

發明專利說明書

200410681

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92/26998

※ 申請日期：92. 9. 30 ※IPC 分類：A61K 31/95

壹、發明名稱：(中文/英文)

中樞機能改善用之胺基酸組成物

AMINO ACID COMPOUND FOR IMPROVING CENTRAL FUNCTION

貳、申請人：(共 3 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 理化學研究所(理化学研究所)

RIKEN

2. 明治乳業股份有限公司(明治乳業株式会社)

MEIJI DAIRIES CORPORATION

3. 阿部岳

ABE, TAKESHI

代表人：(中文/英文)

1. 小林俊一

KOBAYASHI, SHUN-ICHI

2. 淺野茂太郎(浅野茂太郎)

ASANO, SHIGETARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 埼玉縣和光市廣澤 2 番 1 號

2-1, Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan

2. 東京都江東區新砂 1 丁目 2 番 10 號

2-10, Shin-suna 1-chome, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

3. 埼玉縣蕨市南町 1-16-15

16-15, Minami-machi 1-chome, Warabi-shi, Saitama 335-0003,

Japan

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 3. 日本 / Japan

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 阿部岳 / ABE, TAKESHI

2. 土田博 / TSUCHITA, HIROSHI

住居所地址：(中文/英文)

1. 埼玉縣蕨市南町 1-16-15

16-15, Minami-machi 1-chome, Warabi-shi, Saitama 335-0003,
Japan

2. 日本國東京都西東京市保谷町 1-6-6

1-6-6, Houya-cho, Nishi-tokyo-shi, Tokyo 202-0015, Japan

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 日本 / Japan

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 2002.09.30 特願 2002-286487
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：
【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對改善中樞機能具有顯著作用的胺基酸組成物及胺基酸組成物溶液，更詳細而言，係關於胡蜂（胡蜂屬（*Vespa*））幼蟲分泌的唾液中所含有爲了要恢復中樞性疲勞可給予的胺基酸組成物及胺基酸組成物溶液。

【先前技術】

本發明的作者們自以前即研究胡蜂的幼蟲所分泌的唾液，除了研究出其中所含胺基酸組成物的組成，亦重複研討其用途。

結果發現上述唾液中所含多數的胺基酸組成物中一種命名爲 VAAM 的胺基酸組成物具有運動機能亢進作用（特許第 2518692 號）。此運動機能亢進作用包括肌力持續、滋養強壯、營養補給、恢復疲勞等。

血清素係一種生理活性胺，大量含於腦、松果體、血小板、腸等腸親鉻細胞中，特別在腦機能的控制上扮演重要的角色。腦內的血清素濃度和腦的機能具有密切的關係，特別是高濃度會誘發疲勞感和催眠誘導等，又，因和多巴胺等其他腦內胺的相互作用使依賴症等極端低落。對感情和身體的控制亦具有強的作用。

人類運動時腦內的血清素會伴隨運動時血中色胺酸的增加而增加。推測這可能導致運動時疲勞感的增加、誘發欲睡、倦怠感等。這類的中樞性疲勞和肌肉疲勞將阻礙運動時性能的提昇。

【發明內容】

本發明的目的係提供可恢復中樞性疲勞、改善中樞機能之胺基酸組成物或胺基酸溶液。

本發明係一種含有酰胺酸、脯胺酸、甘胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、組胺酸、精胺酸組成之中樞機能改善用胺基酸組成物。又本發明亦包括在液相中含有和這些組成相同之胺基酸組成物溶液，較理想為水溶液。如後述般，上述組成物或溶液中的各胺基酸有特定的理想摻合比例，此胺基酸組成物及其溶液為天然來源故無副作用，和其他的胺基酸組成物比較，對降低引起中樞性疲勞的血清素濃度的作用高，具有優越的中樞機能改善作用。

去除此胺基酸組成物中的 1 或 2 種以上胺基酸之胺基酸組成物不易具有上述的中樞機能改善作用，惟只去除色胺酸的胺基酸組成物或胺基酸溶液例外，具有比上述胺基酸組成物或溶液更優異的中樞機能改善作用。如後述般，較理想的此胺基酸組成物或溶液係含有特定的理想摻合比例之各胺基酸。

以下詳細地說明本發明。

如上所述 VAAM 具有複雜的作用機制的運動機能亢進作用，集合脂質代謝的亢進、肝機能的向上、腎機能的向上、體溫上升等多數機能作成綜合作用之結果為提昇運動機能。

從此觀點考量，可知為要提昇運動機能亦需提昇中樞的機能。

另一方面，腦內血清素係中樞性疲勞的原因，過度運動後產生的食慾不振、欲睡、倦怠感及疲勞感等係因腦內血清素濃度升高之故。

從血清素量的變化探討運動時 VAAM 在中樞的作用，可知 VAAM 中的一種例如上述胺基酸組成物對恢復中樞性疲勞有很大的貢獻。

本發明者們發現若給予已出現中樞性疲勞且血中的血清素濃度已上升的運動員上述特定組成的 VAAM，可減少上述血清素濃度消除疲勞感，而完成本發明。

本發明相關的第 1 胺基酸組成物（以下稱為第 1 發明）含有 17 種類的胺基酸為必須成分，以各個特定的組成比例含有各胺基酸較理想。亦即，酥胺酸 2~15 莫耳、脯胺酸 4~30 莫耳、甘胺酸 7~20 莫耳、纈胺酸 4~8 莫耳、異白胺酸 3~9 莫耳、白胺酸 2~12 莫耳、酪胺酸 1~9 莫耳、苯丙胺酸 0.5~5 莫耳、離胺酸 5~11 莫耳、天冬胺酸 0.1~5 莫耳、絲胺酸 0.1~5 莫耳、麩醯胺酸 0.1~4 莫耳、丙胺酸 0.1~12 莫耳、甲硫胺酸 0.1~5 莫耳、色胺酸 0.1~5 莫耳、組胺酸 0.1~5 莫耳及精胺酸 0.1~5 莫耳的比例較理想，其中亦可含有其他例如上述之外的胺基酸、水溶性維生素類、檸檬酸等酸類或其他少量的添加物。

本發明相關的第 2 胺基酸組成物（以下稱為第 2 發明）以特定的組成比例含有 16 種類的胺基酸為必須成分，係去

除第 1 發明的胺基酸組成物中的色胺酸之組成物，此不含色胺酸的胺基酸組成物亦具有和第 1 發明相同或更佳的中樞機能改善作用。又，各胺基酸為 L-胺基酸較理想。

第 1 發明及第 2 發明的胺基酸組成物可直接以粉末狀攝取或溶解於水形成水溶液後攝取。攝取方法可為經口給藥、直腸給藥、靜脈注射、點滴等一般給藥途徑。

採取經口給藥時，除了給予組成物之外亦可和醫藥上許可的載體、賦形劑、稀釋劑等混合，作成散劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑、口含劑等。惟固體散劑和錠劑因吸收需要時間，故以經口給予組成物較理想。此時，亦可和適當的添加材料例如氯化鈉等鹽類、pH 調節劑、螯合劑作成上述的溶液再給藥。使用注射劑時可添加適當的緩衝劑和等張劑等，溶解於滅菌蒸留水後再使用。

攝取的時間無特別的限制，可在出現中樞疲勞等前後的任何時間攝取，特別是在運動開始前以溶液的狀態作為飲用劑（例如清涼飲料、粉末飲料、作為醫藥品以滋養強壯或營養補給為目的之飲料）攝取較理想。

因本發明的胺基酸組成物為低毒性，其給予量可廣泛地設定，可因應給予方法和使用目的而變化，通常 1 次 0.5~5g，較理想為 1 次 1~2g，1 日 1~20g，較理想為給予 4~10g。以溶液的形式給藥或攝取時，0.5~10 重量% 的溶液 1 次的給藥量或攝取量約為 10~1000ml，較理想為 1~4 重量% 的溶液 1 次給藥或攝取 100~400ml。

從後述的實例可清楚得知，第 1 發明及第 2 發明的胺

基 酸 組 成 物 對 降 低 血 清 素 濃 度 恢 復 中 樞 性 疲 勞 具 有 顯 著 的 效 果 ， 又 ， 因 爲 此 胺 基 酸 組 成 物 係 天 然 的 胺 基 酸 來 源 故 毒 性 低 ， 具 有 極 有 效 的 中 樞 機 能 改 善 作 用 。

本 發 明 的 胺 基 酸 組 成 物 以 上 述 溶 液 特 別 是 水 溶 液 的 形 態 使 用 較 理 想 ， 此 時 第 1 發 明 及 第 2 發 明 的 組 成 物 可 直 接 溶 解 於 水 調 製 成 溶 液 ， 或 各 個 胺 基 酸 溶 解 於 個 別 的 水 ， 再 組 成 上 述 比 例 的 溶 液 。

【 實 施 方 式 】

下 述 係 與 本 發 明 的 胺 基 酸 組 成 物 的 中 樞 機 能 改 善 試 驗 相 關 之 實 例 及 比 較 例 ， 惟 本 發 明 不 受 限 於 此 。

(實 例 1)

VAAM 的 調 製

混 合 市 販 的 胺 基 酸 並 溶 解 於 水 中 ， 調 製 包 含 具 有 規 定 組 成 的 表 1 中 實 例 1 欄 所 示 的 17 種 胺 基 酸 的 組 成 物 (VAAM) 之 營 養 液 。

運 動 實 驗

將 5 週 齡 的 ddy 系 雄 老 鼠 (SPF) 分 成 5 隻 爲 1 群 ， 在 飼 養 箱 中 斷 食 12 小 時 後 將 1.8% VAAM 以 $37.5 \mu\text{l/g}$ 一 體 重 的 比 例 經 口 給 藥 ， 靜 置 30 分 鐘 ， 對 各 老 鼠 群 中 的 5 隻 進 行 採 血 並 取 出 腦 。 在 剩 餘 的 各 老 鼠 的 尾 部 懸 掛 0.3g 的 錘 ， 在 35°C 的 專 用 泳 盆 中 游 泳 30 分 鐘 後 直 接 採 血 並 取 出 腦 。

取 出 腦 及 調 製 試 驗 品

取 出 游 泳 前 及 游 泳 後 的 腦 直 接 測 定 其 重 量 ， 並 置 於 液 態 氮 中 進 行 凍 結 。 在 已 凍 結 的 腦 中 加 入 9 倍 量 的 6% PCA (過

氯酸) 及 $20\mu\text{l}$ 的 BHT (二丁基羥基甲苯), 以波麗特隆 • 均化機進行均化後, 使用日立製的高速離心機以 $10,000\text{rpm}$ 的轉速於 4°C 進行離心 10 分鐘, 並取 2ml 上清液進行凍結乾燥。在乾燥的試驗品中加入 $100\mu\text{l}$ 的 0.1M 醋酸緩衝液 ($\text{pH}4.5$) 使完全溶解。

血清素的分析

採用日立製的高速層析儀 (L-6200), 以日立製的吸光度檢測器 (L-4000UV-VIS) 測定 280nm 的吸收, 使用島津製作所製的柯羅瑪巴特紀錄器進行紀錄。使用的管柱為 ODS-Silica ($18\text{c}-5$ 、 $4.6\times 250\text{mm}$), 移動相則使用含 10% 甲醇和 1 毫莫耳 EDTA (乙二胺四乙酸) 的 0.1 莫耳醋酸緩衝液 ($\text{pH}4.5$), 流速為 $1.0\text{ml}/\text{cm}$ 。測定結果如第 1 圖所示。

(比較例 1 及 2)

使用表 1 所示的 CAAM (比較例 1) 或蒸留水 (比較例 2、DW) 取代實例 1 的 VAAM, 和實例 1 相同條件下對老鼠給藥, 且和實例 1 相同條件下測定血清素濃度。其結果如第 1 圖所示。

(表 1)

胺基酸 (莫耳%)	實例	比較例	
	1	1	2
	VAAM	CAAM	DW
天冬胺酸	0.2	7.5	—
酥胺酸	7.2	2.5	—
絲胺酸	2.5	8.0	—
麩醯胺酸	3.2	19.6	—
脯胺酸	18.0	8.5	—
甘胺酸	19.1	4.5	—
丙胺酸	6.0	4.5	—
纈胺酸	5.9	5.5	—
半胱胺酸	—	0.4	—
甲硫胺酸	0.5	2.5	—
異白胺酸	4.5	5.5	—
白胺酸	6.2	8.5	—
酪胺酸	6.0	5.0	—
苯丙胺酸	3.8	4.0	—
離胺酸	8.6	7.0	—
色胺酸	2.2	1.0	—
組胺酸	2.6	2.5	—
精胺酸	3.5	3.0	—

有關實例 1 及比較例 1~2 的探討

測定結果，游泳前的血清素濃度以實例 1 的 VAAM 給藥群最高，比較例 1 的 CAAM 給藥群較低，比較例 2 的 DW 給藥群最低（參考第 1 圖，圖表中 5-HT 係指血清素）。

游泳後的血清素濃度以比較例 1 的 CAAM 給藥群最高，比較例 2 的 DW 給藥群次高，實例 1 的 VAAM 給藥群最低（參考第 1 圖）。

比較游泳前後的血清素濃度，實例 1 的 VAAM 給藥群濃度降低最多，比較例 1 的 CAAM 給藥群濃度降低較少；相反地，比較例 2 的 DW 給藥群其血清素濃度反而上升。

腦內的血清素和血中的色胺酸濃度成正比，第 1 圖的圖表中游泳前的血清素濃度最大。VAAM 中的色胺酸含量為 CAAM 中色胺酸含量的 2 倍以上，VAAM 給藥群游泳後的腦內血清素濃度比 CAAM 給藥群的濃度更低。

這些結果清楚地顯示 VAAM 給藥群具有對腦特別的作用。

上述的實施樣態係為要以實例表示而記載，惟本發明不受限於上述的實施樣態，只要不脫離本發明的範圍業者們可作各種修飾和變化。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係表示在實例 1、2 及比較例 1、2 中所給予的 VAAM、VAAM-TRP、CAAM 及 DW 和血清素濃度的關係之圖。

伍、中文發明摘要：

本發明係相關於含有酥胺酸(Thr)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、纈胺酸(Val)、異白胺酸(Ile)、白胺酸(Leu)、酪胺酸(Tyr)、苯丙胺酸(Phe)、離胺酸(Lys)、天冬胺酸(Asp)、絲胺酸(Ser)、麩醯胺酸(Gln)、丙胺酸(Ala)、甲硫胺酸(Met)、色胺酸(Trp)、組胺酸(His)及精胺酸(Arg)而組成之中樞機能改善用胺基酸組成物或胺基酸溶液、及去除此組成中的色胺酸之胺基酸組成物或胺基酸溶液。這些胺基酸組成物因具有天然的中樞性疲勞恢復等中樞機能之改善作用，故沒有副作用。

陸、英文發明摘要：

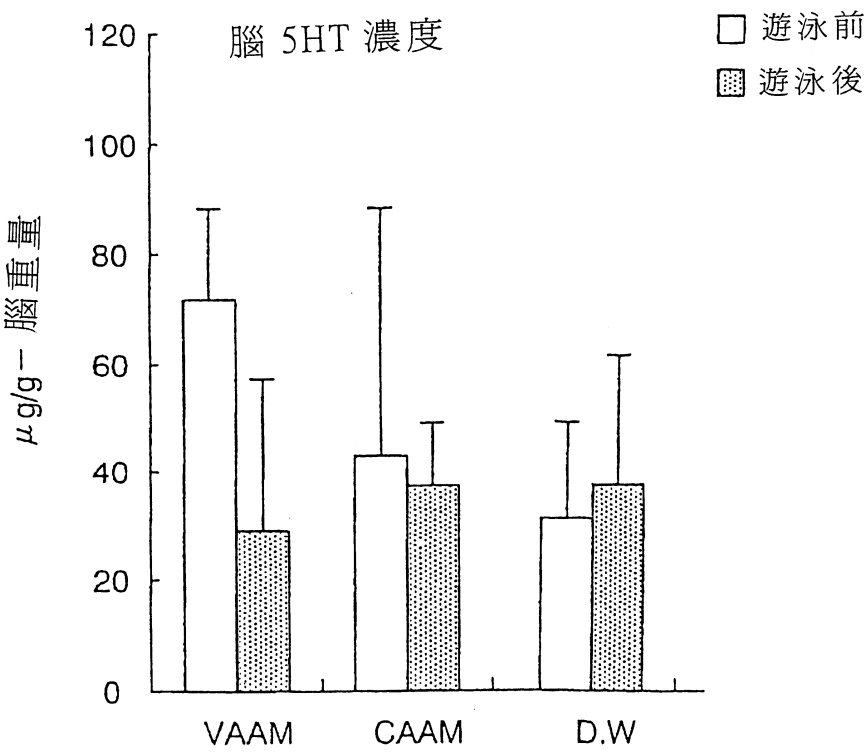
The present invention relates to an amino acid compound or amino acid solution, which consists of threonine(Thr)、proline(Pro)、glycine(Gly)、valine(Val)、isoleucine(Ile)、leucine(Leu)、tyrosine(Tyr)、phenylalanine(Phe)、lysine(Lys)、asparatic acid(Asp)、serine(Ser)、glutamine(Gln)、alanine(Ala)、methionine(Met)、tryptophan(Trp)、histiding(His) and arginine(Arg), used for central administration function. The amino acid compound has no side effect because of comprising the improvement for the central function of the nature central tiredness recovery etc.

拾、申請專利範圍：

1. 一種中樞機能改善用胺基酸組成物或胺基酸溶液，其特徵係含有酥胺酸(Thr)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、纈胺酸(Val)、異白胺酸(Ile)、白胺酸(Leu)、酪胺酸(Tyr)、苯丙胺酸(Phe)、離胺酸(Lys)、天冬胺酸(Asp)、絲胺酸(Ser)、麩醯胺酸(Gln)、丙胺酸(Ala)、甲硫胺酸(Met)、色胺酸(Trp)、組胺酸(His)及精胺酸(Arg)而成。
2. 如申請專利範圍第 1 項之中樞機能改善用胺基酸組成物或胺基酸溶液，其中各胺基酸以酥胺酸 2~15 莫耳、脯胺酸 4~30 莫耳、甘胺酸 7~20 莫耳、纈胺酸 4~8 莫耳、異白胺酸 3~9 莫耳、白胺酸 2~12 莫耳、酪胺酸 1~9 莫耳、苯丙胺酸 0.5~5 莫耳、離胺酸 5~11 莫耳、天冬胺酸 0.1~5 莫耳、絲胺酸 0.1~5 莫耳、麩醯胺酸 0.1~4 莫耳、丙胺酸 0.1~12 莫耳、甲硫胺酸 0.1~5 莫耳、色胺酸 0.1~5 莫耳、組胺酸 0.1~5 莫耳及精胺酸 0.1~5 莫耳的比例組成。
3. 一種不含色胺酸之中樞機能改善用胺基酸組成物或胺基酸溶液，其特徵係含有酥胺酸、脯胺酸、甘胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、甲硫胺酸、組胺酸及精胺酸而成。
4. 如申請專利範圍第 3 項之不含色胺酸之中樞機能改善用胺基酸組成物或胺基酸溶液，其中各胺基酸以酥胺酸 2~15 莫耳、脯胺酸 4~30 莫耳、甘胺酸 7~20 莫耳、纈胺酸 4~8 莫耳、異白胺酸 3~9 莫耳、白胺酸 2~12 莫耳、酪胺酸 1~9

莫耳、苯丙胺酸 0.5~5 莫耳、離胺酸 5~11 莫耳、天冬胺酸 0.1~5 莫耳、絲胺酸 0.1~5 莫耳、麩醯胺酸 0.1~4 莫耳、丙胺酸 0.1~12 莫耳、甲硫胺酸 0.1~5 莫耳、組胺酸 0.1~5 莫耳及精胺酸 0.1~5 莫耳的比例組成。

拾壹、圖式：



第 1 圖

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：