCに、接続されている。この点のみ、上記(2)式に示す化合物は、上記(1)式に示す化合物と異なる。

10

【0038】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤 PPI は、プロトンポンプ阻害剤 100 質量部に対して、前記(1)式、又は、前記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を、40質量部～95質量部含む。当該糖鎖の含有量は、製造プロセスや、プロトンポンプ阻害剤 PPI に添加する他の添加剤に応じて、調整可能であり、例えば、40重量部～50重量部、50重量部～60重量部、60重量部～70重量部、70重量部～80重量部、80重量部～90重量部、又は、90重量部～95重量部の範囲にあってもよい。

20

【0039】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤 PPI は、サプリメント、食品、飲料、又は、医薬に含まれていてもよい。プロトンポンプ阻害剤 PPI を含む食品は、健康食品、機能性食品等として構成されてもよい。プロトンポンプ阻害剤 PPI を含む飲料は、健康飲料、機能性飲料等として構成されてもよい。プロトンポンプ阻害剤 PPI を含むサプリメント・医薬は、固形状、液状、ジェル状等、何れの態様を呈していてもよく、より具体的には、経口用の錠剤、カプセルに包含された顆粒、吸入器にて噴射される液・ジェルであってもよい。

【0040】

<プロトンポンプ阻害剤の分析>

図3～図12を参照しながら、プロトンポンプ阻害剤 PPI に含まれる成分について、説明する。成分の分析としては、化合物の分子構造、分子量、及び、アセチル基の量を分析した。分子構造の分析には、FTIR、NMRを用いた。分子量の分析には、HPSEC-RI、HPLCを用いた。アセチル基の量の分析には、UV-Vis分光法を用いた。

30

【0041】

分析対象に係るプロトンポンプ阻害剤 PPI は、アロエ・ベラの葉の抽出物が精製された組成物を含む。当該組成物は、種々の抽出態様にて得られたものであり、2種類の組成物をそれぞれ分析した。2種類の組成物を、組成物 A50、及び、組成物 I50と、それぞれ称呼する。組成物 A50 は、上述した(1)式に示す化合物に相当し、組成物 I50 は、上述した(2)式に示す化合物に相当する。

40

【0042】

図3は、組成物 A50 を ATR-FTIR により分析した結果を示している。4つの主要な官能基(OH、CO、CH₃、及び、COO)に対応するピークが、確認された。図3に示すスペクトルにおいて、3000～3676 cm⁻¹、～2924 cm⁻¹、～1734 cm⁻¹、1236 cm⁻¹の各ピークは、-OH(ヒドロキシル基)の伸縮振動、-CH₂および-CH₃(脂肪族基)、多糖類の-COO(カルボニル基)におけるC=Oの伸縮振動、多糖類の-COCH₃(アセチル基)におけるC-Oの伸縮振動に、それぞれ対応している。

【0043】

50

図4は、組成物A50を $^1\text{H-NMR}$ により分析した結果を示している。図4に示すスペクトルにおいて、 2.10 ppm 、 2.06 ppm 、及び、 2.02 ppm の3つのシグナルは、メチル基に対応している。これは、アセチル基が異なる部位に位置していることを、示している。 2.00 ppm のシグナルは、O-アセチルに対応しており、組成物A50におけるO-アセチル含有量は、 0.75 であった。

【0044】

図5は、組成物A50を $^{13}\text{C-NMR}$ により分析した結果を示している。図5に示すスペクトルにおいて、 20.54 ppm 、 20.27 ppm 、及び、 20.06 ppm の3つのシグナルは、メチル基に対応している。 173.93 ppm 、 173.42 ppm 、及び、 12.58 ppm の3つのシグナルは、アセチル基のカルボキシル炭素に対応している。これは、組成物A50がアセチル化マンナン（例えば、Acemannan（アセマンナン））を含むことを、示している。

10

【0045】

図6は、組成物A50をHPSEC-RI（高速サイズ排除クロマトグラフィー—示差屈折率検出）により分析した結果を示している。トレンドラインの範囲内にて検出された、最も大きいピークポイントに基づき、サンプルの相対分子量を取得した。当該トレンドラインは、プルライン標準を用いたプロットにより、得られたものである。図6において、左側の第1ピークにおける相対分子量は、 180 kDa （第1ピークの範囲内の平均値）であった。 $45\sim 50$ 分におけるトレンドライン外側の右側の第2ピークは、 5 kDa より小さい分子量の存在を、示している。なお、組成物A50をHPLC（高速液体クロマトグラフィー）により分析した結果も、図7に示す。

20

【0046】

図8は、組成物A50をUV-Vis分光法により分析した結果を示している。まず、組成物A50が有するアセチル基を、ヒドロキシルアミンと反応させて、アセトヒドロキサム酸を形成した。次いで、得られた化合物を、塩化第二鉄と反応させて、第二鉄-アセトヒドロキサム複合体を形成した。第二鉄-アセトヒドロキサム複合体は、赤色であり、 540 nm の波長における吸収ピークを有する。第二鉄-アセトヒドロキサム複合体における、O-アセチル含有量は、その波長の吸光度によって決定できる。従って、当該複合体の、 540 nm の波長における吸光度を検出した。検出した吸光度を、検量線（参照標準：アセチル塩化コリン 99% （TLC））と比較した。

30

【0047】

より詳細な方法は、以下の通りである。まず、 20 mL のガラスバイアルに、標準溶液、希釈サンプル、及び、水（ブランクグループ）を、それぞれ 0.5 mL ずつ分取した。次に、ブランクグループに、 4 M のHClを 0.5 mL 加えて振とうした。次に、各ガラスバイアルに、アルカリ性のヒドロキシルアミン塩酸塩溶液を 1 mL 加えて振とうし、室温で4分間静置した。次に、ブランクグループを除いた各ガラスバイアルに、 4 M のHClを 0.5 mL 加えて振とうし、pHが 1.2 ± 0.2 となるように調整した。次に、各ガラスバイアルに、 0.62 M の塩化第二鉄を 0.5 mL 加えて、ボルテックスミキサーにより攪拌した。このとき、溶液は、赤み掛かったオレンジ色に変色した。超音波装置によりサンプルから気泡を除去した後、標準溶液及びサンプルの、 540 nm における吸光度を測定した。標準溶液の吸光度の値に従って、サンプルのO-アセチル含有量を算出した。その算出結果を、図8の下段の表に示している。

40

【0048】

図9は、組成物I50を $^1\text{H-NMR}$ により分析した結果を示している。図9に示すスペクトルにおいて、 2.00 ppm のシグナルは、O-アセチルに対応しており、組成物I50におけるO-アセチル含有量は、 1.62 であった。

【0049】

図10は、組成物I50をHPSEC-RI（高速サイズ排除クロマトグラフィー—示差屈折率検出）により分析した結果を示している。トレンドラインの範囲内にて検出された、最も大きいピークポイントに基づき、サンプルの相対分子量を取得した。当該トレンド

50

ドラインは、ブルライン標準を用いたプロットにより、得られたものである。図10において、左側の第1ピークにおける相対分子量は、37kDa（第1ピークの範囲内の平均値）であった。458分におけるトレンドライン外側の右側の第2ピークは、5kDaより小さい分子量の存在を、示している。なお、組成物I50をHPLC（高速液体クロマトグラフィー）により分析した結果も、図11に示す。

【0050】

図12は、組成物I50をUV-Vis分光法により分析した結果を示している。分析のプロセスは、上述と同様である。サンプルのO-アセチル含有量の算出結果を、図12の下段の表に示している。

【0051】

<IBDの治療及び/又は予防(in vitro 試験)>

RGM1(ラット胃粘膜)細胞を、10%(v/v)のウシ胎児血清(FBS、HyClone、米国)、および、1%(v/v)抗生物質抗真菌剤(Gibco、Thermo Fisher Scientific、米国)を添加したDMEM/F12(Corning、米国)で培養した。細胞を、5%CO₂雰囲気中37℃でインキュベートした。各実験の前に、培養物を、リン酸緩衝生理食塩水(PBS、pH7.4、PROTECH、台湾)で洗浄し、0.05%トリプシン-EDTA溶液(Gibco、Thermo Fisher Scientific、米国)で分離した。次いで、1700rpm、5分間で遠心分離(Hermler Z 36 HK、ドイツ)を行い、続いて、完全培地に再懸濁した。

【0052】

以下、in vitro 細胞毒性アッセイの詳細について記載する。合計1×10⁴細胞/ウェルを、96ウェルプレートに播種し、細胞付着のために12時間インキュベートした。アセチル化度の異なる組成物(例えば、アセマンナン)の原液50mg/mLを、培地中で直接調整した。調整されるアセチル化の割合は、10%、42%、及び、50%である。10%の製剤に、賦活剤を用いた。賦形剤の濃度は、10%の製剤に対応して算出した。細胞を異なる濃度の組成物(例えば、アセマンナン)で処理し、24時間および48時間インキュベートした。処理に用いた濃度は、1000mg/mL、500mg/mL、200mg/mL、100mg/mL、及び、50mg/mLである。処理後、10mLのCKK-8溶液(同仁化学研究所、日本)を各ウェルに添加し、プレートをさらに1時間インキュベートした。マイクロプレートリーダー(EPOCH2、BioTek Instruments, Inc.、米国)を用いて、460nmでの吸光度の読み取りを実行した。データは平均±SDとして表示され、統計的有意性を学生t検定によって分析した。0.05のp値は、統計的に有意であると考えられる。異なる濃度の組成物(例えば、アセマンナン)で処理した細胞の顕微鏡写真画像を、ドイツのZeiss Axio Vert. A1を用いて、10倍および20倍の倍率で撮影した。

【0053】

アセチル化度10%、42%、及び、50%のサンプルを、必要に応じて秤量して、無血清培地に直接溶解させた。アセチル化度10%のサンプルは、アセマンナン40%又はアセチル化度50%のサンプルと、純粋な賦形剤(例えば、コーンスターチ)と、で構成可能である。即ち、アセチル化度50%のサンプルを、賦形剤を添加して希釈するだけで、アセチル化度10%のサンプルを調整できる。この場合、実際には、アセチル化の割合は、10%~12%となった。細胞毒性試験のためのサンプルは、錠剤ではなく粉末であるが、錠剤として成形した場合の推奨摂取量は、成人で1~2錠/日である。錠剤の質量は、例えば、100mg(組成物(例えば、アセマンナン)+賦活剤)であってもよい。

【0054】

図13~図19は、試験結果を示している。これらの図中において、A10、A42、及び、A50の表記は、アセチル化度10%、42%、及び、50%のサンプルにそれぞれ対応している。A10及び賦活剤にて細胞を処理した場合、48時間後に有意な細胞増

10

20

30

40

50

殖を示した。A 4 2、及び、A 5 0を用いた場合において、24時間インキュベート後に細胞増殖が減少し、48時間インキュベート後には、細胞増殖の増大が認められた(最大500mg/mL)。異なる処理条件でのRGM1細胞の形態及び生存率も、顕微鏡にて評価したものの、すべての処理条件において、細胞の形態は顕著な変化を示さなかった。なお、顕微鏡による評価の詳細については、省略する。

【0055】

図20は、組成物A50のLDH放出性を解析した結果を示している。前処理として、RGM1を組成物A50で1時間処理し、その後洗浄を経て、新鮮な完全培地を補充した。コインキュベーションにより、RGM1を組成物A50にて24時間または48時間処理した。結果としては、組成物A50(1µg/mL)にて48時間処理されたRGM1から、LDHが漏出しておらず、細胞毒性がないことが示された。

10

【0056】

図21~図25は、細胞損傷に対する組成物A50の保護効果の結果を、示している。当該評価における細胞損傷は、インドメタシンによって、引き起こされるものである。

【0057】

以上の結果より、胃腸系の健康に対し、飲食性の上述した組成物(例えば、アセマンナン)は、消化プロセスの減衰、満腹感の増加、でんぷんからの糖放出の遅延等の利点を有する。また、結腸では、組成物(例えば、アセマンナン)は、微生物によって短鎖脂肪酸に変換されて、宿主にプレバイオティクス効果を与える。また、可溶性食物繊維としての組成物(例えば、アセマンナン)は、ミネラルの吸収を増加させ、肥満を抑制し、炎症及び関連する併存疾患(結腸癌、IBD等)を抑制し、弛緩(排便)を改善し、慢性全身性炎症を軽減できる効果を有する。

20

【0058】

<粘膜保護の改善(in vivo 試験)>

粘膜保護機能を評価するために、小規模予備試験を実施した。当該試験では、政府規制の消化管機能改善に関する評価方法を参照した。評価モデル及び活性用量を確立して、評価を行った。

【0059】

評価には、マウスを11匹使用した。使用したマウスは、体重19-22g、6週齢の雄BALB/cAnNCr1BlTwmouseである。そのうちの3匹をSham群、別の3匹をVehicle群、5匹をAcemannan群とした。

30

【0060】

マウスの飼育環境としては、温度を22±3℃、相対湿度を50±20%に設定し、明暗サイクルを明周期12時間/暗周期12時間に設定した。マウスの飼育には、吸収性コーンコブベッド(10054、Andersons、米国)、滅菌飼料(MFG、オリエンタル酵母工業株式会社、日本)、及び、個別換気ケージ(IVC)を用いた。このケージでは、滅菌RO水の常時供給が可能となっている。

【0061】

表1に示すように、試験では、健康食品における胃腸機能改善の評価方法(厚生省告示第0920401629号)を参照した。経口投与、投与量500mg/kg(BID)にて、マウスへの投与を行った。

40

【0062】

【表 1】

Group	Substance	Dose ^a (mg/kg)	Concentration (mg/mL)	Volume ^b (mL/kg)	Number
G1	Sham	NA	NA	NA	3
G2	Vehicle	0 (BID)	-	10	3
G3	Acemannan	500 (BID)	50	10	5

【0063】

a : 1日2回、6時間間隔で7日間連続投与した。最終投与後の8日目の朝に、胃酸分泌の測定を行った。

b : 経口投与

【0064】

注射用の滅菌水を用い、サブスタンスの均質な溶液を調製した。投与経路および投与方法としては、「サンプル投与のための標準操作手順」(SHGLP-SOP-IA-020)に従った。投与日において、滅菌注射器を用いて、マウスの体重に対応する量のサブスタンスを採取し、プラスチック製の摂食針を介してマウスに経口投与した。各マウスに投与する量を、マウスの体重(初日にサブスタンスが投与される前の体重)に基づいて計算した。サブスタンスを最初に投与した日を、1日目と定義した。「実験動物ケアのための標準作業手順」(SHGLP-SOP-IA-003)に従って、1日目と8日目にマウスの体重を測定した。

20

【0065】

サブスタンスの投与を開始した後、「動物病棟回診の標準操作手順」(SHGLP-SOP-IA-009)に従った。マウスの臨床症状を、試験期間中、少なくとも1日1回観察し記録した。マウスの生存状態を、少なくとも6時間間隔で1日2回監視した。

【0066】

Shayの潰瘍法にて評価を行った。Sham群、Vehicle群、Acemannan群のマウスを、24時間絶食させた。胃の幽門を結紮し、その後、回復のために縫合した。4時間後、マウスから胃を摘出した。胃液を採取・定量し、0.01NのNaOH溶液にて滴定した。実験群と対照群との間において、総酸性度の変化を計算した。p < 0.05であれば、組成物(例えば、アセマンナン)が、胃粘膜の保護機能を有することを示す。

30

【0067】

データは、平均(Mean)±標準偏差(S.D.)として表される。t検定を用いてデータ分析し、有意差の基準(0.05)を用いて、Sham群と比較して統計的に有意な差があるか否かを判断した。

【0068】

表2は、1日目と8日目の動物の体重、臨床症状、及び、剖検所見の要約を示している。結果的には、実験中に動物が死亡することはなかった。サブスタンスの投与前後で、重量に有意差は認められなかった。試験期間(1~8日目)において、有害な臨床症状は観察されなかった。剖検では、異常所見は認められなかった。これらの結果に基づくと、Acemannan(500 mg/kg、BID)を8日間継続投与しても、マウスに体重減少や観察可能な副作用は、認められなかった。また、臓器に肉眼的な異常は、認められなかった。

40

【0069】

【表 2】

Group	Mice No.	Day 1 Weight (g)	Day 8 Weight (g)	Day 1-8 Symptoms	Necropsy
G1 (Sham)	6	20.52	21.00	No adverse reactions	No abnormal findings
	11	19.90	20.48	No adverse reactions	No abnormal findings
	12	21.28	21.85	No adverse reactions	No abnormal findings
	Mean	20.567	21.110		
	SD	0.691	0.692		
G2 (Vehicle)	1	20.85	20.80	No adverse reactions	No abnormal findings
	5	21.60	21.38	No adverse reactions	No abnormal findings
	10	19.95	20.03	No adverse reactions	No abnormal findings
	Mean	20.800	20.737		
	SD	0.826	0.677		
	<i>P</i> (vs G1)	0.727	0.541		
G3 Acemannan (500 mg/kg, BID)	2	20.38	21.09	No adverse reactions	No abnormal findings
	4	19.76	19.50	No adverse reactions	No abnormal findings
	7	22.48	22.02	No adverse reactions	No abnormal findings
	8	21.86	21.12	No adverse reactions	No abnormal findings
	9	20.42	21.52	No adverse reactions	No abnormal findings
	Mean	20.980	21.050		
	SD	1.139	0.945		
	<i>P</i> (vs G1)	0.596	0.928		

【0070】

表 3、及び、図 26 ~ 図 28 は、胃液重量、胃液の pH 測定、及び、総酸性度測定の結果を示している。8 日目の朝に、Acemannan、Vehicle の投与を行った後、Shay の潰瘍法を実施した。24 時間の断食の後、幽門と空腸の接合部で胃を結紮した。その 4 時間後にマウスを屠殺し、胃液を採取した。

【0071】

【表 3】

Group	Mice No.	Gastric juice weight	pH	Total acidity (mEq/mL)
G1 (Sham)	6	0.1827	1.72	0.64
	11	0.4446	1.72	0.85
	12	0.2162	4.99	0.49
	Mean	0.28117	2.810	0.660
	SD	0.14253	1.888	0.181
G2 (Vehicle)	1	0.3330	5.30	0.65
	5	0.1880	2.29	0.44
	10	0.2411	1.65	0.77
	Mean	0.25403	3.080	0.620
	SD	0.07336	1.949	0.167
	<i>P</i> (vs G1)	0.78396	0.872	0.792
G3 Acemannan (500 mg/kg, BID)	2	0.2086	2.16	0.55
	4	0.2240	3.52	0.40
	7	0.1923	3.00	0.34
	8	0.1460	2.31	0.44
	9	0.2293	2.61	0.22
	Mean	0.20022	2.720	0.390
	SD	0.03312	0.550	0.122
	<i>P</i> (vs G1)	0.24791	0.920	0.043*

【0072】

上述した表において、* G1と比べて $p < 0.05$ である

【0073】

胃液重量、及び、pHに、有意差は認められなかった（G1：Sham、G2：Vehicle（滅菌水投与）、G3：Acemannan 500mg/kg、BID）。ただし、G3群の総酸性度（ 0.390 ± 0.122 ）は、G1群（ 0.660 ± 0.181 ）のものよりも、有意に低かった。滅菌水を与えたG2群（ 0.620 ± 0.167 ）の総酸性度は、G1群と有意差を示さなかった。これらのデータに基づくと、Acemannan（500mg/kg、BID）を8日間継続投与した後、Shayの潰瘍法を使用してShamのG1群と比較しても、胃液重量とpHにおいて、統計的な有意差は認められなかったと結論付けられる。一方、総酸性度は、有意な低下を示した。

30

【0074】

雄のSprague Dawleyラット(合計50匹、8週齢)に対し、組成物A10およびA50の胃保護効果についての試験を実施した。適応期間の後、ラットをランダムに10グループに分けた（ $n = 5$ /グループ）。以下に各グループにおける給餌に態様を示す。

40

(1) NC1グループ : Sham手術を受け、10mL/kg BW/日の蒸留水を供給

(2) NC2グループ : 10mL/kg BW/日の蒸留水を供給

(3) NC3グループ : 335mgの賦形剤

(4) PCグループ : 臨床薬5 - アミノサリチル酸

(5) L - A10グループ : 組成物A10、100mg/ヒトの1日量

(6) M - A10グループ : 組成物A10、300mg/ヒトの1日量

(7) H - A10グループ : 組成物A10、500mg/ヒトの1日量

(8) L - A50グループ : 組成物A50、33mg/ヒトの1日量

(9) M - A50グループ : 組成物A50、100mg/ヒトの1日量

50

(10) H - A 5 0 グループ：組成物 A 5 0、1 6 7 m g / ヒトの 1 日量

【 0 0 7 5 】

すべてのラットを 1 週間プレコンディショニングし、5 0 匹の S D ラットを環境に順応させた後に、上述のようにグループ化した。ラットをプラスチック製のケージに入れ、ケージごとに 1 匹または 2 匹で飼育した。最初に、ラットに識別番号が割り当てられ、ラットの体重を測定し、重量バランスをとるようにグループ化した。実験全体を通して、飲料水として逆浸透膜精製水を提供し、ラットが自由に水を摂取できるようにした。また、ラットには、標準的な動物飼料 (C h o w 5 0 0 1) も提供した。この実験では、ラットの体重を定期的に測定して健康状態を監視し、体重に基づいて各ラットの試験サンプルの投与量を決定した。各グループに必要な投与量に従って、試験サンプルを毎日計量した。次いで、サンプルを滅菌水に溶解させ、給餌チューブを用いて、ラットに 7 日間経口投与した。実験中、異常な臨床症状や、死亡を記録するために、臨床観察を毎日行った。ラットの体重を 2 日ごとに記録し、変化を監視した。ラットの摂餌量を 3 日ごとに記録し、ラットの水分摂取量を毎日記録した。

10

【 0 0 7 6 】

組成物 A 1 0 及び A 5 0 を含有するサプリメントを、ラットに 7 日間継続投与した後、ラットを 2 4 時間絶食させた。ラットの腹部を剣状突起の正中線に沿って剃毛し、正中線に沿って 1 c m 切開して幽門結紮術を行った。その後、切開部を縫合してラットを回復させた。4 時間後、腹部を正中線に沿って切開し、胃を露出させた。胃を摘出して胃液を採取し、その量を定量化した。採取した胃液を、0 . 1 N の N a O H 溶液を用いて滴定した。総胃酸度を、下記のように定義した。総胃酸度 (m E q / L) = 胃酸量 (L) × 添加水酸化ナトリウム (N a O H) 量 (L) × 0 . 1 N (N a O H 溶液滴定) × 1 0 0 0 。

20

【 0 0 7 7 】

胃を生理食塩水で洗浄した後、胃を平らに寝かせた状態で撮影し、画像解析ソフト I m a g e J を撮影した画像を用いて解析した。胃粘膜の画像を白黒に変換し、適切な画像閾値にて調整することで定量化した。損傷領域を単位 $m m^2$ で測定し、胃病変指数を、下記式にて算出した。胃病変指数 = 胃損傷面積 ($m m^2$) / 総胃粘膜面積 ($m m^2$) × 1 0 0 。この結果を、図 2 9 ~ 図 3 3 に示す。

【 0 0 7 8 】

すべての値は、平均値 ± S D として表示されている。サンプル数は、グループあたり 5 ラットである。S A S 統計ソフトウェアパッケージを使用して、一元配置分散分析 (A N O V A) を実行した。グループ差の事後比較に D u n c a n の検定を使用し、 $p < 0 . 0 5$ の水準を、統計的に有意であると見なす。

30

【 0 0 7 9 】

各グループの間で、体重、食物、水分摂取量に、有意差は認められなかった。この結果から、高用量、中用量、低用量の組成物 A 1 0 および A 5 0 サプリメントを 7 日間継続投与すると、総胃酸酸性度、胃損傷面積、及び、胃病変指数が有意に低下することが示された ($p < 0 . 0 5$) 。したがって、この実験にて、試験物質である「A 1 0 サプリメント」と「A 5 0 サプリメント」の胃粘膜に対する胃保護効果を確認できた。

【 0 0 8 0 】

< 実施形態の効果 >

以上、本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤 P P I は、生物の体内における胃 S 0 を構成する胃底腺 S 1 の壁細胞 S 2 が有する分泌膜 S 3 に存在するプロトンポンプ P P の活性を阻害する。プロトンポンプ P P は、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e (プロトン / カリウム - A T P アーゼ) であり、壁細胞 S 2 における M_3 - R (ムスカリン受容体)、 H_2 - R (H_2 受容体)、G - R (G C C K 2 - R (ガストリン受容体)) が、対応するアセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンと結合することに基づいて、 H^+ (プロトン) を分泌膜 S 2 から放出させて、放出された H^+ (プロトン) に基づく胃酸を生成可能となっている。プロトンポンプ阻害剤 P P I は、アロエ植物から抽出される多糖類を含み、生物の体外から体内の分泌膜 S 2 に到達した場合に、 H^+ 、 K^+ - A T P a s e (プロトン /

40

50

カリウム—ATPアーゼ)の活性を阻害して、 H^+ (プロトン)の放出を抑制する。

【0081】

これによれば、アロエ植物から抽出された多糖類にて、プロトンポンプPPの活性を阻害でき、 H^+ (プロトン)の放出を抑制できるため、胃酸の生成を抑制できる。

【0082】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤PPIにおいては、多糖類の1つの糖鎖に、少なくとも-OH(水酸基)、及び、-COCH₃(アセチル基)が含まれており、多糖類の1つの糖鎖において、-COCH₃(アセチル基)の個数は、-OH(水酸基)の個数よりも少ない。

【0083】

これによれば、多糖類において、-COCH₃(アセチル基)の個数、及び、-OH(水酸基)の個数が適切に調整されることで、多糖類を、効果的に胃腸系へ作用させることができる。

【0084】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤PPIにおいては、多糖類の1つの糖鎖が有する質量が、15kDa(キロダルトン)~835kDa(キロダルトン)の範囲にある。

【0085】

これによれば、多糖類の分子量を比較的小さくすることができ、媒質への拡散容易性(特に、水溶性)を向上させることができる。このため、例えば、多糖類の精製を容易にしたり、サプリメント、食品、飲料、医薬等に、多糖類を比較的多く、且つ、均一に含有させることができる。

【0086】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤PPIにおいては、多糖類の1つの糖鎖は、少なくとも(1,4)-Mannose(マンノース)の骨格、及び、(1,4)-Glucose(グルコース)の骨格を有し、上記(1)式、又は、上記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を含み、(1,4)-Mannose(マンノース)の骨格に、-COCH₃(アセチル基)が含まれている。

【0087】

これによれば、多糖類を特定の化学的構造とすることで、多糖類を、より効果的に胃腸系へ作用させることができる。

【0088】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤PPIにおいては、プロトンポンプ阻害剤100質量部に対して、上記(1)式、又は、上記(2)式の化合物が単位として繰り返し結合された糖鎖を40質量部~95質量部含む。

【0089】

これによれば、プロトンポンプ阻害剤PPIの投与に際し、多糖類の含有量を予め調整できる。また、プロトンポンプ阻害剤PPI(多糖類)を、サプリメント、食品、飲料、医薬等に含有させる場合に、含有させる対象に応じて、多糖類の量を適切に調整可能となる。例えば、多糖類の含有量を向上させることで、効率的な摂取が可能となる。一方、多糖類の含有量を抑制することで、食品、飲料等の風味が損なわれることを抑制できる。

【0090】

本発明の実施形態に係るプロトンポンプ阻害剤PPIは、サプリメント、食品、飲料、又は、医薬に含まれてもよい。

【0091】

これによれば、プロトンポンプ阻害剤PPIを、容易に摂取することができる。

【0092】

今回開示された上記各実施形態は、すべての点で例示であって、制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した説明ではなく、特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味及び範囲内でのすべての変更が含まれることが

10

20

30

40

50

、意図される。

【符号の説明】

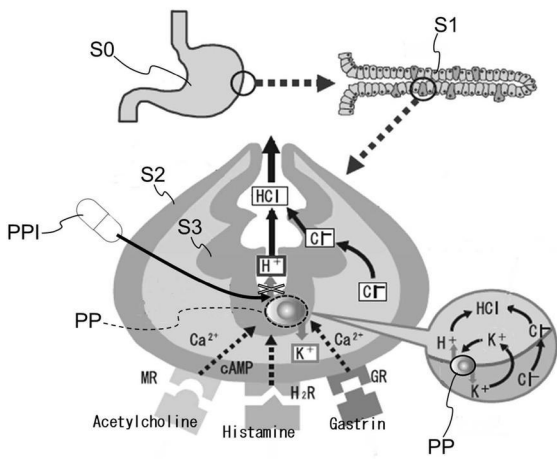
【 0 0 9 3 】

S O ... 胃

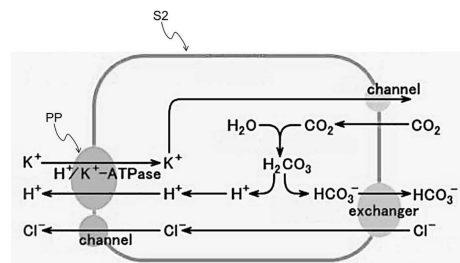
P P ... プロトンポンプ

P P I ... プロトンポンプ阻害剤

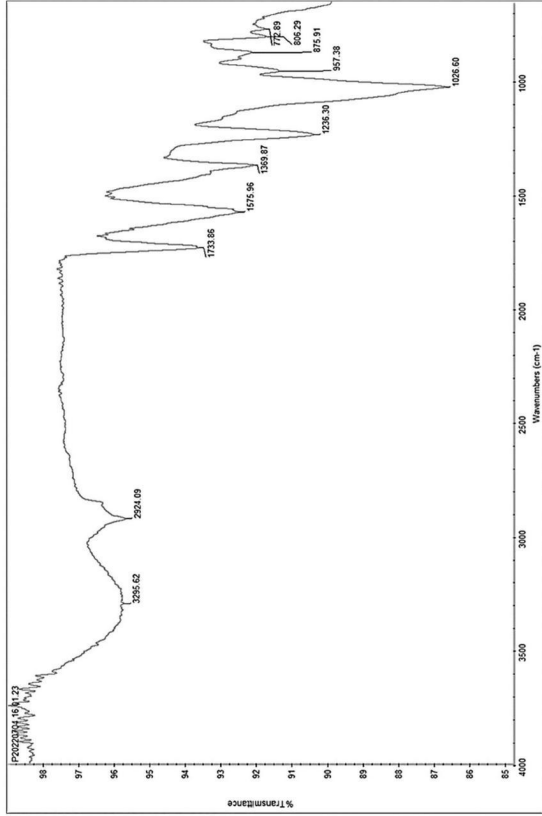
【 図 1 】



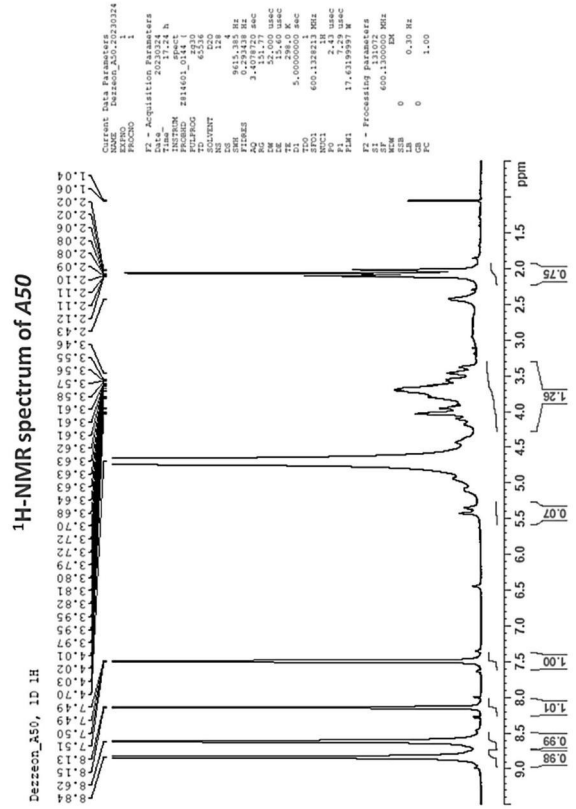
【 図 2 】



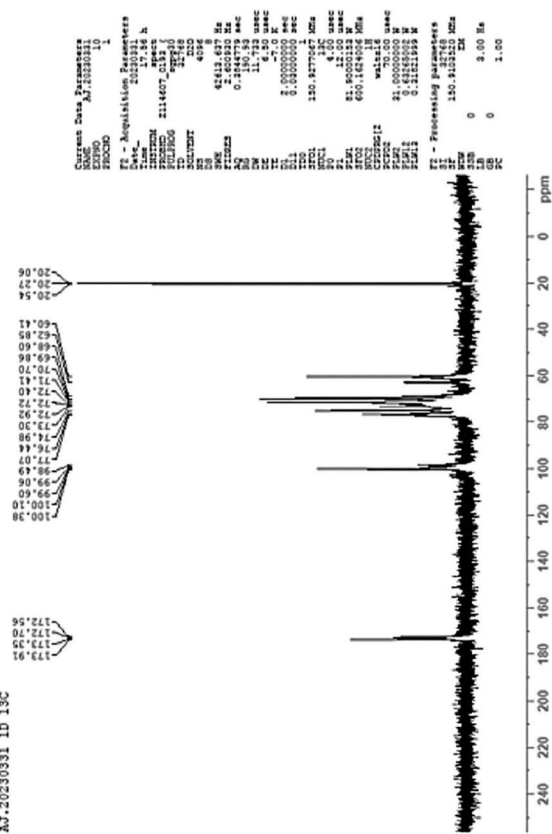
【 3 】



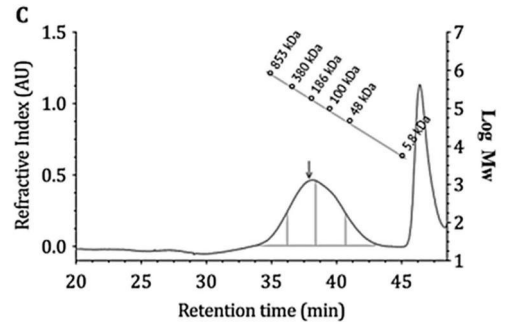
【 4 】



【 5 】



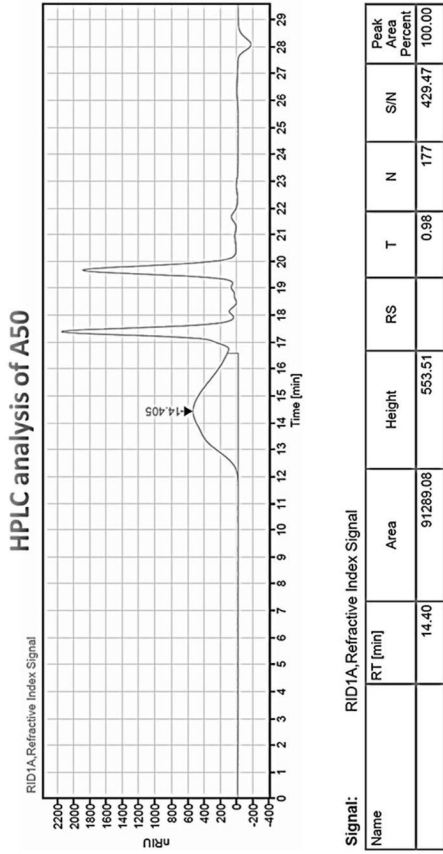
【 6 】



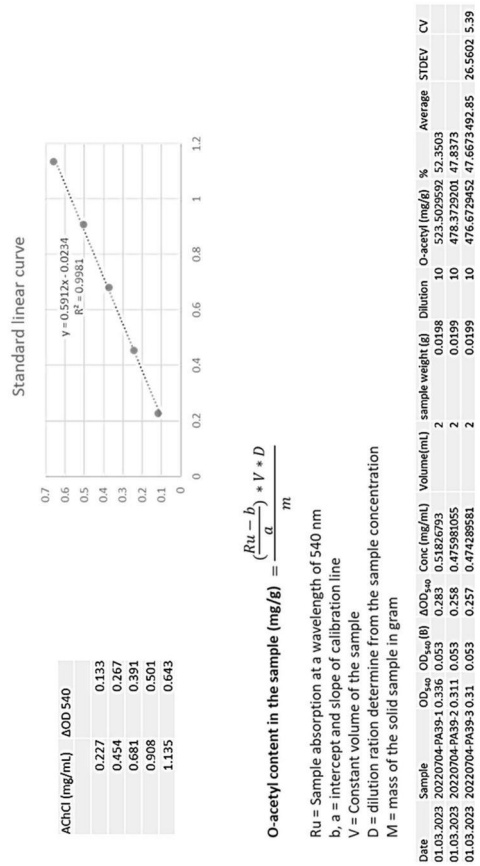
Time (min)	Mw (kDa)	Area	Area %
34.0 - 36.3	>853 - 449	0.2062	10.0
36.3 - 38.6	449 - 143	0.9117	44.4
38.6 - 40.9	143 - 47	0.7700	37.5
40.9 - 43.3	47 - 15	0.1650	8.0

AJ_20230331 ID 13C

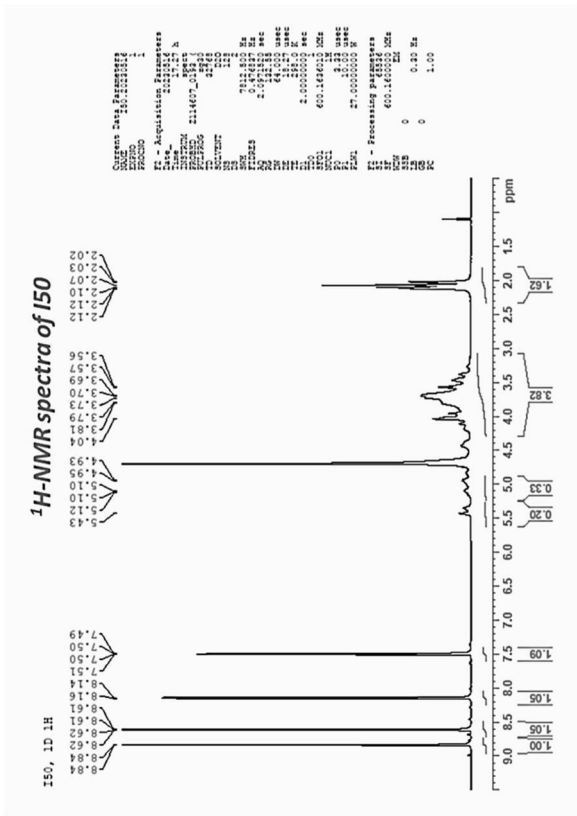
【 7 】



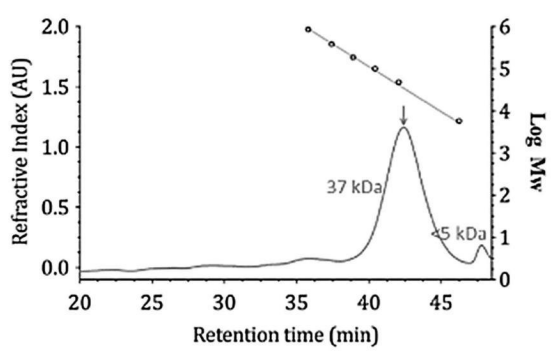
【 8 】



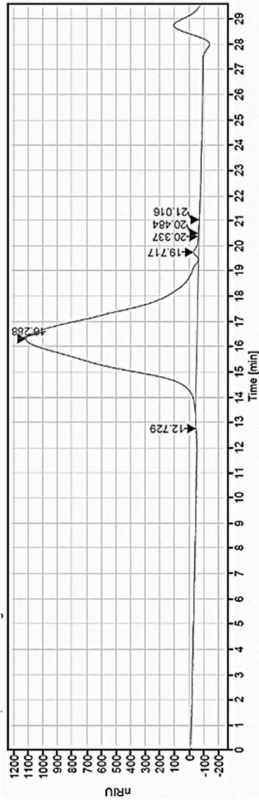
【 9 】



【 10 】



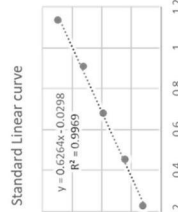
【 1 1 】



Signal: RID1A Refractive Index Signal

Name	RT (min)	Area	Height	RS	T	N	SIN	Peak Area Percent
	12.73	20.96	1.90		0.71	28216		0.01
	16.29	156212.62	1169.34	1.8	1.09	334		99.33
	19.72	819.79	34.07	1.7	1.57	18440		0.52
	20.34	49.57	6.46	0.7	1.34	4070		0.03
	20.48	154.35	6.83	0.1	3.94	2897		0.10
	21.02	15.12	2.43	0.6	2.48	56836		0.01

【 1 2 】



ACHCl (mg/mL)	OD ₅₄₀	ΔOD ₅₄₀	ΔOD ₅₄₀
0.227	0.191	0.124	
0.454	0.314	0.247	
0.681	0.459	0.392	
0.908	0.592	0.525	
1.135	0.763	0.696	

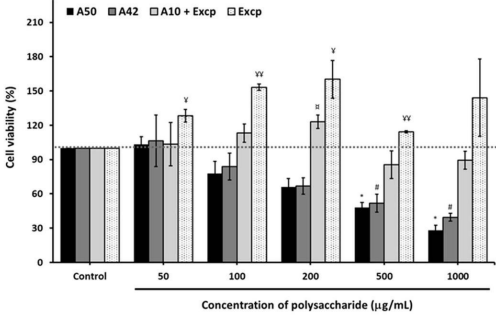
$$O\text{-acetyl content in the sample (mg/g)} = \frac{(R_x - b)}{a} * V * D$$

R_x = Sample absorption at a wavelength of 540 nm
 b₀ = intercept and slope of calibration line
 V = constant volume of the sample
 D = dilution ration determine from the sample concentration
 M = mass of the solid sample in gram

Date	Sample	OD ₅₄₀	OD ₅₄₀ (B)	ΔOD ₅₄₀	Conc (mg/mL)	Volume (mL)	sample weight (g)	Dilution	O-acetyl (mg/g)	%	Average	STDEV	CV
26.05.2023	TRH-F	0.22	0.027	0.193	0.307790549	2	0.0214	20	576.3094377	57.3309438			
26.05.2023	TRH-F	0.28	0.027	0.253	0.326693941	2	0.0216	20	591.8322285	59.1832228			
26.05.2023	TRH-F	0.33	0.027	0.303	0.343294269	2	0.0215	20	612.3494211	61.2349421	590.8257	11.7250882	2.136465

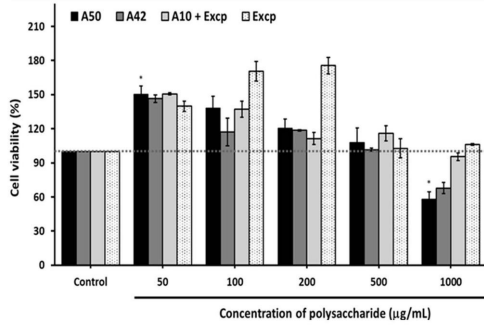
【 1 3 】

24 h treatment

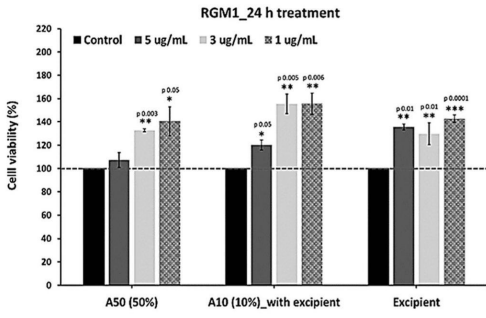


【 1 4 】

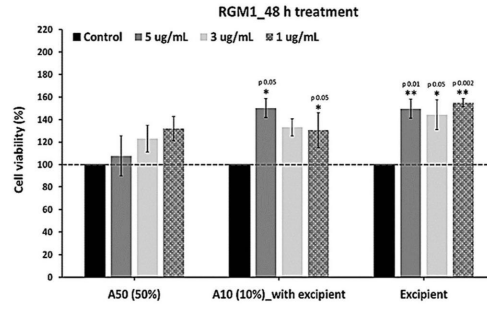
48 h treatment



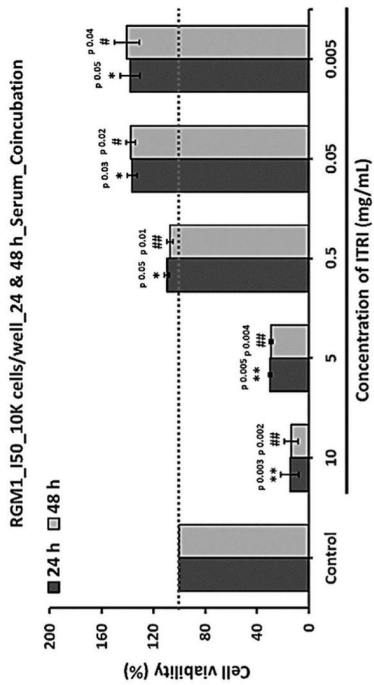
【 15 】



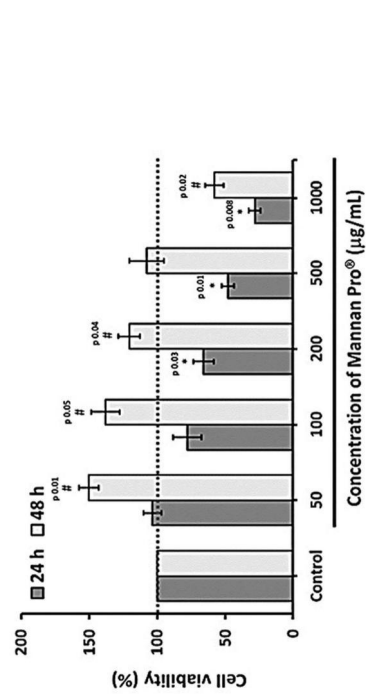
【 16 】



【 17 】

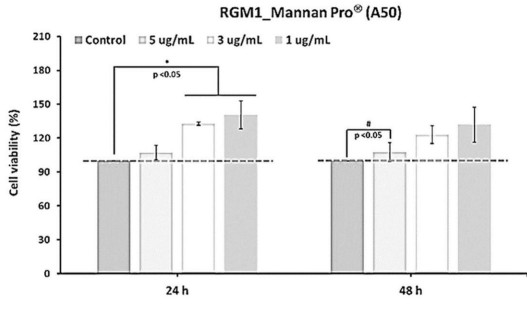


【 18 】

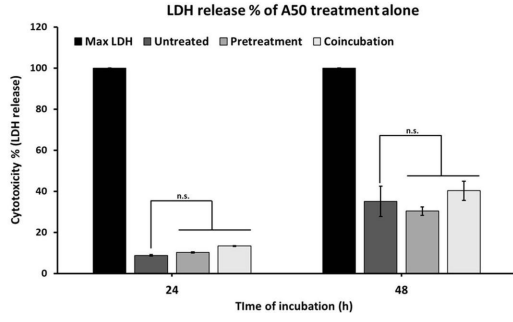


Mannan Pro® showed cellular cytotoxicity above 100 ug/mL (24 h) and 500 ug/mL (48 h)

【 19 】

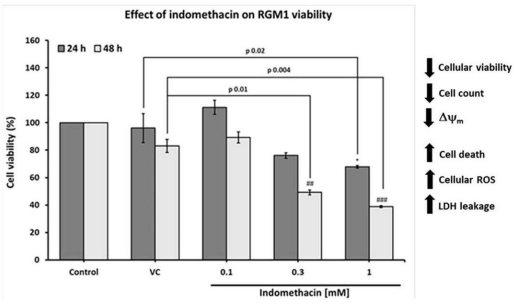


【 20 】

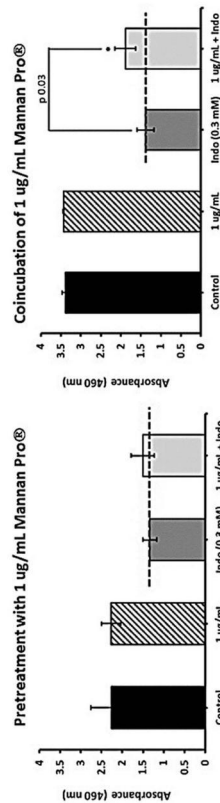


【 21 】

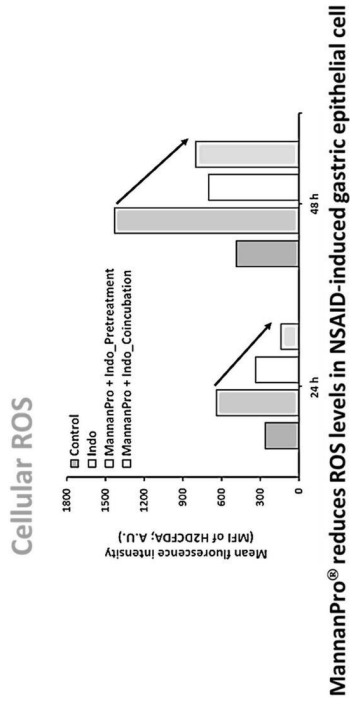
Indomethacin



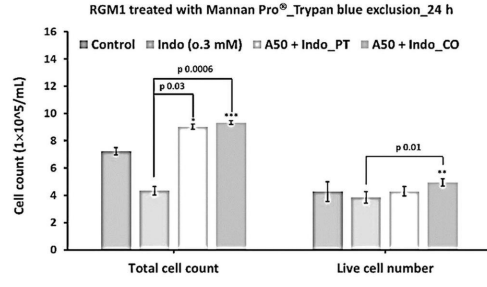
【 22 】



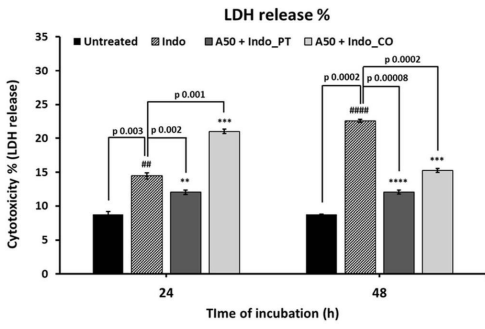
【 2 3 】



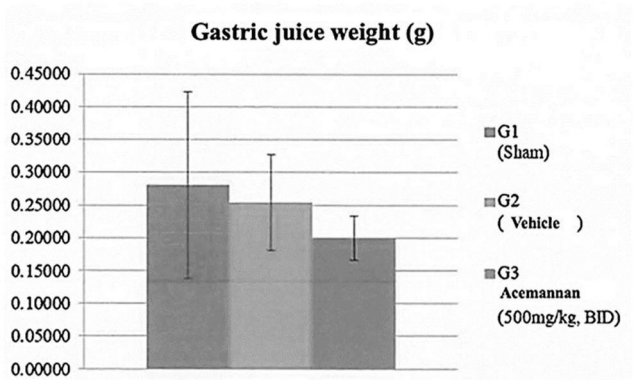
【 2 4 】



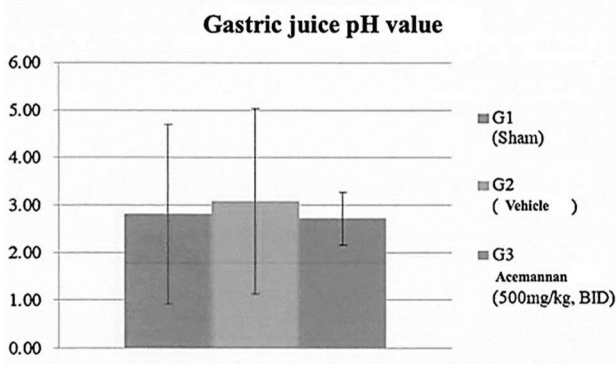
【 2 5 】



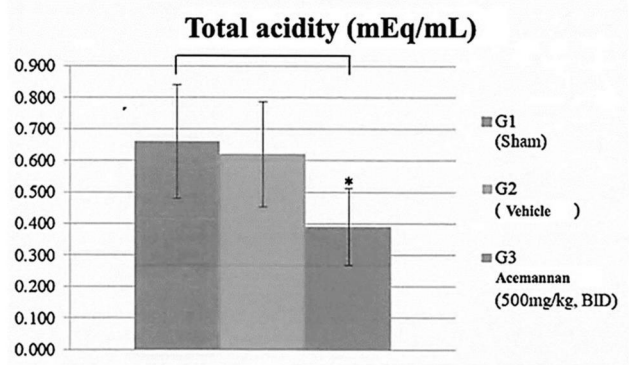
【 2 6 】



【 図 2 7 】



【 図 2 8 】



【 図 2 9 】

RESULTS

- Body weight, food and water intake: no significant change
- Effect gastric mucosal protection:
 - Gastric acid volume and total gastric mucosal area: no significant change

pH of gastric acid

Code	Nomenclature	pH levels
NC2	Water only	1.46
NC3	Vehicle control (excipient)	1.68
PC	Positive control (5-ASA)	2.12
L-A10	A10	1.62
M-A10		2.19
H-A10		1.89
L-A50	A50	2.10
M-A50		1.70
H-A50		2.58 (↑1.7 fold) (↑1.5 fold)

p 0.026 (between NC3 and H-A50)
p 0.0063 (between NC3 and M-A50)

↑ pH of gastric acid

【 図 3 0 】

Total gastric acidity

Code	Nomenclature	Total acidity (mEq/L)
NC2	Water only	56.89
NC3	Vehicle control (excipient)	57
PC	Positive control (5-ASA)	18.83 (↓66.9%)
L-A10	A10	39.16 (↓31.7%) (↑31.3%) (↑2 fold)
M-A10		37.74 (↓33.6%) (↑33.7%) (↑2 fold)
H-A10		37.01 (↓34.9%) (↑35%) (↑1.9 fold)
L-A50	A50	35.78 (↓37.1%) (↑37.2%) (↑1.9 fold)
M-A50		33.97 (↓40.2%) (↓40.4%)
H-A50		30.97 (↓45.5%) (↓45.6%)

p < 0.01 (between NC3 and H-A50)
p < 0.01 (between NC3 and M-A50)
p < 0.01 (between NC3 and L-A50)

↓ Total gastric acidity

Decreases/increases in terms of fold percentage

【 3 1 】

Gastric damaged area

Code	Nomenclature	Gastric damaged area (mm ²)
NC2	Water only	0.75
NC3	Vehicle control (excipient)	1.47 (↑ 1.96 fold)
PC	Positive control (S-ASA)	0.4 (↓ 72.7%)
L-A10	A10	0.31 (↓ 78.9%)
M-A10		0.32 (↓ 78.2%)
H-A10		0.31 (↓ 78.9%)
L-A50	A50	0.34 (↓ 76.8%)
M-A50		0.29 (↓ 80.2%)
H-A50		0.34 (↓ 76.8%)

p < 0.004 (NC2 vs NC3), p < 0.0001 (NC3 vs L-A10, M-A10, H-A10, L-A50, M-A50, H-A50)

↓ Gastric damage

【 3 2 】

Gastric lesion index

Code	Nomenclature	Gastric lesion index
NC1	Sham	0.12
NC2	Water only	8.32 (↑ 69.3 fold)
NC3	Vehicle control (excipient)	17.33 (↑ 2 fold) (↑ 144.4 fold)
PC	Positive control (S-ASA)	4.54 (↓ 73.8%)
L-A10	A10	3.43 (↓ 80.2%)
M-A10		3.84 (↓ 77.8%)
H-A10		3.7 (↓ 78.6%)
L-A50	A50	4 (↓ 76.9%)
M-A50		3.5 (↓ 79.8%)
H-A50		4.02 (↓ 76.8%)

p < 0.004 (NC2 vs NC3), p < 0.007 (NC3 vs L-A10, M-A10, H-A10, L-A50, M-A50, H-A50), p < 0.0005 (NC3 vs L-A10, M-A10, H-A10, L-A50, M-A50, H-A50)

↓ Gastric damage

【 3 3 】

Summary
Compared to Excipient

↓ : Significant decrease
↑ : Significant increase
- : No significant difference

Analysis Items	PC	L-A10	M-A10	H-A10	L-A50	M-A50	H-A50
Gastric Juice Total Acidity		↓	↓	↓	↓	-	-
Extent of Gastric Damage		↓	↓	↓	↓	↓	↓
Gastric Lesion Index		↓	↓	↓	↓	↓	↓

Top-3 ranking of efficiency

Analysis Items	PC	L-A10	M-A10	H-A10	L-A50	M-A50	H-A50
Gastric Juice Total Acidity	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Extent of Gastric Damage	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Gastric Lesion Index	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦

Gastric mucosa protection of A10 and A50

Compared to water

Analysis Items	NC3	PC	L-A10	M-A10	H-A10	L-A50	M-A50	H-A50
Gastric Juice Total Acidity	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Extent of Gastric Damage	↑	-	-	-	-	-	-	-
Gastric Lesion Index	↑	-	-	-	-	-	-	-

フロントページの続き

(72)発明者 高 錦男

台湾、新北市新莊區五權一路1號5樓之二

(72)発明者 江夏 偉鵬

台湾、新北市新莊區五權一路1號5樓之二

(72)発明者 パラクシュ エカムバラネローレ

台湾、新北市新莊區五權一路1號5樓之二

Fターム(参考) 4B018 LB08 LB10 MD33 MD61 ME11 MF01

4B041 LC10 LD01 LH01

4C086 AA01 AA02 EA20 GA17 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA68 ZC20 ZC41

4C088 AB86 AC05 BA08 BA12 BA32 CA03 MA52 NA14 ZA68 ZC20 ZC41