202506154

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202506154 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：113115778 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K36/15 (2006.01)* *A61P25/24 (2006.01)*
A61P17/14 (2006.01) *A23L33/105 (2016.01)*

(30)優先權：2023/04/28 日本 2023-075024

(71)申請人：日商ＭＥＤ Ｒ&Ｄ股份有限公司 (日本) MED R&D CO. LTD (JP)
日本
日商荒川化學工業股份有限公司 (日本) ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (JP)
日本

(72)發明人：礒田博子 ISODA, HIROKO (JP) ；小川岩橋寿子 OGAWA IWAHASHI, HISAKO (JP) ；藤岡大輔 FUJIOKA, DAISUKE (JP) ；高橋浩司 TAKAHASHI, KOJI (JP)

(74)代理人：張耀暉；李元戎；呂昆餘

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：8 共 38 頁

(54)名稱

活力提升劑、活力提升用組成物、以及活力提升用食品組成物

(57)摘要

本發明係一種活力提升劑，以松葉提取物作為有效成分；一種活力提升用組成物，包含前述活力提升劑及藥學上可容許之載體；以及一種活力提升用食品組成物，包含前述活力提升劑。

202506154

【發明摘要】

【中文發明名稱】活力提升劑、活力提升用組成物、以及活力提升用食品組成物

【中文】

本發明係一種活力提升劑，以松葉提取物作為有效成分；一種活力提升用組成物，包含前述活力提升劑及藥學上可容許之載體；以及一種活力提升用食品組成物，包含前述活力提升劑。

【指定代表圖】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】活力提升劑、活力提升用組成物、以及活力提升用食品組成物

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種活力提升劑、一種活力提升用組成物、以及一種活力提升用食品組成物。本申請案基於2023年4月28日在日本提出申請之日本特願2023-075024號主張優先權，且引用該申請案的內容至本文中。

【先前技術】

【0002】伴隨著年齡增加，各種活力便會降低。例如，伴隨著年齡增加，會產生頭部之脫毛、神經功能調節功能之降低、認知功能之降低。另外，據稱伴隨著年齡增加，亦會產生抑鬱症狀。

【0003】頭部之脫毛係由於年齡增加等各種原因而產生之症狀。脫毛本身並非危險的症狀，但若考慮頭部之脫毛對外觀之重要性，則可能會對個人生活品質造成嚴重影響。因此，業界正在研究針對脫毛之各種治療方法。

【0004】作為目前可利用之脫毛症之治療方法，主要已知有使用合成化學成分之方法。例如，美國食品藥品監督管理局(FDA；Food and Drug Administration)批准了「米諾地爾(Minoxidil)」及「非那雄胺(Finasteride)」作為脫毛症之治療劑(例如，參照專利文獻1、專利文獻2)。

【0005】另外，當代被稱為壓力社會，日常為充滿壓力的生活所迫，就結果而言，導致抑鬱症等精神病之患者數增加，該現象已成為嚴重的社會問題。這些精神病不僅會導致醫療費用增加，而且經濟損失、自殺引起之社會損失等對社會所造成之影響無法估計。

【0006】 目前，已開發出安非他酮(Bupropion)、米那普侖(Milnacipran)、伊米帕明(Imipramine)等各種抗抑鬱劑，來作為針對抑鬱症等精神病患者之配方(例如，參照專利文獻3)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

[專利文獻1]美國專利第4139619號說明書。

[專利文獻2]美國專利申請公開第2002/0042425號說明書。

[專利文獻3]美國專利申請公開第2004/121010號說明書。

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0008】 然而，投予米諾地爾等已有之脫毛症之治療劑有時會產生多種嚴重的副作用(陽痿、眩暈、非意圖之頭髮之生長、虛弱、頭痛、皮疹等)。因此，謀求可期待副作用少且安全之源自天然物之生毛劑。

【0009】 另外，已有之抗抑鬱劑大多數係人工合成之低分子化合物，有噁心、食欲不振、睏倦、低血壓等副作用之問題。另外，有如下問題：於過量攝取之情形時，引起重度之毒性之情況並不少見。因此，謀求可期待副作用少且安全之源自天然物之抗抑鬱劑。

【0010】 如此，謀求安全地改善以脫毛、抑鬱等為代表之伴隨著年齡增加等而產生之活力降低之技術。因此，本發明的目的在於提供一種源自天然物之活力提升劑。

[用以解決課題之手段]

【0011】本發明包含以下之態樣。

[1] 一種活力提升劑，以松葉提取物作為有效成分。

[2] 如[1]所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物係以水或水與醇之混合液作為提取溶媒所得之提取物。

[3] 如[1]或[2]所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物含有500質量ppm至9,500質量ppm之D-松醇及30質量ppm至8,500質量ppm之莽草酸。

[4] 如[1]至[3]中任一項所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物實質上不含有樹脂酸。

[5] 一種活力提升用組成物，包含如[1]至[4]中任一項所記載之活力提升劑及藥學上可容許之載體。

[6] 一種活力提升用食品組成物，包含如[1]至[4]中任一項所記載之活力提升劑。

【0012】本發明亦可包含以下之態樣。

[P1] 一種生毛劑，以松葉提取物作為有效成分。

[P2] 如[P1]所記載之生毛劑，其中前述松葉提取物係以醇或水與醇之混合液作為提取溶媒所得之提取物。

[P3] 一種生毛用組成物，包含如[P1]或[P2]所記載之生毛劑及藥學上可容許之載體。

[P4] 一種抗抑鬱劑，以松葉提取物作為有效成分。

[P5] 如[P4]所記載之抗抑鬱劑，其中前述松葉提取物係以醇或水與醇之混合液作為提取溶媒所得之提取物。

[P6] 一種抑鬱症治療用組成物，包含如[P4]或[P5]所記載之抗抑鬱劑及藥學上可容許之載體。

[發明功效]

【0013】 根據本發明，能夠提供一種源自天然物之活力提升劑。

【圖式簡單說明】

【0014】

[圖1]係表示實驗例4中的細胞存活率的測定結果之圖表。

[圖2]係表示實驗例6中的CTNNB1(Catenin beta-1；β-連環蛋白)基因的定量即時PCR(Polymerase Chain Reaction；聚合酶鏈反應)的結果之圖表。

[圖3]係表示實驗例6中的ALPL(Alkaline phosphatase；鹼性磷酸酶)基因的定量即時PCR的結果之圖表。

[圖4]係表示實驗例6中的FGF1(Fibroblast growth factor 1；纖維母細胞生長因子1)基因的定量即時PCR的結果之圖表。

[圖5]係表示於實驗例8中評價細胞增殖所得之結果之圖表。

[圖6]係表示實驗例9中的懸尾試驗(tail suspension test)的結果之圖表。

[圖7]係表示實驗例10的結果之圖表。

[圖8]係表示於實驗例11中對高用量松葉提取物投予組中表現變動之基因組進行基因本體(GO；Gene Ontology)解析所得之結果之圖。

【實施方式】

【0015】 [活力提升劑]

於一實施形態中，本發明提供一種活力提升劑，以松葉提取物作為有效成分。如後文實施例中所述，藉由投予本實施形態之活力提升劑，能夠改善或治

療人或非人動物伴隨著年齡增加而產生之活力降低。作為伴隨著年齡增加而產生之活力降低，可例舉：脫毛、抑鬱等。

【0016】作為非人動物，可例舉：寵物、家畜等。作為寵物，可例舉：狗、貓、兔、倉鼠等。作為家畜，可例舉：馬、牛等。

【0017】[活力提升劑(生毛劑)]

本發明之活力提升劑對於人或非人動物具有生毛功效。關於非人動物，與上述之非人動物相同。因此，於一實施形態中，本發明能夠提供一種生毛劑，以松葉提取物作為有效成分。如後文實施例中所述，發明人等人明確了松葉提取物具有生毛促進功效。本實施形態之生毛劑可改稱為脫毛症之治療劑、育毛劑等。

【0018】於本實施形態之生毛劑中，所謂「作為有效成分」，意指包含足以發揮作為生毛劑之功效之充分的量之松葉提取物。或者，意指包含松葉提取物作為主要的活性成分。作為生毛劑之功效例如可例舉促進生毛。或者，可例舉：與不存在生毛劑之情況相比，存在生毛劑之情況下，能夠使毛乳頭細胞中的生毛相關基因的表現量上升。作為生毛相關基因，例如可例舉：CTNNB1基因(β-連環蛋白)、ALPL基因(鹼性磷酸酶)、FGF1基因(Fibroblast growth factor 1；纖維母細胞生長因子1)等。如後文實施例中所述，本實施形態之生毛劑能夠使毛乳頭細胞中的生毛相關基因的表現量顯著地上升。因此，本實施形態之生毛劑亦可稱為CTNNB1基因、ALPL基因、或FGF1基因之表現促進劑。

【0019】用作松葉提取物的材料之松葉為屬於松科松屬之植物(松)的葉即可。松的種類並無特別限定，例如可例舉：赤松(Pinus densiflora)、高山松(P.densata)、天龍二葉松(P.fragilissima)、波斯尼亞松(P.heldreichii)、巴山松

(P.henryi)、黃山松(P.hwangshanensis)、卡西松(P.kesiya)、琉球松(P.luchuensis Mayr)、馬尾松(P.massoniana)、矮赤松(P.mugo)、歐洲黑松(P.nigra)、多脂松(P.resinosa)、歐洲赤松(P.sylvestris)、油松(P.tabuliformis)、臺灣二葉松(P.taiwanensis)、黑松(P.thunbergii)、熱帶松(P.tropicalis)、雲南松(P.yunnanensis)、笠松(P.pinea)、土耳其松(P.brutia)、加那利松(P.canariensis)、阿勒頗松(P.halepensis)、南亞松(P.latteri)、蘇門答臘松(P.merkusii)、海岸松(P.pinaster Ait.)、西藏長葉松(P.roxburghii)、滑葉松(P.leiophylla)、悲松(P.lumholtzii)、加勒比松(P.caribaea)、古巴松(P.cubensis)、萌芽松(P.echinata)、濕地松(P.elliottii)、光松(P.glabra)、西方松(P.occidentalis)、長葉松(P.palustris)、刺松(P.pungens)、剛松(P.rigida Mill.)、晚松(P.serotina)、火炬松(P.taeda)、北美短葉松(P.banksiana)、沙松(P.clausa)、扭葉松(P.contorta)、矮松(P.virginiana)、瘤果松(P.attenuata)、卵果松亞組(P.foisyi)、東馬德雷松(P.greggii)、長卵果松(P.herrerae)、加利斯松(P.jaliscana)、灰葉卵果松(P.lawsonii)、糙果松(P.muricata)、卵果松(P.oocarpa)、垂葉松(P.patula)、小葉卵果松(P.praetermissa)、普林松(P.pringlei)、新西蘭輻射松(P.radiata D.Don)、紙松(P.tecunumanii)、阿茲特克松(P.teocote)、阿普魯松(P.apulcensis)、亞利桑那黃松(P.arizonica)、庫泊松(P.cooperi)、大果松(P.coulteri)、德文松(P.devoniana)、杜蘭戈松(P.durangensis)、阿帕奇松(P.engelmannii)、哈特維希松(P.hartwegii)、加州黃松(P.jeffreyi)、西黃松亞組(P.johndayensis)、馬克西米松(P.maximinoi)、蒙特蘇馬松(P.montezumae)、西黃松(P.Ponderosa)、滑皮松(P.pseudostrobus)、沙濱松(P.sabiniana)、五針鬼松(P.torreyana)、奄美島松(P.amamiana)、華山松(P.armandii)、墨西哥白松(P.ayacahuite)、不丹松(P.bhutanica)、恰帕斯五針松(P.chiapensis)、大別山五針松(P.dabeshanensis)、越

南五針松(P.dalatensis)、海南五針松(P.fenzeliana)、軟葉五針松(P.flexilis)、撒古松(P.reflexa)、糖松(P.lambertiana)、臺灣五針松(P.morrisonicola)、西部白松(P.monticola)、日本五針松(P.parviflora)、馬其頓松(P.peuce)、偃松(P.pumila)、奇瓦瓦五針松(P.strobiformis)、北美喬松(P.strobus)、喬松(P.wallichiana)、毛枝五針松(P.wangii)、白皮五針松(P.albicaulis)、瑞士五針松(P.cembra)、紅松(P.koraiensis)、新疆五針松(P.sibirica)、連葉松(P.nelsonii)、杉葉松(P.krempfii)、白皮松(P.bungeana)、西藏白皮松(P.gerardiana)、五針白皮松(P.squamata)、馬西松(P.maximartinezii)、垂枝果松(P.pinceana)、瑞澤松(P.rzedowskii)、墨西哥果松(P.cembroides)、波托西果松(P.culminicola)、脫色松(P.discolor)、科羅拉多果松(P.edulis)、喬赫松(P.johannis)、單葉果松(P.monophylla)、奧利松(P.orizabensis)、帕里松(P.quadrifolia)、列莫塔松(P.remota)、刺果松(P.aristata)、狐尾松(P.balfouriana)、長壽松(Pinus longaeva)等。

【0020】 松葉能以原先之狀態供於提取操作，亦可於乾燥後供於提取操作。另外，還可於破碎或粉碎後供於提取操作。

【0021】 作為提取溶媒，例如可例舉：水、醇、或水與醇之混合物。作為醇，並無特別限定，例如可例舉：乙醇、甲醇、丙醇、丁醇、1,3-丁二醇等碳數1至4之低級醇。醇可單獨使用一種，亦可組合使用兩種以上。

【0022】 亦可於醇中混合水而製成提取溶媒。於本實施形態之生毛劑中，提取溶媒較佳為水或水與醇之混合液。水與醇之混合液中的醇的濃度可為10體積%至98體積%，例如可為20體積%至98體積%，例如亦可為40體積%至98體積%，例如又亦可為例如60體積%至98體積%，例如進而亦可為約70體積%。

【0023】作為提取溶媒，尤佳為水。如後文實施例中所述，於使用水作為提取溶媒之情形時，松葉提取物有細胞毒性低之傾向。

【0024】作為松葉之提取方法，可採用一般使用之方法。例如可例舉：於上述提取溶媒中浸漬松葉而進行提取之方法。於提取溶媒為水與醇之混合液之情形時，提取溫度例如可為1℃至50℃，亦可為10℃至30℃，又亦可為15℃至25℃之室溫。該情形時，提取時間可例舉數小時至數週，可為例如1天至10天，亦可為例如3天至10天，又亦可為例如5天至10天，進而亦可為例如約7天。另外，亦可於提取過程中攪拌提取溶媒。

【0025】於提取溶媒為水之情形時，提取溫度可為60℃以上，亦可為70℃以上，又亦可為80℃以上，進而亦可為90℃以上，進而又亦可為100℃。另外，亦可於提取時進行加壓。於進行加壓之情形時，提取溫度可超過100℃。例如，提取溫度可為100℃以上，亦可為105℃以上，又亦可為110℃以上。該情形時，提取時間可為24小時以下，亦可為12小時以下，又亦可為6小時以下，進而可為3小時以下，進而亦可為1小時以下，進而又亦可為約30分鐘。另外，亦可於提取過程中攪拌提取溶媒。於本說明書中，「約」意指包含±10%。因此，約7天可為6.3至7.7天。另外，約30分鐘可為27分鐘至33分鐘。

【0026】於提取溶媒為水之情形時，提取溫度較佳為60℃以上。另外，該情形時，提取時間較佳為24小時以下。

【0027】所獲得之松葉提取物視需要可藉由過濾或離心分離去除固形物後直接使用，亦可餾除溶媒而以軟萃取物之形式使用，還可藉由減壓乾燥、冷凍乾燥等進行乾燥而以萃取物乾燥物之形式使用。

【0028】 松葉提取物較佳為含有500質量ppm以上之D-松醇，更佳為含有700質量ppm以上之D-松醇，進而較佳為含有1,000質量ppm以上之D-松醇，尤佳為含有2,000質量ppm以上之D-松醇，且較佳為含有9,500質量ppm以下之D-松醇，更佳為含有5,000質量ppm以下之D-松醇。另外，松葉提取物較佳為含有30質量ppm以上之莽草酸，更佳為含有100質量ppm以上之莽草酸，進而較佳為含有1,000質量ppm以上之莽草酸，尤佳為含有2,000質量ppm以上之莽草酸，且較佳為含有8,500質量ppm以下之莽草酸。進而，松葉提取物較佳為含有500質量ppm至9,500質量ppm之D-松醇及30質量ppm至8,500質量ppm之莽草酸，更佳為含有2,000質量ppm至9,500質量ppm之D-松醇及2,000質量ppm至8,500質量ppm之莽草酸。於以上述含量包含這些成分之條件下提取之松葉提取物有生毛相關基因之表現增強功效高之傾向。此外，如後文實施例中所述，本實施形態之D-松醇及莽草酸的含量係將松葉提取物之不揮發分設為3質量%時之換算值。

【0029】 松葉提取物較佳為實質上不含有樹脂酸。樹脂酸係松香之主成分，意指以松香酸、去氫松香酸、長葉松酸(Palustric acid)、海松酸(Pimaric Acid)、瓔柏酸等各種異構物作為主成分之混合物。前述樹脂酸中亦包含氫化樹脂酸等樹脂酸衍生物。如後文實施例中所述，樹脂酸的含量高之松葉提取物有細胞毒性高之傾向。

【0030】 此處，所謂「實質上不含有樹脂酸」，意指容許細胞毒性不成問題之程度之樹脂酸包含於松葉提取物中。若樹脂酸之合計為約200質量ppm以下，則可稱為實質上不含有樹脂酸。

【0031】 本實施形態之活力提升劑較佳為製劑化成包含藥學上可容許之載體之活力提升用組成物。活力提升用組成物亦可為醫藥組成物。於著眼於活

力提升劑之生毛功效之情形時，本實施形態之活力提升用組成物可改稱為生毛用組成物、育毛用組成物。於一態樣中，生毛用組成物包含松葉提取物及藥學上可容許之載體。

【0032】 作為藥學上所容許之載體，並無特別限制，例如可例舉：賦形劑、結合劑、崩解劑、滑澤劑、乳化劑、增黏劑、潤濕劑、注射劑用溶劑等。另外，生毛用組成物亦可進而包含添加劑。

【0033】 作為添加劑，並無特別限制，例如可例舉：防腐劑、pH值調整劑、穩定劑、紫外線吸收劑、抗氧化劑、著色劑、香料等。

【0034】 作為藥學上所容許之載體及添加劑，例如可使用日本藥典第十八次修訂版等中所記載之一般原料。

【0035】 作為生毛用組成物的劑型，例如可例舉：錠劑、包衣錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、懸浮劑、乳劑等經口投予的劑型、或者注射劑、栓劑、皮膚外用劑等非經口投予的劑型等。

【0036】 作為皮膚外用劑，例如可例舉：乳霜、洗劑、化妝水、乳液、粉底、敷劑、泡沫劑、硬膏劑、軟膏劑、泥罨劑、氣溶膠劑等劑型。

【0037】 生毛用組成物可為脫毛症之治療藥，亦可為化妝料，還可為補充食品(supplement food)等食品。

【0038】 生毛用組成物中的生毛劑(松葉提取物)的含量以生毛劑之固形物成分(乾燥質量)換算，例如可例舉：0.01質量%至50質量%、0.01質量%至30質量%、0.01質量%至10質量%、0.01質量%至5質量%、0.01質量%至1質量%之範圍。

【0039】 生毛劑或生毛用組成物之投予方法並無特別限制，根據投予對象之症狀、體重、年齡、性別等適宜決定即可。例如，錠劑、包衣錠劑、丸劑、

散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、懸浮劑、乳劑等要經口投予。另外，注射劑要單獨或與葡萄糖、胺基酸等通常之補充液混合而靜脈內投予，進而視需要進行動脈內、肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投予。栓劑要直腸內投予。皮膚外用劑要塗抹、貼附或噴霧於患部。

【0040】生毛劑或生毛用組成物的投予量根據投予對象之症狀、體重、年齡、性別等而異，不能一律確定，於經口投予之情形時，例如每天投予0.01mg/kg體重至5,000mg/kg體重之有效成分(松葉提取物)即可。另外，於注射劑之情形時，例如每天投予0.01mg至500mg之有效成分即可。另外，於栓劑之情形時，例如每天投予0.01mg至1,000mg之有效成分即可。另外，於皮膚外用劑之情形時，例如每天投予0.01mg至500mg之有效成分即可。

【0041】[活力提升用食品組成物(生毛用食品組成物)]

於一實施形態中，本發明提供一種生毛用食品組成物，含有松葉提取物作為有效成分。本實施形態之食品組成物包含上述之生毛劑。藉由攝取本實施形態之食品組成物，能夠促進人或非人動物生毛。或者，藉由攝取本實施形態之食品組成物，能夠使人或非人動物中毛乳頭細胞中的生毛相關基因的表現量上升。關於非人動物，與上述之非人動物相同。本實施形態之食品組成物亦可改稱為生毛促進用食品組成物、育毛用食品組成物等。

【0042】本實施形態之食品組成物的較佳的攝取量與上述之生毛劑或生毛用組成物相同，例如可例舉：每天攝取0.01mg/kg體重至5,000mg/kg體重之有效成分(松葉提取物)之量。食品組成物亦可每天1次或分為2次至4次左右而攝取。

【0043】本實施形態之食品組成物例如可為補充食品之形態，亦可為飲料之形態，又亦可為固體狀、半固體狀或凝膠狀之食品之形態，進而亦可為任意之經調理過之食品之形態等。

【0044】作為補充食品的形狀，例如可例舉：散劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑等形狀。作為飲料，可例舉：咖啡、茶、紅茶、運動飲料、果實/蔬菜飲料、碳酸飲料等。

【0045】本實施形態之食品組成物亦可為功能性標示食品。所謂功能性標示食品，意指基於科學根據而於商品封裝體標示功能性且向消費者廳申報之食品。

【0046】[活力提升劑(抗抑鬱劑)]

本發明之活力提升劑對於人或非人動物具有抗抑鬱功效。關於非人動物，與上述之非人動物相同。因此，於一實施形態中，本發明能夠提供一種抗抑鬱劑，以松葉提取物作為有效成分。如後文實施例中所述，發明人等人明確了松葉提取物具有神經保護作用。本實施形態之抗抑鬱劑由於為源自天然物，故而可認為副作用少且安全。

【0047】於本實施形態之抗抑鬱劑中，所謂「作為有效成分」，意指包含足以發揮作為抗抑鬱劑之功效之充分的量之松葉提取物。或者，意指包含松葉提取物作為主要的活性成分。作為抗抑鬱劑之功效例如可例舉發揮神經保護作用。

【0048】神經保護作用可改稱為抗抑鬱作用、抗壓力作用等。亦即，本實施形態之抗抑鬱劑可改稱為抑鬱症之治療劑、神經保護劑、抗壓力劑等。

【0049】於本實施形態之抗抑鬱劑中，關於松葉提取物，與上述之松葉提取物相同。松葉提取物較佳為以乙醇或水與乙醇之混合液作為提取溶媒所得之提取物，更佳為以水作為提取溶媒所得之提取物。

【0050】本實施形態之活力提升劑較佳為製劑化成藥學上可容許之載體之活力提升用組成物。活力提升用組成物亦可為醫藥組成物。於著眼於活力提升劑之抗抑鬱功效之情形時，本實施形態之活力提升用組成物可改稱為抑鬱症治療用組成物。於一態樣中，抑鬱症治療用組成物包含松葉提取物及藥學上可容許之載體。

【0051】作為藥學上所容許之載體，可例舉與上文關於生毛用組成物所述之載體相同之載體。另外，抑鬱症治療用組成物亦可進而包含添加劑，與上文關於添加劑所述之添加劑相同。作為藥學上所容許之載體及添加劑，例如可使用日本藥典第十八次修訂版等中所記載之一般原料。

【0052】作為抑鬱症治療用組成物的劑型，例如可例舉：錠劑、包衣錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、懸浮劑、乳劑等經口投予的劑型、或者注射劑、栓劑、皮膚外用劑等非經口投予的劑型等。

【0053】作為皮膚外用劑，例如可例舉：乳霜、洗劑、化妝水、乳液、粉底、敷劑、泡沫劑、硬膏劑、軟膏劑、泥罨劑、氣溶膠劑等劑型。

【0054】抑鬱症治療用組成物可為抑鬱症之治療藥，亦可為化妝料，還可為補充食品等食品。

【0055】抑鬱症治療用組成物中的抗抑鬱劑(松葉提取物)的含量以抗抑鬱劑之固形物成分(乾燥質量)換算，例如可例舉：0.01質量%至50質量%、0.01質量

%至30質量%、0.01質量%至10質量%、0.01質量%至5質量%、0.01質量%至1質量%之範圍。

【0056】抗抑鬱劑或抑鬱症治療用組成物之投予方法並無特別限制，根據投予對象之症狀、體重、年齡、性別等適宜決定即可。例如，錠劑、包衣錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、懸浮劑、乳劑等要經口投予。另外，注射劑要單獨或與葡萄糖、胺基酸等通常之補充液混合而靜脈內投予，進而視需要進行動脈內、肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投予。栓劑要直腸內投予。皮膚外用劑要塗抹、貼附或噴霧於患部。

【0057】抗抑鬱劑或抑鬱症治療用組成物的投予量根據投予對象之症狀、體重、年齡、性別等而異，不能一律確定，於經口投予之情形時，例如每天投予0.01mg/kg體重至5,000mg/kg體重之有效成分(松葉提取物)即可。另外，於注射劑之情形時，例如每天投予0.01mg至500mg之有效成分即可。另外，於栓劑之情形時，例如每天投予0.01mg至1,000mg之有效成分即可。另外，於皮膚外用劑之情形時，例如每天投予0.01mg至500mg之有效成分即可。

【0058】[活力提升用食品組成物(抑鬱症改善用食品組成物)]

於一實施形態中，本發明提供一種抑鬱症改善用食品組成物，含有松葉提取物作為有效成分。本實施形態之食品組成物包含上述之抗抑鬱劑。藉由攝取本實施形態之食品組成物，能夠對於人或非人動物發揮神經保護作用。神經保護作用可改稱為抗抑鬱作用、抗壓力作用等。亦即，本實施形態之食品組成物可改稱為抑鬱症改善用食品組成物、神經保護用食品組成物、抗壓力用食品組成物等。

【0059】本實施形態之食品組成物的較佳的攝取量與上述之生毛劑或生毛用組成物相同，例如可例舉：每天攝取0.01mg/kg體重至5,000mg/kg體重之有效成分(松葉提取物)之量。食品組成物亦可每天1次或分為2次至4次左右而攝取。

【0060】本實施形態之食品組成物例如可為補充食品之形態，可為飲料之形態，可為固體狀、半固體狀或凝膠狀之食品之形態，亦可為任意之經調理過之食品之形態等。

【0061】作為補充食品的形狀，例如可例舉：散劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑等形狀。作為飲料，可例舉：咖啡、茶、紅茶、運動飲料、果實/蔬菜飲料、碳酸飲料等。

【0062】本實施形態之食品組成物亦可為功能性標示食品。所謂功能性標示食品，意指基於科學根據而於商品封裝體標示功能性且向消費者廳申報之食品。

【0063】[其他實施形態]

於一實施形態中，本發明提供一種伴隨著年齡增加而產生之活力降低之治療方法，包括：將松葉提取物的有效量投予至需要治療之患者。

【0064】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物，用於治療伴隨著年齡增加而產生之活力降低。

【0065】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物之用途，係用於製造伴隨著年齡增加而產生之活力降低之治療劑。

【0066】於一實施形態中，本發明提供一種脫毛症之治療方法，包括：將松葉提取物的有效量投予至需要治療之患者。

【0067】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物，用於治療脫毛症。

【0068】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物之用途，係用於製造脫毛症之治療劑。

【0069】於一實施形態中，本發明提供一種抑鬱症之治療方法，包括：將松葉提取物的有效量投予至需要治療之患者。

【0070】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物，用於治療抑鬱症。

【0071】於一實施形態中，本發明提供一種松葉提取物之用途，係用於製造抑鬱症之治療劑。

【0072】於這些各實施形態中，關於松葉提取物、投予形態、投予量等，與上述之松葉提取物、投予形態、投予量等相同。松葉提取物較佳為製劑化成包含藥學上可容許之載體之醫藥組成物。關於藥學上可容許之載體，與上述之載體相同。

[實施例]

【0073】接下來，示出實施例更詳細地說明本發明，但本發明並不限定於以下之實施例。

【0074】[實驗例1]

[製造例1之松葉提取物之製備]

利用混合機(mixer)將源自赤松之苗木之松葉之乾燥物粉碎。繼而，將松葉粉碎物100mg及70體積%乙醇水溶液1mL混合，於暗處、室溫下提取1週，獲得製造例1之松葉提取物。提取過程中，每天藉由旋渦(vortex)攪拌樣品。繼而，以1,000×g進行15分鐘離心並回收上清液。繼而，使上清液通過孔尺寸0.22μm之過濾器而進行滅菌，於-20℃下保存。松葉提取物利用各實驗中所使用之細胞之培養基直接稀釋而使用。

【0075】 [實驗例2]

[製造例2至製造例7之松葉提取物之製備]

利用下述表1中所記載之提取方法分別提取下述表1所示之松葉。繼而，以1,000×g進行15分鐘離心並回收上清液。繼而，使上清液通過孔尺寸0.22μm之過濾器而進行滅菌，獲得製造例2至製造例7之松葉提取物。各松葉提取物於-20℃下保存。

【0076】 [表1]

製造例	松葉之來源	提取方法
2	源自赤松之苗木之松葉之乾燥物	於105℃之水中提取30分鐘
3	源自赤松之成木之松葉之乾燥物	於105℃之水中提取30分鐘
4	源自赤松之成木之松葉之乾燥物	於105℃之水中提取30分鐘
5	源自赤松之苗木之松葉之乾燥物	於60℃之水中提取24小時
6	源自赤松之成木之松葉之新芽	於20℃之50質量%乙醇水溶液中提取30分鐘
7	源自赤松之成木之松葉之乾燥物	於76℃之乙醇中回流1小時

【0077】 [實驗例3]

[製造例1至製造例7之松葉提取物之成分分析]

藉由氣相層析質譜分析(GC/MS；Gas Chromatography-Mass Spectrometry)及HPLC(High Performance Liquid Chromatography；高效液相層析術)，對製造例1至製造例7之松葉提取物中所含之D-松醇、莽草酸、以及樹脂酸成分進行分析。具體而言，松葉提取物中的D-松醇及莽草酸藉由HPLC來進行分析，松葉提取物中的樹脂酸藉由GC/MS來進行分析。於利用GC/MS之分析中，使試料與重氮甲烷反應而甲基酯化。另外，D-松醇、莽草酸、以及樹脂酸的含量係使用鄰苯二酚製成校準曲線，以鄰苯二酚之換算量算出。

【0078】 GC/MS之測定裝置、測定條件如下所示。

GC：Agilent 7890A(Agilent technologies公司製造)

MS：Agilent 5977A(Agilent technologies公司製造)

自動取樣器：MPS robotic pro(GERSTEL公司製造)

管柱：VF-5ms(0.25mm×0.25μm×30m)

載氣：He

【0079】HPLC之測定裝置、測定條件如下所示。

管柱：Inert Sustain Amide(3.0×250mmi.d.，3mm，GL Sciences公司製造)

管柱烘箱溫度：40℃

樣品稀釋溶劑：甲醇

注入量：1μL

樣品濃度：50質量%

流速：0.5mL/min

UV檢測器：210nm

流動相A：乙腈

流動相B：100mM甲酸銨水溶液

流動相組成條件 A：B＝80：20

測定時間：20min

【0080】於下述表2及表3中示出各松葉提取物中的D-松醇、莽草酸、以及樹脂酸的存在量。於下述表2及表3中，各成分的存在量的單位為質量ppm。此外，D-松醇及莽草酸的含量係將松葉提取物之不揮發分設為3質量%時之換算值。松葉提取物之不揮發分之測定方法如下所述。

【0081】 稱取松葉提取物B克(g)置於測定過質量之20mL螺旋管(A克(g))中，利用80℃之順風乾燥機乾燥4小時後，於乾燥器中將容器放置冷卻。測定放置冷卻後的螺旋管的質量(C克(g))，藉由下述式算出松葉提取物之不揮發分。

松葉提取物之不揮發分(質量%)＝(C－A)/B×100

【0082】 例如，藉由上述測定方法算出松葉提取物之不揮發分為1.5質量%，於該松葉提取物中包含D-松醇1,000ppm、莽草酸1,000ppm之情形時，作為將不揮發分設為3質量%時之換算值，算出D-松醇為2,000ppm，莽草酸為2,000ppm。

【0083】 [表2]

製造例	1	2	3	4	5	6
D-松醇	2503	3564	4444	2212	3259	9060
莽草酸	2342	6589	3400	2514	8060	2430

【0084】 [表3]

製造例	1	2	3	4	5	6	7
海松酸	35	0	0	0	0	109	475
瓔柏酸	200	0	0	0	0	81	4436
海松酸或瓔柏酸之異構物	9	0	0	0	0	198	680
長葉松酸	0	0	0	0	0	268	624
去氫松香酸	55	0	0	0	0	455	573
松香酸	6	0	0	0	0	83	115

【0085】 就結果而言，顯示製造例1至製造例7之松葉提取物於將不揮發分設為3質量%時含有500ppm至9,500ppm之D-松醇及30ppm至8,500ppm之莽草酸。另外顯示，製造例6、製造例7之松葉提取物包含較多樹脂酸。

【0086】 [實驗例4]

[製造例1之松葉提取物的細胞毒性之探討]

探討製造例1之松葉提取物的細胞毒性。使用屬於自正常人的頭皮毛囊的乳頭分離出之間葉系細胞的人原代毛乳頭細胞(HFDPC(Human Hair Follicle Dermal

Papilla Cells；人毛囊真皮乳頭細胞)，自PromoCell購入)作為細胞。將HFDPC以5×10^4個/孔接種至塗覆膠原之96孔板，於5%CO_2之加濕氛圍中以37°C進行培養。作為培養基，係使用添加有生長因子(胎牛血清、胰島素、運鐵蛋白、三碘甲狀腺素、牛下垂體提取物、環丙孕酮溶液)之毛乳頭細胞生長培養基。

【0087】 24小時後，將細胞之培養基更換為添加有0體積(對照)、1/6,000體積、1/5,000體積、1/4,000體積、1/3,000體積、1/2,000體積、1/1,000體積、1/500體積、1/250體積、1/100體積之松葉提取物之培養基，培養48小時。

【0088】 繼而，使用3-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四氮唑(MTT)，測定細胞存活率。具體而言，將MTT試劑(5mg/mL)添加至細胞中，培養8小時後，添加10%十二烷基硫酸鈉(SDS；sodium dodecyl sulfate)，培養一晚。然後，使用微盤讀取器，測定570nm之吸光度，以吸光度相對於未處理細胞之吸光度之比率(%)來定量細胞存活率。

【0089】 圖1係表示細胞存活率的測定結果之圖表。圖1中，「ns」表示無有意義差，「****」表示有$P<0.0001$之有意義差。就其結果而言可明確，即便將松葉提取物以1/6,000體積至1/250體積添加至培養基中亦不顯示細胞毒性。若將松葉提取物以1/100體積添加至培養基中，則細胞存活率降低至約30%。

【0090】 [實驗例5]

[製造例3、製造例4、製造例6、製造例7之松葉提取物的細胞毒性之探討]

藉由與實驗例4相同之方法，對製造例3、製造例4、製造例6、製造例7之松葉提取物的細胞毒性進行探討。製造例6之松葉提取物與製造例1之松葉提取物同樣地，細胞毒性略高。另外，製造例7之松葉提取物的細胞毒性高，而無法探討後述之對生毛相關基因所造成之影響。

【0091】於下述表4中示出探討結果。下述表4中，「細胞毒性」表示細胞毒性之評價結果。下述表4中，關於細胞毒性之評價基準如下所示。

【0092】[細胞毒性之評價基準]

-：未確認到細胞毒性。

±：1/100體積時使細胞存活率降低40%以上。

+：1/10,000體積時使細胞存活率降低10%以上。

++：1/10,000體積時使細胞存活率降低40%以上。

【0093】[表4]

製造例	細胞毒性
製造例1	±
製造例3	-
製造例4	-
製造例6	±
製造例7	++
D-松醇	-
莽草酸	-

【0094】[實驗例6]

[製造例1之松葉提取物對生毛相關基因所造成之影響之探討]

向HFDPC之培養基中添加製造例1之松葉提取物，藉由定量即時PCR測定生毛標記之表現。作為生毛標記，探討CTNNB1基因(β-連環蛋白)、ALPL基因(鹼性磷酸酶)、FGF1基因(Fibroblast growth factor 1)。已知β-連環蛋白誘導毛週期之生長期(anagen)，促進角質細胞(keratinocyte)之增殖。ALPL係毛乳頭細胞中的代表性的生毛標記。FGF1係形成毛囊形態之標記。

【0095】將HFDPC以5×10^4個/孔接種至6孔板，於37℃下培養24小時。繼而，去除培養基，更換為包含1/4,000體積、1/2,000體積之松葉提取物之培養基。

另外，為了比較，亦準備培養基中添加有作為已有之脫毛治療藥之米諾地爾(0.1μM)之細胞。

【0096】 繼而，於48小時後，利用冷PBS(Phosphate Buffer Saline；磷酸鹽緩衝液)清洗細胞，使用ISOGEN套組(Nippon Gene)提取總RNA(Ribonucleic Acid；核糖核酸)。繼而，使用NanoDrop 2000分光光度計(Thermo Fisher Scientific)定量總RNA，實施定量即時PCR分析。

【0097】 首先，使用SuperScript III反轉錄套組(Thermo Fisher Scientific)，根據95°C10分鐘、95°C15秒循環40次、60°C1分鐘之循環方案(cycling protocol)，由所提取之總RNA合成cDNA(complementary Deoxyribonucleic Acid；互補去氧核糖核酸)。

【0098】 繼而，使用7500快速即時PCR系統(軟體1.3.1，Thermo Fisher Scientific)、以及對CTNNB1、ALPL、FGF1具有特異性之TaqMan探針，實施即時PCR。使用GAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase；甘油醛-3-磷酸脫氫酶)作為內源性對照，應用$2^{-\Delta\Delta}$Ct法，與GAPDH進行比較而計算相對mRNA量。

【0099】 圖2係表示CTNNB1基因的定量即時PCR的結果之圖表。圖3係表示ALPL基因的定量即時PCR的結果之圖表。圖4係表示FGF1基因的定量即時PCR的結果之圖表。圖2至圖4中，圖表的值表示平均值±標準偏差(n＝3)。另外，「ns」表示無有意義差，「*」表示有P＜0.05之有意義差，「**」表示有P＜0.01之有意義差，「****」表示有P＜0.0001之有意義差。

【0100】 就其結果而言可明確，藉由包含1/4,000體積、1/2,000體積之松葉提取物之培養基，使得HFDPC中的CTNNB1基因及FGF1基因的表現量顯著地上

升。另外可明確，藉由包含1/2,000體積之松葉提取物之培養基，使得HFDPC中的ALPL基因的表現量顯著地上升。另外，FGF1基因的表現量上升之功效超過用作陽性對照之生毛醫藥品米諾地爾0.1μM處理之功效。該結果顯示松葉提取物具有生毛促進功效。

【0101】 [實驗例7]

[製造例3至製造例6之松葉提取物對生毛相關基因所造成之影響之探討]

藉由與實驗例6相同之方法，對製造例3至製造例6之松葉提取物對生毛相關基因所造成之影響進行探討。另外，對於D-松醇、莽草酸，亦進行相同之研究。製造例3至製造例6之松葉提取物以1/6,000體積或1/10,000體積添加至細胞之培養基中。此外，對於製造例1、製造例6之松葉提取物，以未確認到細胞毒性之濃度添加至細胞之培養基中。對於D-松醇，以1μM及10μM添加至細胞之培養基中。對於莽草酸，以1μM及10μM添加至細胞之培養基中。

【0102】 於下述表5中示出研究結果。下述表5中，「CTNNB1」、「ALPL」、「FGF1」表示各生毛相關基因之表現增強功效之評價結果。下述表5中，關於對生毛相關基因所造成之影響之評價基準如下所示。

【0103】 [關於對生毛相關基因所造成之影響之評價基準]

-：抑制了表現。

±：至少一部分濃度時於表現增強功效未確認到有意義差。

+：全部濃度時於表現增強功效確認到$p<0.05$以上之有意義差。

++：全部濃度時於表現增強功效確認到$p<0.01$以上之有意義差。

【0104】 [表5]

	ALPL	CTNNB1	FGF1
製造例1	±	+	++

製造例3	+	±	-
製造例4	++	++	+
製造例5	++	++	++
製造例6	++	++	++
D-松醇	-	++	++
莽草酸	±	+	++

【0105】 就其結果而言，D-松醇及莽草酸雖顯示CTNNB1及FGF1之表現增強功效，但未顯示ALPL之基因表現增強功效。相對於此，製造例3至製造例6之松葉提取物顯示ALPL之表現增強功效。另外，製造例4至製造例6之松葉提取物顯示CTNNB1、ALPL、FGF1中全部之表現增強功效。

【0106】 [實驗例8]

[製造例1之松葉提取物之神經保護作用之探討]

使用試管內(in vitro)之抑鬱症模型之評價系統，探討松葉提取物之神經保護作用(抗抑鬱作用、抗壓力作用)。更具體而言，將作為人神經胚細胞瘤細胞株之SH-SY5Y細胞於存在松葉提取物之條件下進行作為神經毒素之地塞米松處理，從而探討由地塞米松誘導之神經細胞死是否得到抑制。

【0107】 將SH-SY5Y細胞以2.0×10^4個/孔接種至96孔板，於37℃、存在5%CO_2之條件下培養24小時。作為培養基，係使用於將DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium；杜爾貝科改良伊格爾培養基)與Ham's F-12營養混合物以1：1(v：v)混合而成之物中，添加有15%胎牛血清(FBS)、1%青黴素/鏈黴素、1%非必需胺基酸之培養基。

【0108】 24小時後，將培養基更換為添加有0體積(對照)、1/35,000體積、1/30,000體積、1/25,000體積、1/20,000體積、1/15,000體積、1/10,000體積、1/5000體積之松葉提取物之培養基，培養1小時。另外，為了比較，亦準備培養基中添

加有已知具有神經保護作用之迷迭香酸(10μM)之細胞。1小時後，向各孔中添加0.5mM之地塞米松，進而培養48小時。

【0109】 繼而，將MTT試劑(5mg/mL)添加至細胞，培養24小時後，添加10%十二烷基硫酸鈉(SDS)，培養24小時。然後，使用微盤讀取器，測定570nm之吸光度，以吸光度相對於未處理細胞之吸光度之比率(%)來定量細胞增殖。

【0110】 圖5係表示評價細胞增殖所得之結果之圖表。圖5中，圖表的值表示平均值±標準偏差(n＝6)。另外，「Ctrl」表示未添加地塞米松及松葉提取物之對照的結果，「Dex」表示僅添加地塞米松之結果，「RA」表示添加迷迭香酸之結果，「Pine」表示添加松葉提取物之結果。另外，「*」表示與僅添加地塞米松之細胞相比，有P＜0.05之有意義差，「**」表示與僅添加地塞米松之細胞相比，有P＜0.01之有意義差。

【0111】 就其結果而言，於培養基中添加有松葉提取物之SH-SY5Y細胞中，確認到高於僅添加地塞米松之SH-SY5Y細胞之細胞增殖。該結果顯示松葉提取物具有針對地塞米松之顯著之神經保護作用。該結果顯示松葉提取物作為抗抑鬱劑、抗壓力劑有用。

【0112】 [實驗例9]

[松葉提取物對抑鬱行為所造成之影響之探討]

使用製造例2之松葉提取物作為松葉提取物，藉由使用小鼠之懸尾試驗，探討松葉提取物於體內(in vivo)對抑鬱行為所造成之影響。懸尾試驗(Tail suspension test；TST)係測定反向懸吊之小鼠掙扎之時間之試驗，用作抑鬱樣行為的指標。被懸吊之小鼠欲逃脫而不停轉動，但不動之時間(不動時間)逐漸地增

加。已知投予了抗抑鬱藥之小鼠於懸尾試驗中的不動時間減少。可解釋為，不動時間變長表示抑鬱樣行為增加，不動時間縮短表示抑鬱樣行為減少。

【0113】準備下述表6所示之各組之小鼠。下述表6中，「LPS」表示脂多糖。另外，陽性對照組中所投予之安非他酮係抗抑鬱劑。將各組之小鼠飼養7天並馴化後，每天經口投予松葉提取物，投予7天。然後，藉由將LPS(lipopolysccharide；脂多糖)單次投予至腹腔內，於腦內誘導神經炎症，使抑鬱症發病。於投予LPS之第二天實施懸尾試驗。於懸尾試驗中使用SMART3.0視訊圖像行為解析裝置(Panlab公司)。於懸尾試驗之第二天摘除腦，進而回收海馬體用於後述之實驗。

【0114】[表6]

	小鼠	經口投予	腹腔內投予	n
對照組	ICR(Institute of Cancer Research；美國癌症研究所)小鼠，雄性，8週齡	生理食鹽水	生理食鹽水	6
LPS投予組	ICR小鼠，雄性，8週齡	生理食鹽水	0.85mg/kg LPS/生理食鹽水	7
陽性對照組	ICR小鼠，雄性，8週齡	20mg/kg安非他酮/生理食鹽水	0.85mg/kg LPS/生理食鹽水	6
低用量松葉提取物投予組	ICR小鼠，雄性，8週齡	5mg/kg松葉提取物/生理食鹽水	0.85mg/kg LPS/生理食鹽水	6
高用量松葉提取物投予組	ICR小鼠，雄性，8週齡	50mg/kg松葉提取物/生理食鹽水	0.85mg/kg LPS/生理食鹽水	6

【0115】於下述表7中示出松葉提取物經口投予期間中的各組之小鼠的體重變化及總攝食量。就其結果而言，7天之松葉提取物之經口投予未對體重及總攝食量造成影響。根據該結果，可認為松葉提取物未顯示嚴重的毒性。

【0116】[表7]

	初始體重(g)	最終體重(g)	體重增加(g/7天)	總攝食量(g/7天)
對照組	34.0±0.3	36.5±0.9	2.5±0.4	24.1±1.2
LPS投予組	32.4±0.4	35.5±0.5	3.1±0.3	24.6±1.4

陽性對照組	32.7±0.8	35.6±0.7	2.9±0.4	25.0±1.2
低用量松葉提取物投予組	32.5±0.5	35.1±0.5	2.6±0.1	23.0±0.3
高用量松葉提取物投予組	32.4±1.0	35.3±0.8	2.9±0.4	23.3±0.9

【0117】 圖6係表示懸尾試驗的結果之圖表。圖6中，「Saline」表示生理食鹽水，「Bup」表示安非他酮，「LowPN」表示低用量松葉提取物投予組的結果，「HighPN」表示高用量松葉提取物投予組的結果。另外，「*」表示有$p<0.05$之有意義差。

【0118】 就其結果而言，可明確，高用量松葉提取物(50mg/kg)之經口投予時，顯著地抑制了因LPS誘導性神經炎症所致之不動時間延長。另一方面，低用量松葉提取物(5mg/kg)之經口投予未確認到顯著的功效。該結果顯示松葉提取物具有抑鬱行為抑制作用。

【0119】 [實驗例10]

[小鼠腦海馬體中的蛋白質表現解析]

將實驗例9中所回收之各組之小鼠的海馬體供至ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay；酶素免疫吸附法)，定量成熟BDNF(Brain-Derived Neurotrophic Factor；大腦衍生神經滋養因子)、多巴胺、去甲腎上腺素、血清素、乙醯膽鹼。

【0120】 圖7係表示定量結果之圖表。圖7中，「Saline」表示生理食鹽水，「Bup」表示安非他酮，「LowPN」表示低用量松葉提取物投予組的結果，「HighPN」表示高用量松葉提取物投予組的結果。另外，「*」表示有$p<0.05$之有意義差，「**」表示有$p<0.01$之有意義差。

【0121】 就其結果而言，可明確，松葉提取物之經口投予顯著地抑制了因LPS誘導性神經炎症所致之成熟BDNF之表現降低。另外可明確，於高用量松葉

提取物投予組中，顯著地抑制了因LPS誘導性神經炎症所致之多巴胺及去甲腎上腺素的表現量降低。另外可明確，於低用量松葉提取物投予組中，顯著地抑制了因LPS誘導性神經炎症所致之血清素的表現量降低。另一方面，表明松葉提取物之經口投予不會對乙醯膽鹼之表現造成影響。

【0122】 [實驗例11]

[小鼠腦海馬體中的綜合基因表現解析]

將實驗例9中所回收之各組之小鼠的海馬體供於DNA(Deoxyribonucleic Acid；去氧核糖核酸)微陣列解析，綜合性地解析高用量松葉提取物投予組及LPS投予組中的基因表現。

【0123】 關於高用量松葉提取物投予組及LPS投予組間之表現比(Fold Change)超過1.5之基因的數量，表現增加之基因的數量為330，表現減少之基因的數量為196。表現比藉由下述式算出。

表現比＝高用量松葉提取物投予組中的表現量/LPS投予組間的表現量

【0124】 圖8係表示對高用量松葉提取物投予組中表現變動之基因組進行基因本體(GO；Gene Ontology)解析所得之結果之圖。圖8中，「BP」表示生物過程，「CC」表示細胞之構成要素，「KEGG」表示將以代謝路徑為中心之酶反應、訊號傳遞等與基因、化合物建立關聯之資料庫亦即京都基因及基因組資料庫(KEGG；Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)。就其結果而言，顯示，參與代謝、神經之基因組之表現增加，參與炎症之基因組之表現減少。該結果顯示，藉由投予松葉提取物，有可能表現神經新生、神經炎症抑制、神經代謝提升之功能。

[產業可利用性]

【0125】根據本發明，能夠提供一種源自天然物之活力提升劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種活力提升劑，以松葉提取物作為有效成分。

【請求項2】 如請求項1所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物係以水或水與醇之混合液作為提取溶媒所得之提取物。

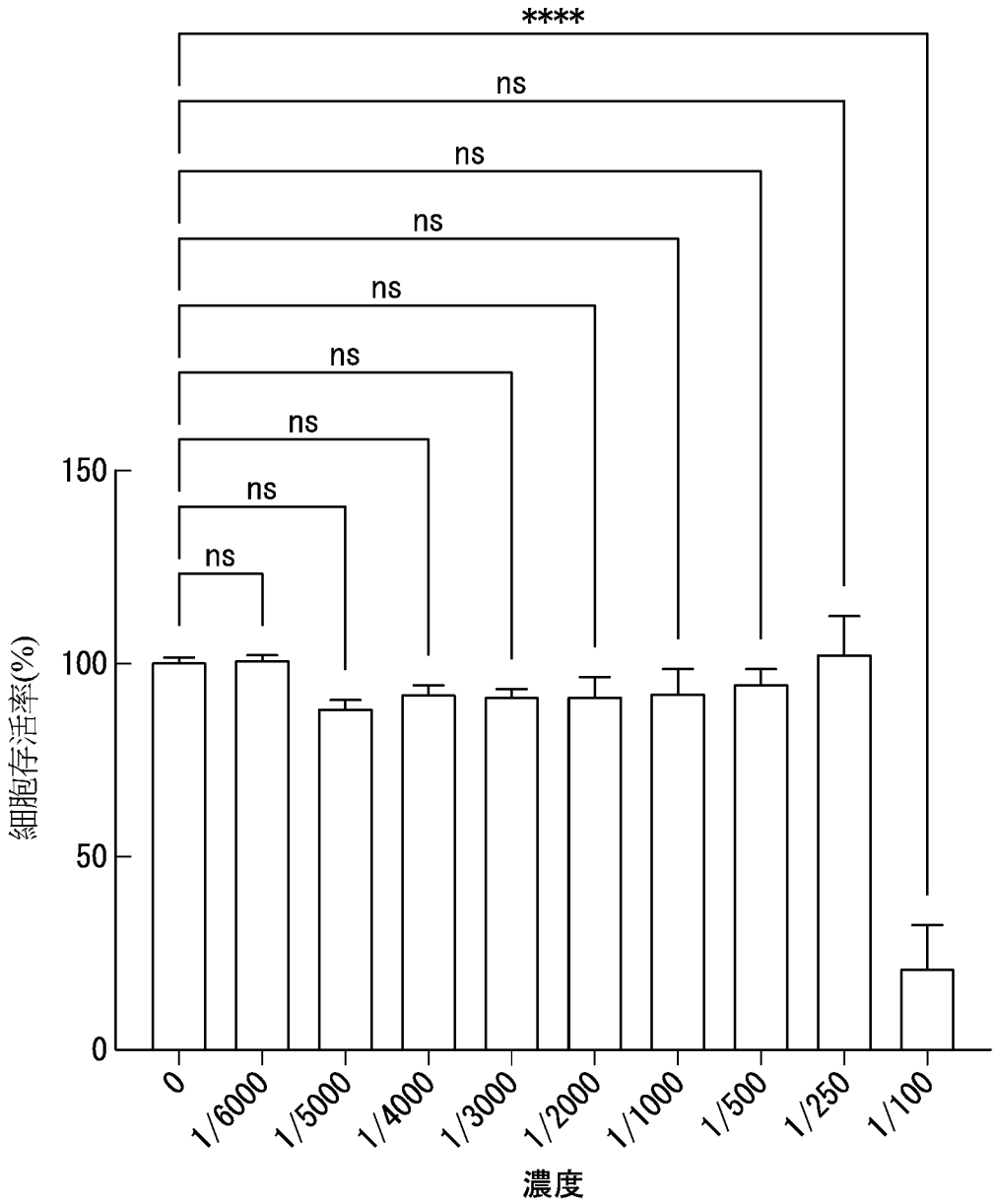
【請求項3】 如請求項1或2所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物含有500質量ppm至9,500質量ppm之D-松醇及30質量ppm至8,500質量ppm之莽草酸。

【請求項4】 如請求項1或2所記載之活力提升劑，其中前述松葉提取物實質上不含有樹脂酸。

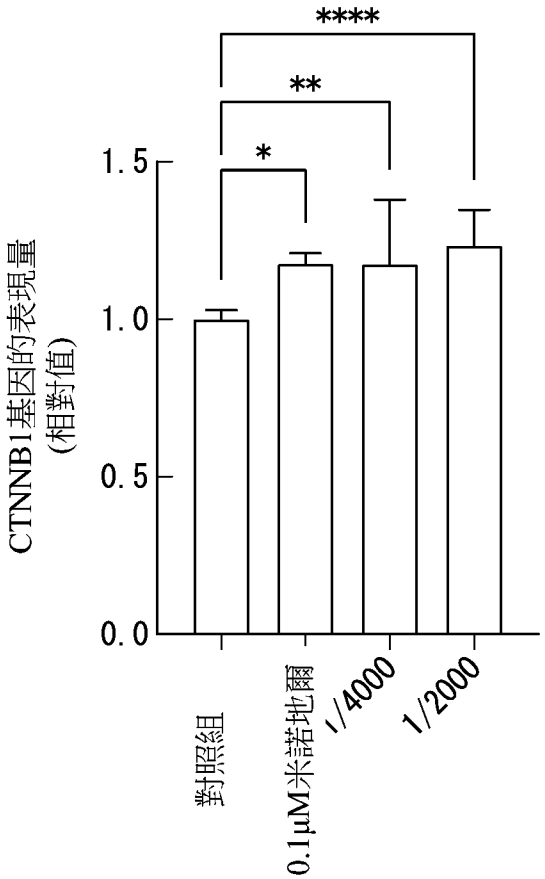
【請求項5】 一種活力提升用組成物，包含如請求項1或2所記載之活力提升劑及藥學上可容許之載體。

【請求項6】 一種活力提升用食品組成物，包含如請求項1或2所記載之活力提升劑。

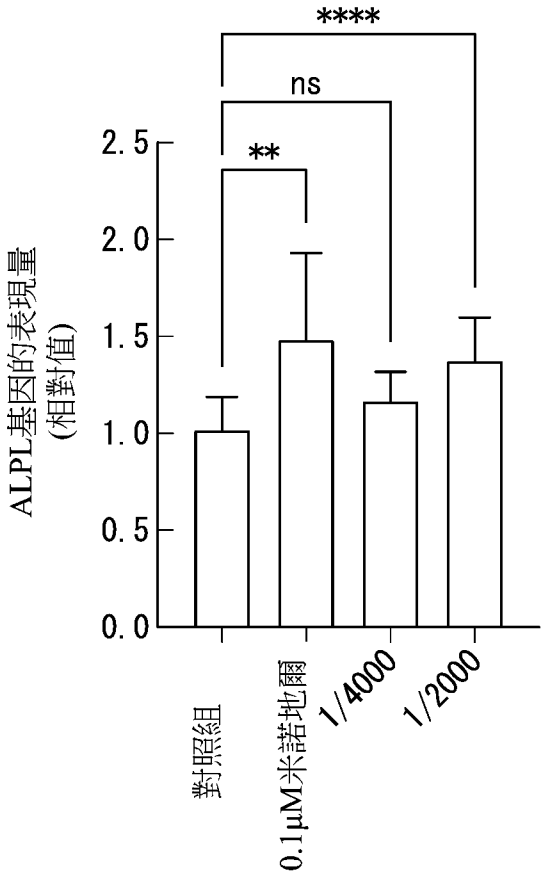
【發明圖式】


****
ns
ns
ns
ns
ns
ns
ns
ns
150
100
50
0
細胞存活率(%)
0
1/6000
1/5000
1/4000
1/3000
1/2000
1/1000
1/500
1/250
1/100
濃度

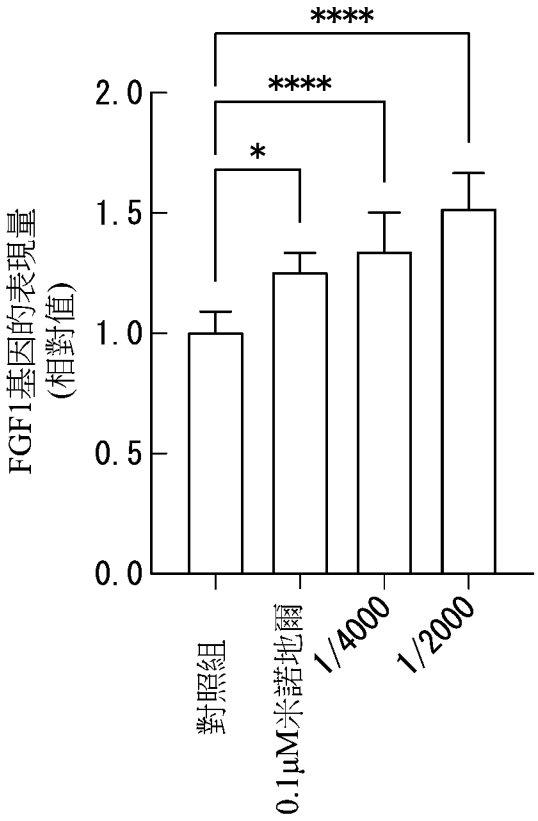
【圖1】



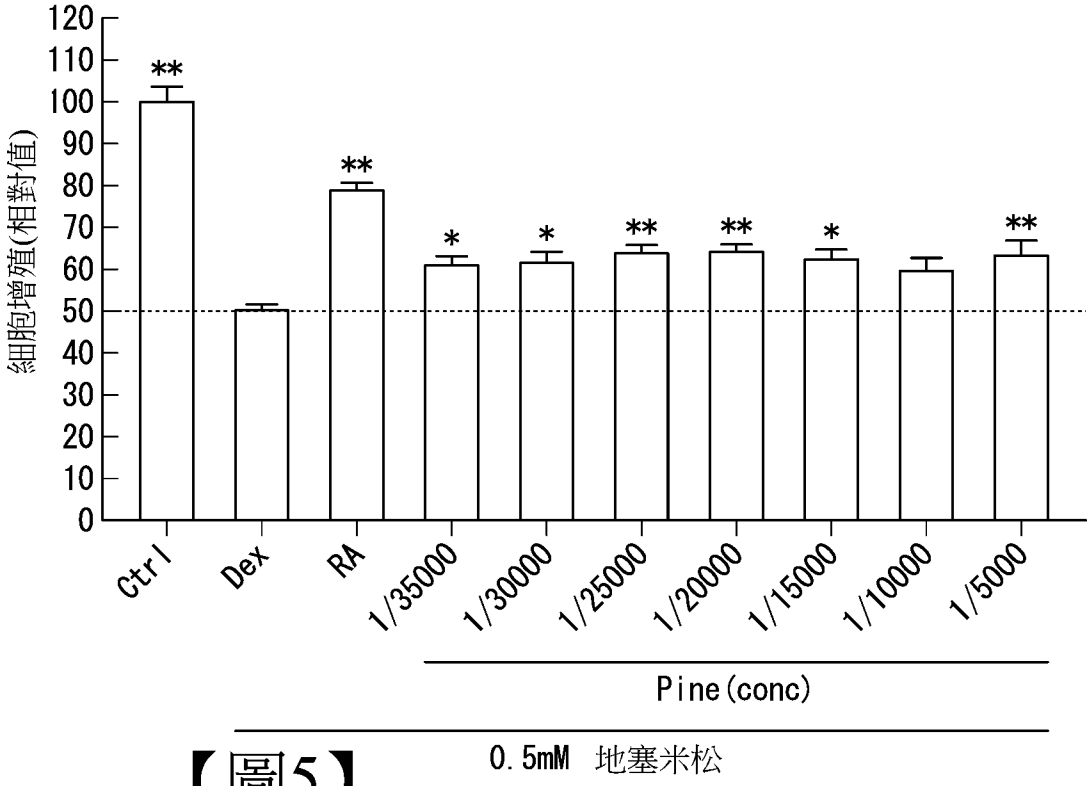
【圖2】



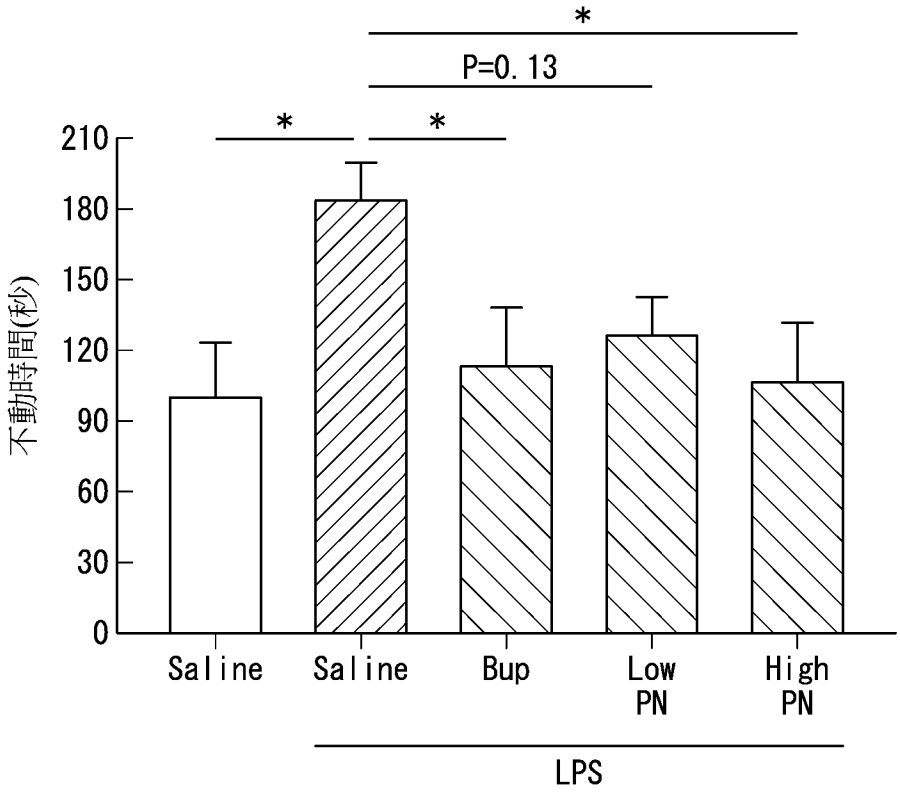
【圖3】


****
****
*
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
FGF1基因的表現量
(相對值)
對照組
0.1μM米諾地爾
1/4000
1/2000

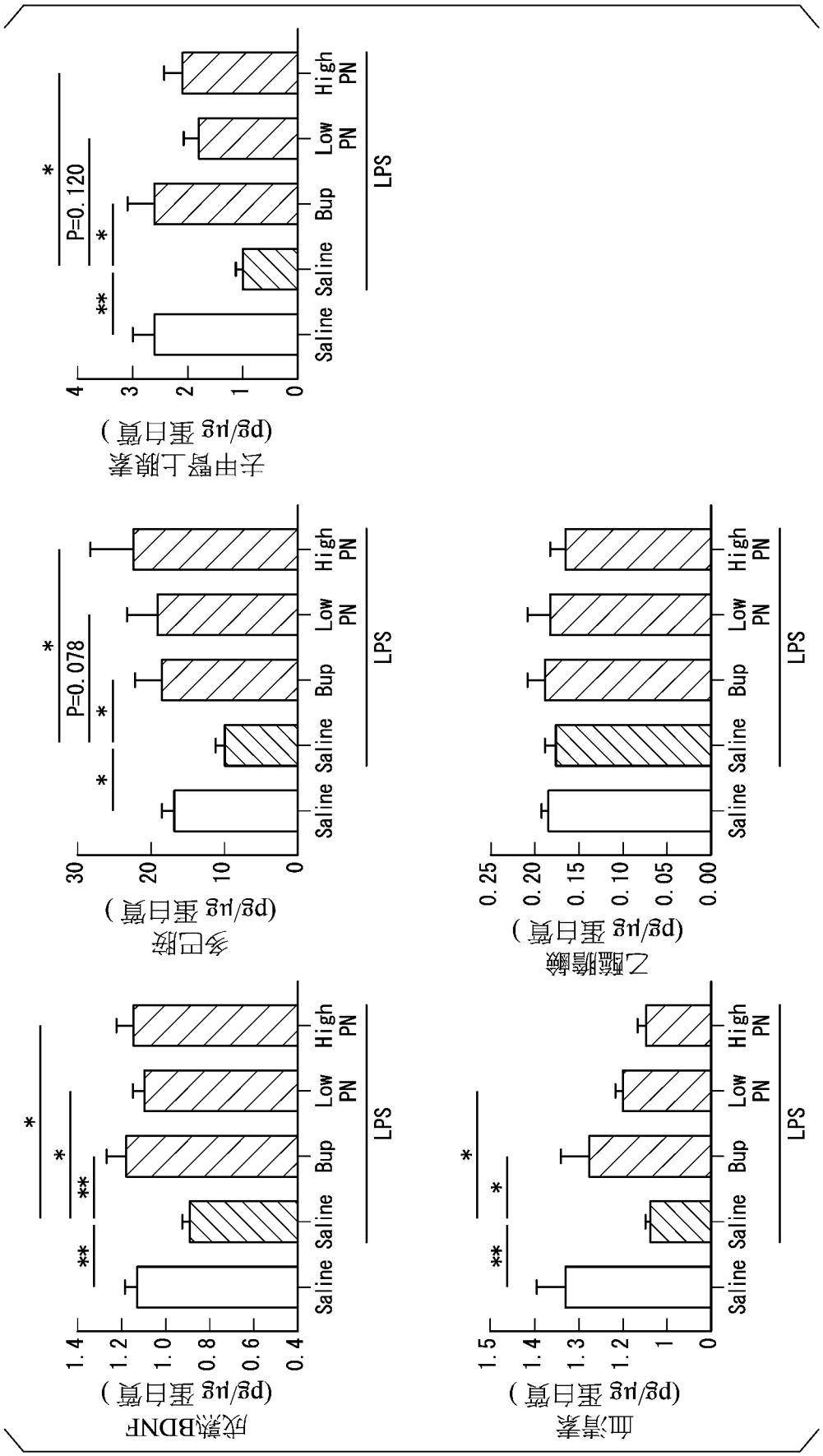
【圖4】


120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
細胞增殖(相對值)
Ctrl
Dex
RA
1/35000
1/30000
1/25000
1/20000
1/15000
1/10000
1/5000
Pine(conc)
0.5mM 地塞米松

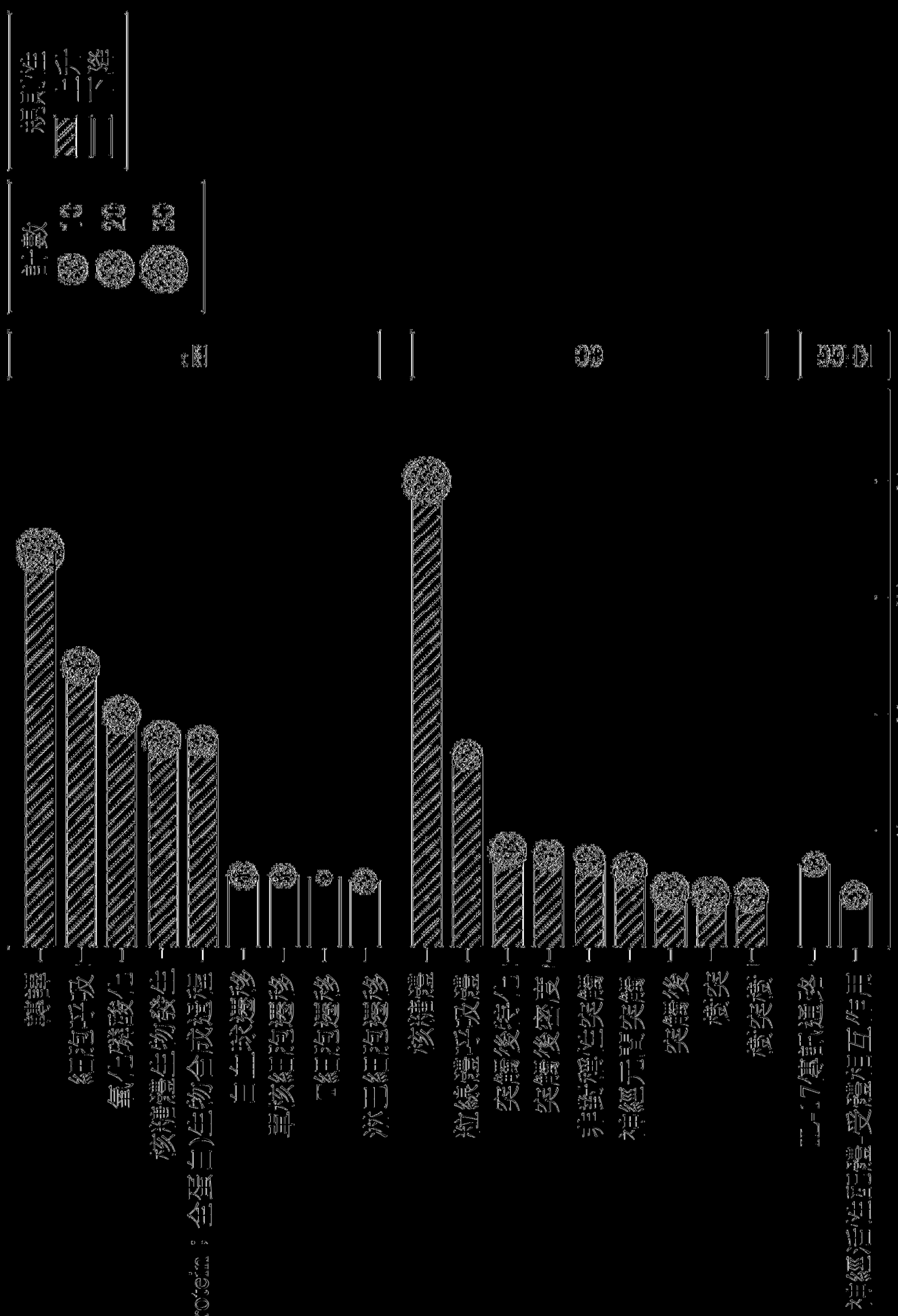
【圖5】


*
P=0.13
*
*
210
180
150
120
90
60
30
0
不動時間(秒)
Saline
Saline
Bup
Low PN
High PN
LPS

【圖6】


血清素
(pg/μg 蛋白質)
成熟BDNF
(pg/μg 蛋白質)
乙醯膽鹼
(pg/μg 蛋白質)
多巴胺
(pg/μg 蛋白質)
去甲腎上腺素
(pg/μg 蛋白質)
Saline
Saline
Bup
Low PN
High PN
LPS
P=0.078
P=0.120

【圖7】


計數
10
20
30
規則性
上升
下降
轉譯
細胞呼吸
氧化磷酸化
核糖體生物發生
TP(Total protein；全蛋白)生物合成過程
白血球遷移
單核細胞遷移
T細胞遷移
淋巴細胞遷移
核糖體
粒線體呼吸體
突觸後特化
突觸後密度
非對稱性突觸
神經元間突觸
突觸後
樹突
樹突樹
IL-17傳訊通路
神經活性配體-受體相互作用
5
10
15
20
-log10 (p值)

【圖8】