

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4378531号
(P4378531)

(45) 発行日 平成21年12月9日(2009.12.9)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int. Cl.		F 1
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 9/107	(2006.01)	A 6 1 K 37/22
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
		A 6 1 P 1/04

請求項の数 4 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-219695 (P2005-219695)	(73) 特許権者	504145320 国立大学法人福井大学 福井県福井市文京3丁目9番1号
(22) 出願日	平成17年7月28日(2005.7.28)	(74) 代理人	100093230 弁理士 西澤 利夫
(65) 公開番号	特開2007-31387 (P2007-31387A)	(72) 発明者	西島 浩二 福井県吉田郡松岡町下合月23-3 国立 大学法人福井大学医学部内
(43) 公開日	平成19年2月8日(2007.2.8)	(72) 発明者	小辻 文和 福井県吉田郡松岡町下合月23-3 国立 大学法人福井大学医学部内
審査請求日	平成18年2月27日(2006.2.27)	(72) 発明者	宿南 憲一 福井県吉田郡松岡町下合月23-3 国立 大学法人福井大学医学部内
特許法第30条第1項適用	平成17年2月1日 社団法人日本産科婦人科学会発行の「日本産科婦人科学会雑誌 Vol. 57 No. 2 February 2005」に発表		
特許法第30条第1項適用	平成17年3月31日 国立大学法人福井大学発行の「福井大学重点研究成果集2005-明日への挑戦-」に発表		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸管機能亢進剤とこれを用いた壊死性腸炎の治療または予防方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

腸管成熟を亢進する機能を有する肺サーファクタントが胎脂を包含することで形成される分子集合体ミセルを含有することを特徴とする腸管機能亢進剤。

【請求項2】

胎脂は、自家由来であることを特徴とする請求項1に記載の腸管機能亢進剤。

【請求項3】

腸管成熟を亢進する機能を有する肺サーファクタントがパルミチン酸および/またはステアリン酸を包含することで形成される分子集合体ミセルを含有することを特徴とする腸管機能亢進剤。

【請求項4】

腸管の未成熟に起因する壊死性腸炎の治療または予防方法であって、請求項1から3いずれかに記載の腸管機能亢進剤を非ヒト哺乳動物の未熟児に投与することを特徴とする壊死性腸炎の治療または予防方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腸管機能亢進剤とこれを用いた壊死性腸炎の防止方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来より、新生児呼吸窮迫症候群（RDS）や急性呼吸窮迫症候群（ARDS）疾患に対しては、医薬品として、肺サーファクタント（たとえば、Surfacten（登録商標））が使用されている。肺サーファクタントとは、肺胞細胞より生成分泌される脂質-蛋白質複合体であり、肺胞の表面張力を低下することにより肺機能をつかさどる生命維持に必須な生体物質の一種である。

【0003】

ここで、呼吸窮迫症候群（RDS）とは、肺サーファクタントの欠乏により肺胞が虚脱する結果、重篤な呼吸障害をきたす疾病であり、特に未熟な新生児に多発し死亡率が高い疾患である。また、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）とは、肺サーファクタントが存在してもその機能が阻害される代表的な疾病である。これら疾患の治療方法として、たとえば、外部から経気道的に肺サーファクタントを投与する治療方法が開発され、顕著な治療効果を収めている。

10

【0004】

肺サーファクタントとしては、たとえば、合成ペプチド単独あるいはさらに脂質混合物とを含有する肺サーファクタント（特許文献1）、哺乳動物の肺臓組織に存在するリン脂質、中性脂質、総コレステロールおよび炭水化物ならびに微量の蛋白質からなる物質（特許文献2）、これに脂肪酸をさらに含有する物質（特許文献3）、また、コリンホスホグリセリドや酸性リン脂質、脂肪酸類および動物肺由来のリポ蛋白質をそれぞれ含有する物質（特許文献4）、ジパルミトイルホスファチジルコリンおよび脂肪アルコールからなる物質（特許文献5）等が知られている。

20

【0005】

また、肺サーファクタントに特異的なアポ蛋白質として、親水性のサーファクタントアポ蛋白質Aやサーファクタントアポ蛋白質D、ならびに疎水性のサーファクタントアポ蛋白質B（SP-B）やサーファクタントアポ蛋白質C（SP-C）の4種類が確認された（たとえば、非特許文献1、2）。このうちSP-B、SP-Cは、肺サーファクタントの気液界面への吸着、拡散を促進し、肺サーファクタントの表面活性を改善することが確認されている（たとえば、特許文献6、7）。

【特許文献1】特許第3376582号

【特許文献2】特公昭61-9925号公報

【特許文献3】特公昭61-9924号公報

【特許文献4】特公平3-78371号公報

【特許文献5】特公平3-43252号公報

【特許文献6】特表平3-502095号公報

【特許文献7】特開平3-90033号公報

【非特許文献1】秋野豊明、黒木由夫著、呼吸と循環、第38巻、第18号、第722頁、1990年

【非特許文献2】安田寛基等編、「バイオサーファクタント」、第2章 サーファクタントの生化学-サーファクタントとアポ蛋白質、第131頁、1990年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、上記のとおり、これまでの肺サーファクタントが有する治療効果について報告されているのは、新生児呼吸窮迫症候群（RDS）や急性呼吸窮迫症候群（ARDS）疾患等の肺に関する疾患に対する治療効果のみであった。その他の疾患に対する治療効果については、ほとんど検証・検討もされていないのが実状である。

30

40

【0007】

そこで、本発明者は、<1>ヒトの妊娠末期には、羊水に急激に濁りが生じる一方、胎児の皮膚に付着する胎脂は、胎児の成熟とともに減少すること、<2>胎児の成熟とともに、肺ではサーファクタントの産生が増加して羊水中に放出されること（この物質は界面活性剤であることから、ミセル構造を形成して胎脂を取り込むことで、胎児皮膚から胎脂

50

を剥がすことを推測できる)、< 3 > 母乳中の主要エネルギー源である長鎖脂肪酸は、腸管(消化管)内で胆汁酸と反応してミセル体を形成することで腸管に吸収されることと、肺サーファクタントが羊水中でミセル体を形成し、胎脂成分を取り込むことを考慮すると、胎児が嚥下する羊水と、新生児が摂取する母乳には、「分子集合体ミセル(ミセル体)」が存在するという共通点があること、さらに、< 4 > 肺サーファクタントは胎児肺の成熟に働くと考えられてきたが、妊娠末期の胎児は、肺成熟に必要な量を上回る量の肺サーファクタントを産生して羊水中に放出すること、という事実から「保護フィルムとしての役割を終えた胎脂は、肺サーファクタントのミセル体に取り込まれ、腸管に移行し、腸管上皮の成熟を促進させる」とのことに着目し、肺サーファクタントが有する新しい機能の可能性について検討してきた。

10

【0008】

本発明は、以上のとおりの背景から、発明者によって得られた肺サーファクタントが有する新しい機能としての腸管機能(腸管成熟)の亢進という知見に基づいて、これを実現することのできる、新しい技術手段を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、上記の課題を解決する手段として、以下の腸管機能亢進剤および壊死性腸炎の治療または予防方法を提供する。

< 1 > 腸管成熟を亢進する機能を有する肺サーファクタントが胎脂を包含することで形成される分子集合体ミセルを含有する腸管機能亢進剤。

20

< 2 > 胎脂は、自家由来である前記第1の腸管機能亢進剤。

< 3 > 腸管成熟を亢進する機能を有する肺サーファクタントがパルミチン酸および/またはステアリン酸を包含することで形成される分子集合体ミセルを含有する腸管機能亢進剤

。
< 4 > 腸管の未成熟に起因する壊死性腸炎の治療または予防方法であって、前記第1から3いずれかの腸管機能亢進剤を非ヒト哺乳動物の未熟児に投与する壊死性腸炎の治療または予防方法。

【発明の効果】

【0012】

第1から第3の発明によれば、腸管機能(腸管成熟)を亢進させ、壊死性腸炎、特に、未熟児における腸管の未熟性に起因する壊死性腸炎を効率良く防止して治療効果を発揮することができる。

30

【0013】

第4の発明によれば、未熟児の死因の一つである、腸管の未熟性に起因する壊死性腸炎を効率良く防止し、未熟児の完全生存(intact survival)に貢献することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について詳しく説明する。

40

【0015】

本発明は、本発明者が、羊水中には肺サーファクタント由来のミセル体が存在し、これが胎児腸管に移行して腸管上皮の成熟を促進させることを考え、これを検討して鋭意研究の結果、肺サーファクタントが腸管(消化管)の機能(腸管成熟)を亢進させ、壊死性腸炎、特に、未熟児における腸管の未熟性に起因する壊死性腸炎を防止することを見出し、これに基づいてなされたものである。

【0016】

つまり、本発明の腸管機能亢進剤は、腸管成熟を亢進する機能を有し、これにより、腸管機能を亢進させることができる肺サーファクタントを有効成分として含有してなるものである。なお、本発明の腸管機能亢進剤は、界面活性としての機能も有することから、ミ

50

セル体を形成する。

【0017】

本発明における肺サーファクタントは、腸管成熟（腸管機能）を亢進する機能を発揮するものであれば、特に制限されるものではないが、たとえば、特許第3376582号に記載の合成ペプチドからなる肺サーファクタント、特公昭61-9925号公報記載のリン脂質、中性脂質、総コレステロールおよび炭水化物等からなる物質、特公昭61-9924号公報に記載のコリンホスホグリセリドや酸性リン脂質、脂肪酸類および動物肺由来のリポ蛋白質を含有する物質等、各種の肺サーファクタントが使用でき、また、その由来も、たとえば、ウシ等の動物由来や化学的もしくは遺伝子工学的製造方法由来等のように特に制限されるものではない。

10

【0018】

そして、本発明の腸管機能亢進剤には、さらに効率よく腸管機能を亢進させ、また、投与（もしくは摂取）しやすくするため、必要に応じて、薬理的成分をさらに含有させてもよい。

【0019】

この薬理的成分とは、一般に薬剤製造に利用される各種の担体であり、担体は薬剤の種類や注射や経口等の投与形態等に応じて、固体担体または液体担体適宜から、適宜に選択できるものを意味する。たとえば、懸濁剤やシロップ剤等のような経口液体状の薬剤は、水、生理食塩水、シュクロース等の糖類、ポリエチレングリコール等のグリコール類、ごま油や大豆油等の油類、その他、防腐剤、ペパーミント等の各種フレーバー類、ゼラチン、デンプン等を使用して製造することができる。また、散剤や丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、マグネシウムステアレート等の潤沢剤、また各種結合剤や表面活性剤、可塑剤、安定化剤等を用いて製剤化することができる。

20

【0020】

また、本発明の腸管機能亢進剤は、胎脂をさらに含有させて、胎脂を包含する分子集合体ミセル（ミセル体）として形成させることで、さらに腸管に移行しやすくなり、また腸管に吸収されやすくなるため、さらに効率良く腸管機能を亢進させて、壊死性腸炎を防止することができる。このとき、この胎脂は、未熟児自身、つまり、自家由来の胎脂であることで、免疫学的にも好ましい。

30

【0021】

ここで、胎脂とは、ラノリン脂肪酸コレステリル（LFC）を主成分とした皮脂の一種であり、生体（胎児）の皮膚に付着している保護フィルムとして働く物質であり、保護フィルムとしての役割を終えた後、剥がれ落ちる。

【0022】

もしくは、本発明の腸管機能亢進剤は、胎脂の代わりに、パルミチン酸およびステアリン酸の少なくともいずれかをさらに含有させ、これらいずれかを包含する分子集合体ミセルとして形成されていてもよい。このパルミチン酸やステアリン酸は、胎脂に多く含まれる成分であることから、上記の胎脂をさらに含有させる場合と同様に、さらに腸管に移行しやすくなり、また腸管に吸収されやすくなるため、さらに効率良く腸管機能を亢進させて、壊死性腸炎を防止することができる。

40

【0023】

そして、本発明は、上記のとおりの特徴を有する腸管機能亢進剤を哺乳動物の胎児（特に未熟児）に投与することで、腸管成熟を亢進させ、腸管の未熟性を起因とする壊死性腸炎を防止することができる。

【0024】

本発明の腸管機能亢進剤の使用対象となる哺乳動物は、たとえば、ヒトをはじめとする、ウサギ、サル、ネズミ（マウス）、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ等の哺乳類等が挙げられる。このとき、ウサギやサル、ネズミ（マウス）等の非ヒトの哺乳動物を対象とすることで、上記のとおり、腸管の未熟性を起因とする壊死性腸炎の防止することはもちろん、本

50

発明の腸管機能亢進剤の詳細な作用機序等を研究することもできる（壊死性腸炎のモデル動物の一種として）。その結果、さらに効果的な壊死性腸炎の防止（治療）や発症機序等の研究開発に活用することができる。

【0025】

そして、投与量および投与方法としては、その投与対象の個体、年齢、投与経路、投与回数等により異なり、適宜に変更することができ、特に限定されるものではない。また、その際には、各種の上記薬理学的成分を配合することもできる。たとえば、未熟児の場合は、通常、100～300 μg/mLの濃度で生理食塩水に溶解して分子集合体ミセルを形成させ、これを未熟児の腸管（消化管）内に直接投与したり、100～300 μg/mLの本発明の腸管機能亢進剤と未熟児自身の胎脂とを混合して24時間反応させ、これを

10

【0026】

以上のような特徴を有する本発明の腸管機能亢進剤、およびこの腸管機能亢進剤を用いた壊死性腸炎の防止方法によって、腸管機能（腸管成熟）を効率良く亢進させることができる。その結果、壊死性腸炎、特に未熟児の腸管の未熟性に起因する壊死性腸炎を防止（治療）することができる。

【0027】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものでない。

20

【実施例】

【0028】

実施例1：羊水中における腸管機能亢進剤のミセル体の検証

（1）ヒトの妊娠末期羊水中における肺サーファクタントのミセル体を、ネガティブ染色法を行い、電子顕微鏡を用いて観察した（図1）。

【0029】

従来、羊水中の肺サーファクタントは、その貯蔵型であるLamellar bodyとしてしか捉えることができなかったが、微小なvesicleの観察に優れたネガティブ染色法を用いたことで、図1に示したとおり、肺サーファクタントがミセル体を形成することを確認できた。なお、このミセル体の直径は、10～70 nmであった。

30

【0030】

すなわち、このような肺サーファクタントを有効成分として含有する、本発明の腸管機能亢進剤も同様に、羊水中でミセル体を形成する。

（2）そこで、本実施例では、本発明の腸管機能亢進剤の有効成分である肺サーファクタントとして、三菱ウエルファーマ社製の肺サーファクタント製剤（Surfacten（登録商標））を用い、これをヒト胎脂を付着させたチューブ内に加え、オーバーナイトでインキュベートして、ネガティブ染色法で観察した。その結果、胎脂を包含したミセル体を形成することを確認した（図2）。なお、このミセル体の直径は、10～70 nmであった。

【0031】

40

すなわち、このような肺サーファクタントを有効成分として含有する、本発明の腸管機能亢進剤も同様に、胎脂を含有させることで、羊水中で胎脂を包含したミセル体を形成する。

（3）さらに、肺サーファクタント（Surfacten（登録商標）を使用）の濃度とミセル体形成との関係を検討したところ、図3に示したように、水溶液中で80 μg/mLを超える濃度で、ミセル体が形成することが確認された。

【0032】

このことから、このような肺サーファクタントを有効成分として含有する、本発明の腸管機能亢進剤も同様に、80 μg/mLを超える濃度で、ミセル体が形成すると考えられる。

50

実施例 2 : ウサギ胎仔の小腸絨毛の成熟におよぼす腸管機能亢進剤の影響

腸管機能亢進剤を、ヒト胎脂を付着させたチューブ内に加え、オーバーナイトでインキュベートして胎脂を包含したミセル体を形成させた。これを、220nmの滅菌フィルターで濾過して、妊娠23日目のウサギ(サーファクタント群: n = 5)の羊水腔内に持続注入して投与した。7日後に、胎仔小腸を採取し、小腸絨毛における形態的、機能的変化を検討した。生理食塩水を持続注入した群(対照群: n = 5)をコントロールとした。

【0033】

結果は、図4、5および6に示したとおり、腸管機能亢進剤を投与したことで、小腸絨毛は成熟し、長鎖脂肪酸吸収能も約2倍に亢進した。すなわち、腸管絨毛の形態と機能が顕著に向上したことが確認された。

10

【0034】

また、図示には示していないが、本発明の腸管機能亢進剤は、胎脂を含有させない場合でも、腸管絨毛の形態と機能が顕著に向上した。

【0035】

以上の結果から、肺サーファクタントを有効成分として含有する、本発明の腸管機能亢進剤を投与することで、腸管機能(腸管成熟)を亢進させ、壊死性腸炎を効率よく防止して、その治療効果を実現することができる。

【図面の簡単な説明】**【0036】**

【図1】ヒトの妊娠末期羊水中における、肺サーファクタントのミセル体を観察した図である。

20

【図2】腸管機能亢進剤の有効成分である肺サーファクタント(Surfacten(登録商標)を使用)と胎脂とのミセル体を観察した図である。

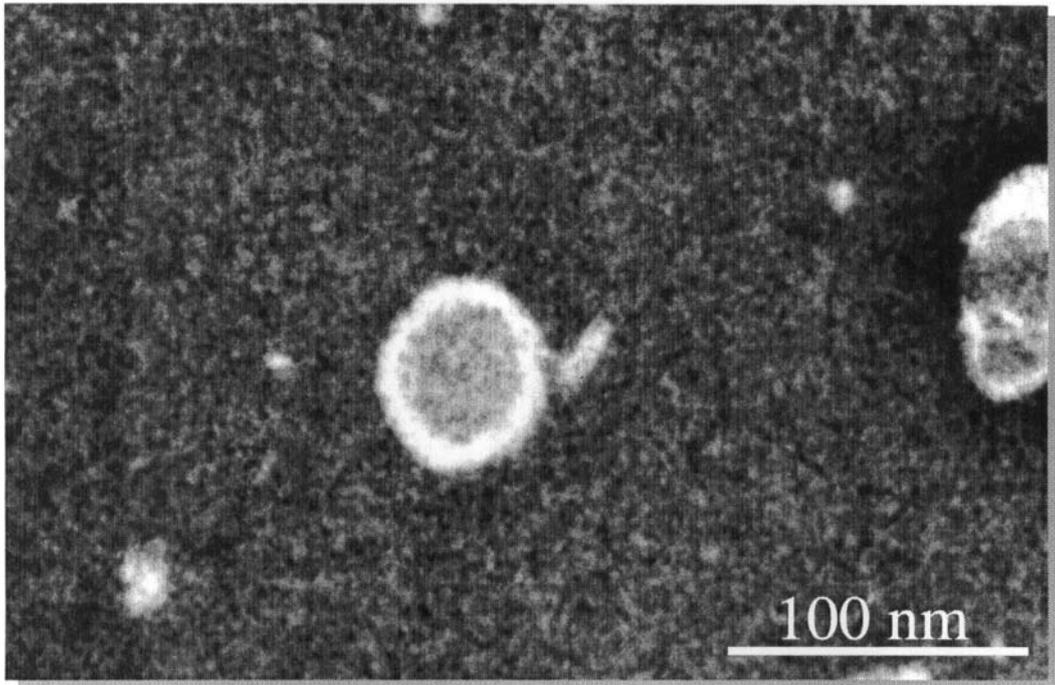
【図3】腸管機能亢進剤の有効成分である肺サーファクタント(Surfacten(登録商標))の濃度とミセル形成との関係を示した図である。

【図4】本発明の腸管機能亢進剤による、小腸絨毛の形態変化を示した図である。

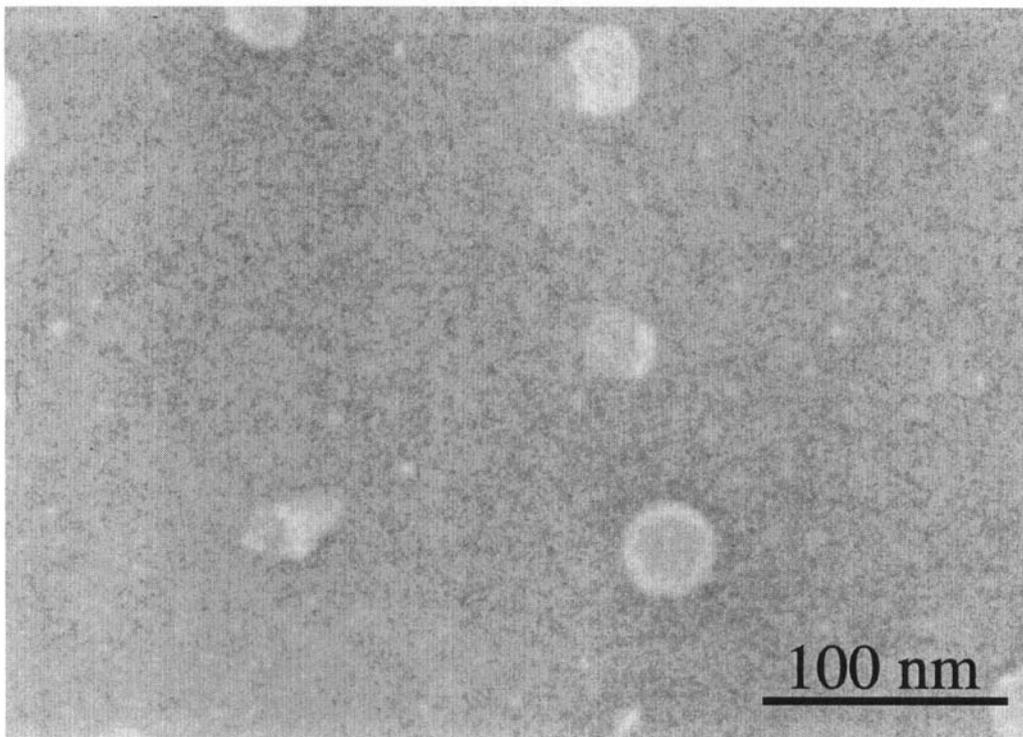
【図5】本発明の腸管機能亢進剤による、小腸絨毛長の変化をグラフで示した図である。

【図6】本発明の腸管機能亢進剤による、小腸絨毛の長鎖脂肪酸吸収能の変化をグラフで示した図である。

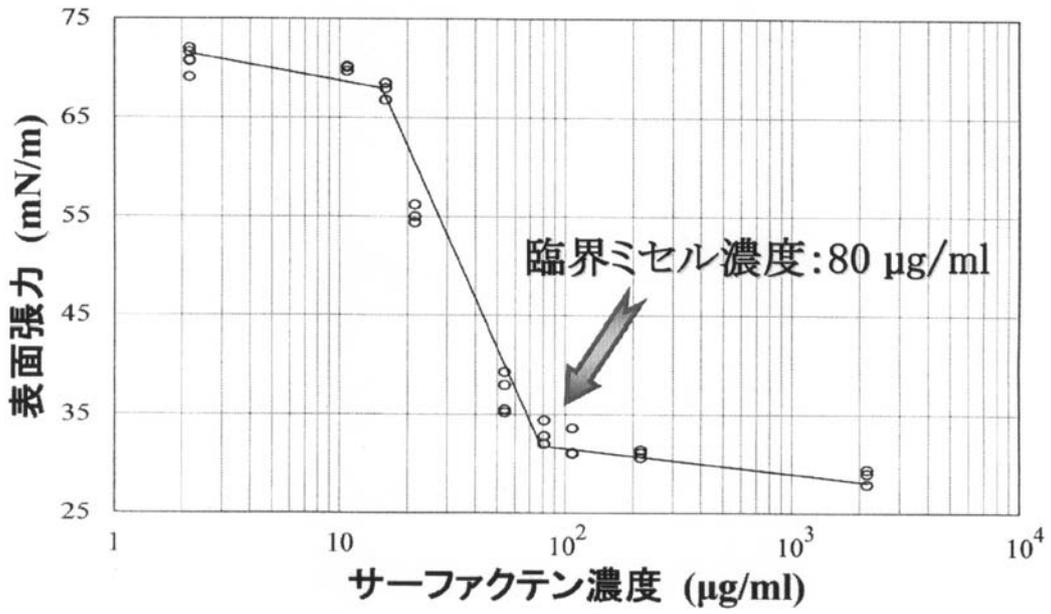
【 1】



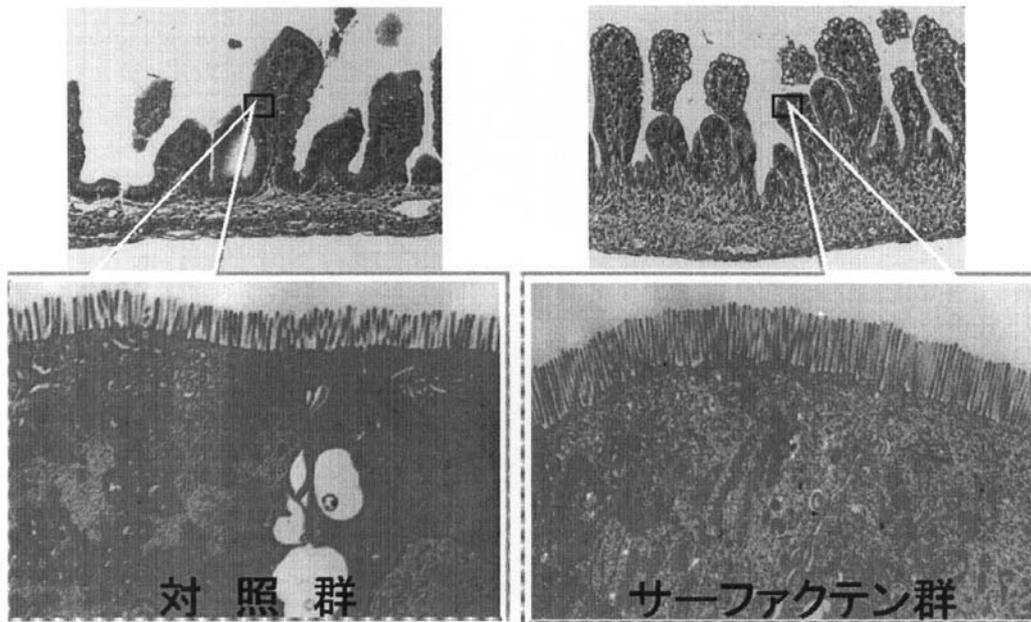
【 2】



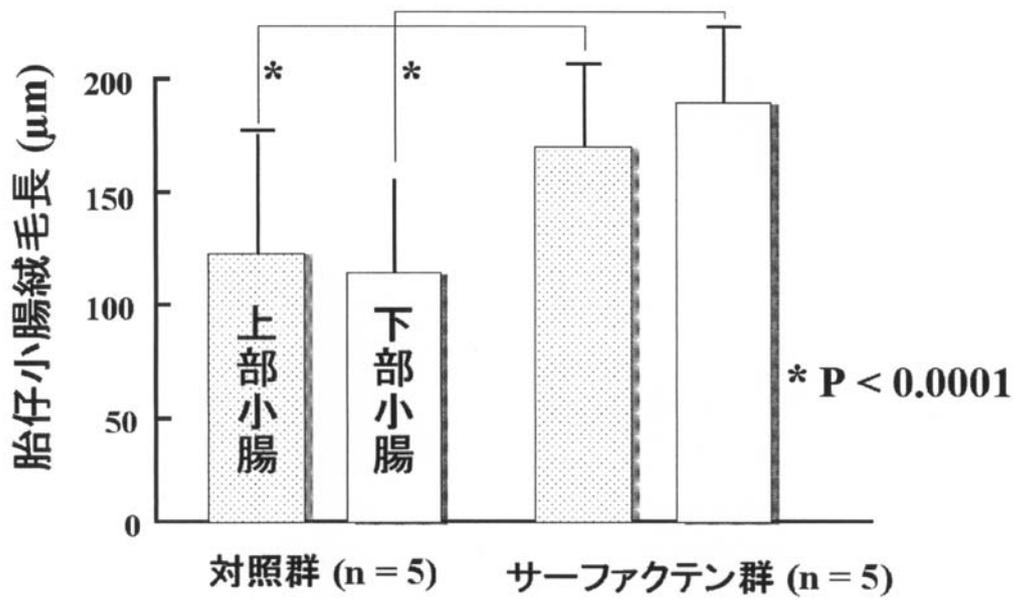
【 図 3 】



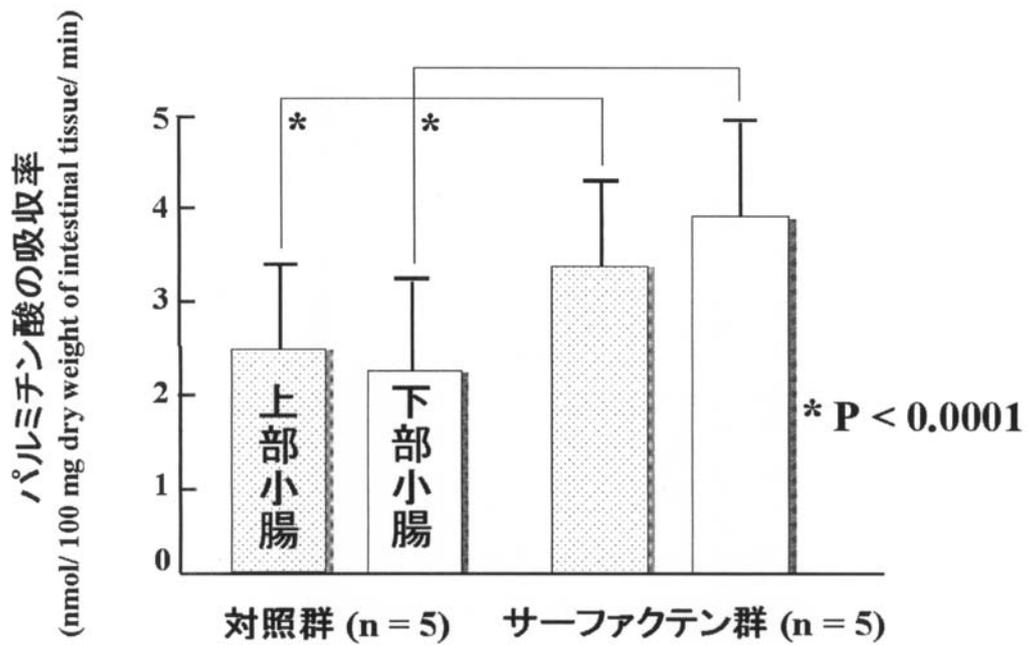
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 国際公開第95/015980(WO, A1)
特表2003-514864(JP, A)
星合 哲郎, 前期破水でのステロイド投与, 周産期医学, 2005年 3月10日, Vol.35, No.3, Pages 391-392

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)