

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第3790767号
(P3790767)**

(45) 発行日 平成18年6月28日(2006.6.28)

(24) 登録日 平成18年4月7日(2006.4.7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 36/73 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

H

A 2 3 L 1/30 (2006.01)

A 2 3 L 1/30

B

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 2 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2004-193215 (P2004-193215)

(22) 出願日 平成16年6月30日(2004.6.30)

(65) 公開番号 特開2006-16312 (P2006-16312A)

(43) 公開日 平成18年1月19日(2006.1.19)

審査請求日 平成17年7月1日(2005.7.1)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000191755

森下仁丹株式会社

大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号

(74) 代理人 100104673

弁理士 南條 博道

(72) 発明者 二宮 清文

大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号

森下仁丹株式会社内

(72) 発明者 西田 典永

大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号

森下仁丹株式会社内

(72) 発明者 松浦 洋一

大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号

森下仁丹株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪代謝改善組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ローズヒップの種子を含む果実の極性溶媒抽出物を有効成分として含有する、脂肪代謝改善剤。

【請求項 2】

さらにカルニチンを含有する、請求項 1 に記載の脂肪代謝改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は脂肪代謝改善組成物に関する。さらに詳しくは、体内に貯蔵された脂肪の燃焼部位である肝臓での脂質の代謝を賦活することで、体内、特に内臓に蓄積された脂肪（内臓脂肪）および肝臓中の脂肪を減少（脂肪肝の改善）させる脂肪代謝改善組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

肥満は単なる美容上の問題だけではなく、糖尿病、脂肪肝、高脂血症、高血圧などの生活習慣病における重要なリスクファクターの一つであり、これらの生活習慣病の発症に至る前段階であると考えられる。肥満の治療および予防法としては、食事療法、運動療法、薬物療法などが提案または実施されている。しかし、いずれの療法も栄養不良障害、運動機能障害などの副作用、空腹感あるいはストレスといった肉体的および精神的苦痛を強い

10

20

るものであり、効果を維持しがたいばかりでなく、かえって健康を損なう場合が多い。

【0003】

肥満を防止するために、医療分野における治療や予防はもとより、日常的に摂取する食事を通して肥満を予防する試みがこれまでに数多くなされてきた。例えば、脂肪の代謝や燃焼を促進したり、体脂肪の蓄積を抑制することをねらった素材として、藻類の抽出物（特許文献1）、果実ポリフェノール（特許文献2）、共役ポリエーテル脂肪酸（特許文献3）、特定のアミノ酸類とキサンチン誘導体の混合物（特許文献4）、大豆や卵黄のリン脂質（特許文献5）、ジテルペン化合物（特許文献6）等が提案されている。

【0004】

しかしながら、これらの素材は単独で使った場合でさえ、実際には肥満防止効果あるいは脂肪代謝効果が小さかったり、実用的ではない簡単な実験結果に基づくものであったり、あるいは通常の食事形態において多量に摂取しなければならないなど、いずれも十分に満足できる肥満防止効果あるいは脂肪代謝改善効果を発揮し得るものではない。

【特許文献1】特開2000-72642号公報

【特許文献2】特開平10-330278号公報

【特許文献3】特開2000-355538号公報

【特許文献4】特開平10-330264号公報

【特許文献5】特開平10-84880号公報

【特許文献6】特表2001-508801号公報

【特許文献7】特開2001-57869号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、上記事情に鑑みなされたものであり、生体組織中の脂肪代謝を強力に促進し得る、天然物由来の脂肪代謝改善組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、ローズヒップ、アップルフルーツ、ヨモギ、ガイヨウ、マグワート、エバーラスティングフラワー、サフラワー、ダンデリオン、デイジーフラワー、ローマンカモミール、カモミール、ラクスパー、ブラックコホシュ、ペパーミント、ペニーローヤル、ラベンダー、ローズマリー、セイジ、セイヨウオドリコソウ、マジョラム、セボリ、ヒソップ、オールスパイス、ユーカリ、クローブ、オレンジピールビター、ルー、ハイビスカス、クレソン、カシア、スターアニス、リンデン、ディル、トチュウ、メース、サンダルウッド、パイン、およびオニオンからなる群から選択される少なくとも1種のハーブまたはその抽出物を有効成分として含有する、脂肪代謝改善組成物を提供する。

【0007】

好ましい実施態様においては、前記脂肪代謝改善が内臓脂肪代謝改善である。

【0008】

別の好ましい実施態様においては、前記組成物が、さらにカルニチンを含有する。

【0009】

本発明は、また、前記脂肪代謝改善組成物を含有する飲食物を提供する。

【0010】

本発明は、さらに前記脂肪代謝改善組成物を含有する医薬組成物を提供する。

【発明の効果】

【0011】

本発明の脂肪代謝改善組成物は、生体組織中の脂肪代謝を強力に促進し得るため、体脂肪、特に内臓（特に肝臓）中に蓄積した脂肪を減少させ、または脂肪の蓄積を抑制する。従って、運動による消費エネルギーの亢進や食事制限による摂取エネルギーの軽減を必要としないため使用者の精神的および肉体的苦痛を伴わずに、ダイエットが可能となる。このように肥満および脂肪肝を基礎疾患とする種々の生活習慣病（糖尿病、高脂血症、動脈

10

20

30

40

50

硬化など)の発症、進展、および増悪を予防することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の脂肪代謝改善組成物は、以下の群から選択される少なくとも1種のハーブまたはその抽出物を有効成分として含有する：ローズヒップ、アップルフルーツ、ヨモギ、ガイヨウ、マグワート、エバーラスティングフラワー、サフラワー、ダンデリオン、デイジーフラワー、ローマンカモミール、カモミール、ラークスパー、ブラックコホシュ、ペパーミント、ペニーローヤル、ラベンダー、ローズマリー、セイジ、セイヨウオドリコソウ、マジョラム、セボリ、ヒソップ、オールスパイス、ユーカリ、クローブ、オレンジピールビター、ルー、ハイビスカス、クレソン、カシア、スターアニス、リンデン、ディル、トチュウ、メース、サンダルウッド、パイン、およびオニオン。

10

【0013】

従来、これらのハーブまたはその抽出物が、体脂肪、特に内臓脂肪の減少効果を有することは知られておらず、本発明者らによる新知見である。なお、内臓脂肪というときは、腹腔内にある肝臓、腎臓、膵臓、腸などの内臓、これらの内臓の周辺(例えば、腎臓周囲、腸間膜周辺)の脂肪、および副睾丸脂肪を含めた脂肪を意味する。

【0014】

以下、本発明に用いられるハーブについて説明する。

【0015】

ローズヒップは、バラ科植物ローザ(*Rosa*)属に属するローザ・カニーナ(*R. canina*)、ローザ・センチフォリア(*R. centifolia*)、ローザ・ルゴサ(*R. rugosa*)などの偽果、果皮および果肉から調製される。

20

【0016】

アップルフルーツは、マルス(*Malus*)属に属するマルス・プミラ バリエータス ドメスチカ(*M. pumila* var. *domestica*)などの果実から調製される。

【0017】

ヨモギは、キク科植物アルテミシア(*Artemisia*)属に属するアルテミシア・プリンセプス(*A. princeps*)、アルテミシア・モンタナ(*A. Montana*)などの葉から調製される。

【0018】

ガイヨウは、キク科植物アルテミシア(*Artemisia*)属に属するアルテミシア・アルギー(*A. argy*)などの葉または全草から調製される。

30

【0019】

マグワートは、キク科植物アルテミシア(*Artemisia*)属に属するアルテミシア・ブルガリス(*A. vulgaris*)などの葉から調製される。

【0020】

エバーラスティングフラワーは、ヘリクリサム(*Helichrysum*)属に属するヘリクリサム・アウグスチフォリウム(*H. augustifolium*)などの花から調製される。

【0021】

サフラワーは、カルタムス(*Carthamus*)属に属するカルタムス・チンクロリウス(*C. tinctorius*)などの花から調製される。

40

【0022】

ダンデリオンは、タラキサクム(*Taraxacum*)属に属するタラキサクム・オフィシナレ(*T. officinale*)などの花から調製される。

【0023】

デイジーフラワーは、ベリス(*Bellis*)属に属するベリス・ペレニス(*B. perennis*)などの花から調製される。

【0024】

ローマンカモミールは、カマエメルム(*Chamaemelum*)属に属するカマエメルム・ノビル(*C. nobile*)などの花から調製される。

50

【 0 0 2 5 】

カモミールは、カモミール (Chamomilla 属) に属するカモミール・レクタ (C. recutita) などの花から調製される。

【 0 0 2 6 】

ラクスパーは、キンポウゲ科植物デルフィニウム (Delphinium) 属に属するデルフィニウム・アンビグア (D. ambigua) などの花から調製される。

【 0 0 2 7 】

ブラックコホシュは、シミシフーガ (Cimicifuga) 属に属するシミシフーガ・ラセモサ (C. racemosa) などの根から調製される。

【 0 0 2 8 】

ペパーミントは、シソ科植物メンタ (Mentha) 属に属するメンタ・ピペリタ (M. piperita) などの葉から調製される。

10

【 0 0 2 9 】

ペニーローヤルは、シソ科植物メンタ (Mentha) 属に属するメンタ・プレgium (M. pulegium) などの地上部から調製される。

【 0 0 3 0 】

ラベンダーは、ラベンデュラ (Lavendula) 属に属するラベンデュラ・オフィシナリス (L. officinalis)、ラベンデュラ・アングスチフォリア (L. angustifolia) などの花から調製される。

【 0 0 3 1 】

ローズマリーは、ロスマリヌス (Rosmarinus) 属に属するロスマリヌス・オフィシナリス (R. officinalis) などの葉から調製される。

20

【 0 0 3 2 】

セイジは、サルビア (Salvia) 属に属するサルビア・オフィシナリス (S. officinalis) などの葉から調製される。

【 0 0 3 3 】

セイヨウオドリコソウは、ラミウム (Lamium) 属に属するラミウム・アルBUM (L. album) などの地上部から調製される。

【 0 0 3 4 】

マジョラムは、オリガヌム (Origanum) 属に属するオリガヌムマジョラナ (O. majorana) などの地上部から調製される。

30

【 0 0 3 5 】

セボリは、サチュレジャ (Satureja) 属に属するサチュレジャ・ホルテンシス (S. hortensis) などの葉から調製される。

【 0 0 3 6 】

ヒソップは、ヒソップス (Hyssopus) 属に属するヒソップス・オフィシナリス (H. officinalis) などの花から調製される。

【 0 0 3 7 】

オールスパイスは、フトモモ科植物ピメンタ (Pimenta) 属に属するピメンタ・ディオイカ (P. dioica)、ピメンタ・オフィシナリス (P. officinalis) などの漿果から調製される。

40

【 0 0 3 8 】

ユーカリは、ユーカリプタス (Eucalyptus) 属に属するユーカリプタス・グロブルス (E. globulus) などの葉から調製される。

【 0 0 3 9 】

クローブは、シジウム (Syzgium) 属に属するシジウム・アロマチクム (S. aromaticum) などの蕾から調製される。

【 0 0 4 0 】

オレンジピールビターは、ミカン科植物シトラス (Citrus) 属に属するシトラス・アウランチュム (C. aurantium) などの果皮から調製される。

50

【 0 0 4 1 】

ルーは、ルタ (*Ruta*) 属に属するルタ・グラベオレンス (*R. graveolens*) などの地上部から調製される。

【 0 0 4 2 】

ハイビスカスは、アオイ科植物ハイビスカス (*Hibiscus*) 属に属するハイビスカス・サブダリファ (*H. sabdariffa*) などの花から調製される。

【 0 0 4 3 】

クレソンは、アブラナ科植物ナスチュリウム (*Nasturtium*) 属に属するナスチュリウム・オフィシナーレ (*N. officinale*) などの地上部から調製される。

【 0 0 4 4 】

カシアは、クスノキ科植物シンナモム (*Cinnamomum*) 属に属するシンナモム・カシア (*C. cassia*) などの枝の樹皮から調製される。

【 0 0 4 5 】

スターアニスは、シキミ科植物イリシウム (*Illicium*) 属に属するイリシウム・ベルム (*I. verum*) などの果実から調製される。

【 0 0 4 6 】

リンデンは、シナノキ科植物ティリア (*Tilia*) 属に属するティリア・アルゲンテア (*T. argentea*)、ティリア・コルダータ (*T. cordata*)、ティリア・プラチフィロス (*T. platyphyllos*)、ティリア・ユーロパエア (*T. europaea*) などの花から調製される。

【 0 0 4 7 】

ディルは、セリ科植物アネチュム (*Anethum*) 属に属するアネチュム・グラベオレンス (*A. graveolens*) などの葉から調製される。

【 0 0 4 8 】

トチュウは、トチュウ科植物ユーコミア (*Eucommia*) 属に属するユーコミア・ウルモイデス (*E. ulmoides*) などの葉から調製される。

【 0 0 4 9 】

メースは、ニクズク科植物ミリチカ (*Myrtica*) 属に属するミリチカ・フラグランス (*M. fragrans*) などの仮種皮から調製される。

【 0 0 5 0 】

サンダルウッドは、バクダン科植物サントalum (*Santalum*) 属に属するサントalum・アルバム (*S. album*) などの材から調製される。

【 0 0 5 1 】

パインは、マツ科植物ピヌス (*Pinus*) 属に属するピヌス・シルベストリス (*P. sylvestris*) などの葉から調製される。

【 0 0 5 2 】

オニオンは、ユリ科植物アリウム (*Allium*) 属に属するアリウム・セパ (*A. cepa*) などの鱗茎から調製される。

【 0 0 5 3 】

これらのハーブは、上記各原料植物の部位 (植物全体、葉、花、茎、鱗茎、根、種子、種皮など) の乾燥物、破断物、破碎物、細断物、あるいはこれらを粉末化した乾燥粉末、乾燥物を粉碎後成形したものなどの形態で用いられ得る。または、以下で詳述するハーブ抽出物が種々の形態で用いられ得る。ハーブ自体の有効成分の含量、あるいは飲食物、医薬組成物としての使用などを考慮すると、ハーブ抽出物を用いることが好ましい。

【 0 0 5 4 】

本発明において、ハーブ抽出物とは、上記ハーブを極性または非極性溶媒で抽出して得られる抽出液、その希釈液、濃縮液または後述するそれらの種々の形態の乾燥物を意味する。抽出に用いる溶媒は、特に制限はないが、例えば、水；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のアルコール類；エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；アセトン等のケトン類；アセトニトリ等のニトリル類；ヘプタン、ヘキサンなどの炭化水素類；ベン

10

20

30

40

50

ゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；および、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類が挙げられる。これらの溶媒は、単独で、または組合せて用いることができる。

【0055】

中でも、アルコール類、酢酸エチル、二酸化炭素、水蒸気または水、およびこれらの2またはそれ以上の混合溶媒が好ましく用いられる。アルコールとしては、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等の低級アルコール類が好ましい。アルコールと水との混合溶媒がより好ましい。例えば、エタノールと水とを容積比で100:0~0:100、好ましくは95:5~5:95、さらに好ましくは70:30~30:70で用いてもよい。エタノールが多い方が好ましく、例えば、70 v / v (容量 / 容量) %エタノール(エタノール:水=70:30)も用いられる。

10

【0056】

抽出方法に特に制限はないが、使用における安全性および利便性の観点から、できるだけ緩やかな条件で行うことが好ましい。例えば、ハーブ、原料植物部位またはその乾燥物を粉砕、破砕または裁断し、これに5~20倍量の極性または非極性溶媒を加え、0~溶媒の還流温度の範囲で30分~48時間、振盪、攪拌あるいは還流などの条件下、抽出を行う。抽出後、濾過、遠心分離などの分離操作を行い、不溶物を除去して、必要に応じて希釈、濃縮操作を行うことにより、抽出物を得ることができる。さらに必要に応じて、上記不溶物について同じ操作を繰り返してさらに抽出し、その抽出物を併せて、ハーブ抽出物としてもよい。

20

【0057】

得られたハーブ抽出物は、そのまま、あるいは濃縮して、液状物、濃縮物、ペースト状で、あるいは、さらにこれらを乾燥した乾燥物の形状で用いられる。ハーブ抽出物の乾燥は、上記液状の、あるいは濃縮された、またはペースト状の抽出物をそのまま乾燥して粉末あるいは固形物としてもよい。乾燥は、噴霧乾燥、凍結乾燥、減圧乾燥、流動乾燥等の当業者が通常用いる方法により行われる。

【0058】

必要に応じて、当業者が通常用いる添加剤(例えば、デキストリン、デンプン、糖類、リン酸カルシウムなどの賦形剤、香料、香油など)を用いて、錠剤、顆粒剤などの形状に成形して、飲食物または医薬組成物としてもよい。また、水、飲料などに溶解して、液剤

30

【0059】

ハーブ抽出物は、ヒトでは、1日あたり、乾燥重量換算で300~2000mg摂取することが好ましく、300~1000mgを摂取することがより好ましい。

【0060】

本発明の脂肪代謝改善組成物は、内臓、特に肝細胞中での中性脂質の代謝を促進する。肝細胞中での脂質(脂肪)の代謝・燃焼は、ミトコンドリアにおける β -酸化によることがよく知られている。ミトコンドリア内で脂肪の代謝が行われるには、この β -酸化の反応の場であるミトコンドリアのマトリクス内へと、脂肪が輸送される必要がある。この脂肪のミトコンドリア内への輸送は、ミトコンドリアの外膜上で作用する酵素(カルニチン

40

パルミトイルトランスフェラーゼI)の活性に依存する。この酵素活性の発現には、L-カルニチンが必須であり、L-カルニチンの添加により脂肪の代謝が促進されることが知られている(特許文献7)。従って、本発明の脂肪代謝改善組成物は、カルニチンを含んでいてもよく、後述の実施例3に示すように、カルニチンにより、さらに肝細胞内における脂肪(中性脂質)の代謝が促進される。

【0061】

また、本発明の脂肪代謝改善組成物は、内臓脂肪を減少させることから、内臓脂肪代謝改善剤として使用される。本発明の脂肪代謝改善組成物は、肝臓内の脂肪含量を低下させることから、これとは異なる作用を有する物質、例えば中性脂肪の合成を抑制する物質(例えば、脂肪合成酵素阻害活性を有するサラシア、緑茶など)、脂肪の吸収阻害効果を有

50

する物質（例えば、消化管リパーゼ活性を阻害するローズマリー、セイジ、ショウガ、キュウリなど）、脂肪細胞から血中への脂肪の遊離を促進する物質（例えば、シトラス、ハイビスカス、ニガウリ、共役リノール酸など）、アルコール吸収阻害効果を有する物質（例えば、ローレル、セイヨウトチノキ種子、タラノメ）などの少なくとも一つと組合せて摂取（好ましくは経口摂取）することにより、さらなる脂肪低減効果、ダイエット効果が得られる。これらに、さらにカルニチンを加えてもよい。本発明の組成物としては、例えば、ローズヒップ、シトラス、およびカルニチンの組合せ；サラシア、シトラス、およびローズヒップの組合せ；ローズヒップ、シトラス、サラシア、およびローズマリーの組合せなどが好ましく用いられる。

【実施例】

10

【0062】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0063】

（実施例1）

マウス初代培養肝細胞中の中性脂質の含量に対するローズヒップ抽出物の影響を検討した。

【0064】

ローズヒップ（果皮および果肉）粉碎物を室温下で10倍量の70%エタノール（エタノール：水＝70：30：容積比）により3時間振盪して抽出した。抽出液を濾過した後、45以下の温度において、減圧下で溶媒留去して抽出物を得た。得られた抽出物をジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、種々の抽出物濃度に調整して、試料溶液とした。

20

【0065】

Seglenの方法（Seglen P. O., Methods Cell Biol., 13, 29-83 (1976)）に準じ、コラゲナーゼ灌流法により、マウス肝初代培養細胞から肝実質細胞を単離して、実験に使用した。肝実質細胞の培養は、シグマ社製液体培地 WILLIAM'S MEDIUM E に対して10%（v/v）のウシ胎児血清、100 units/mLのペニシリン、および100 μg/mLのストレプトマイシン（いずれも、Life Technologies社製）を添加した培地（以下、培地A）を用いて行った。

30

【0066】

肝実質細胞（以下、単に「肝細胞」という）を培地A中に懸濁し、100,000個/培地200 μL/ウェルとなるように、48ウェル培養プレート（住友ベークライト）に播種した。5%二酸化炭素存在下、37にて細胞を1時間培養した。培養後、上記調製した各試料溶液（DMSO溶液）を1%（v/v）含む培地Aを各ウェルに200 μL添加して（合計400 μL/ウェル、DMSO最終濃度0.5%（v/v））、さらに20時間、5%二酸化炭素存在下、37にて細胞を培養した。対照群（コントロール）には、試料を含まないDMSOのみを同じ濃度（DMSO；0.5%（v/v））となるように添加した。

【0067】

40

培養後、培養プレートを遠心分離（2,000 rpm、10分）して肝細胞を底面に沈降させた後、上清（培地）を除去し、各ウェルに蒸留水を120 μLずつ添加し、ついで超音波処理により、各ウェル内の肝細胞を破碎した。培養プレートをさらに遠心分離（2,000 rpm、10分）して、得られた上清80 μLをアッセイプレート（アサヒテクノガラス）に分離した。この上清中の中性脂質（トリグリセリド）の量を和光純薬社製試薬トリグリセライドEテストワコーにより定量し、肝細胞内中性脂質量とした。なお、実験はn＝4で行った。各試験群および対照群の中性脂質量の平均値を求め、対照群の中性脂質量に対する試験群の中性脂質量の割合を、以下の式に従って計算した。

【0068】

【数 1】

$$\text{細胞内中性脂質含量(\%)} = \frac{\text{試験群の中性脂質濃度 (mg/dL)}}{\text{対照群の中性脂質濃度 (mg/dL)}} \times 100$$

【0069】

結果を表 1 に示す。

10

【0070】

【表 1】

	ローズヒップ抽出物 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	細胞内中性脂質含量 (%) ^{a)}
対照群	0	100 $\pm$ 10
試験群	1	87 $\pm$ 10
	3	79 $\pm$ 3*
	10	76 $\pm$ 5*
	30	63 $\pm$ 4**
	100	51 $\pm$ 2**
	300	51 $\pm$ 5**

20

a): 平均値 $\pm$ 標準誤差

【0071】

表 1 において試験群と対照群との有意差の検定には、Dunnett の多重比較検定を用いた。危険率 (p) が 0.05 以下である場合を有意とし、有意な場合、末尾に * : p < 0.05 および ** : p < 0.01 の符号を付して表記した。以下、各表における有意差検定においても、同じ意味を表す。

30

【0072】

表 1 の結果から、ローズヒップ抽出物を肝細胞に接触させることにより、肝細胞内に蓄積されている中性脂質が、ローズヒップ抽出物濃度に依存して減少する傾向が明らかになった。

【0073】

一方、この試験とは別に、実施例 1 で調製したローズヒップ抽出物を 100 $\mu\text{g/mL}$ 含む試料溶液 (DMSO を 0.5% (v/v) 含む) が、中性脂質の定量に使用した測定試薬 (トリグリセライド E テストワコー) の反応を阻害するか否かを検討した。この結果、抽出物と DMSO を含む試料溶液が測定試薬の反応を阻害しなかった。このことから、ローズヒップ抽出物は肝細胞内の中性脂質量を減少させることに寄与していることは明らかである。

40

【0074】

(実施例 2)

ローズヒップ (種子を含む果実) 破碎物をハーブの原料として用いたこと以外は実施例 1 と同様にして、ローズヒップの果実抽出物の DMSO 溶液を調製し、実施例 1 と同様にして、対照群の中性脂質量に対する試験群の中性脂質量の割合を求めた。結果を表 2 に示す。

50

【 0 0 7 5 】

【 表 2 】

	ローズヒップ抽出物 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	細胞内中性脂質含量 (%) ^{a)}
対照群	0	100 $\pm$ 9
試験群	1	80 $\pm$ 4**
	3	71 $\pm$ 6**
	10	58 $\pm$ 5**
	30	49 $\pm$ 6**

a): 平均値 $\pm$ 標準誤差

【 0 0 7 6 】

この結果は、実施例 1 と同様、ローズヒップ（種子を含む果実）の抽出物を肝細胞に作用させることにより、肝細胞内の中性脂質量が、ローズヒップ抽出物濃度に依存して減少する傾向を示した。また、ローズヒップ抽出物による脂肪代謝改善効果は、種子を含む果

【 0 0 7 7 】

（実施例 3）

ローズヒップ抽出物が、肝細胞における脂肪代謝改善効果を有することから、脂肪の代謝を促進する L - カルニチンを添加した場合の脂肪代謝改善効果のさらなる強化について検討した。培地 A 中に L - カルニチンを 0 . 1 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したこと以外は実施例 1 と同様にして、肝細胞の中性脂質含量を測定した。結果を表 3 に示す。

【 0 0 7 8 】

【 表 3 】

	ローズヒップ抽出物 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	カルニチン 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	細胞内中性脂質含量 (%) ^{a)}
対照群	0	0	100 $\pm$ 9
試験群	1	0	89 $\pm$ 9
	3	0	78 $\pm$ 3*
	0	0.1	96 $\pm$ 7
	0.3	0.3	95 $\pm$ 8
	1	0.1	71 $\pm$ 6**

a): 平均値 $\pm$ 標準誤差

【 0 0 7 9 】

ローズヒップ抽出物（果皮および果肉由来）および L - カルニチンをそれぞれ単独投与した場合には脂肪減少効果がみられない濃度であっても、ローズヒップ抽出物と L - カルニチンとを併用することにより、有意に脂肪含量が低下していた。このことは、相乗的に肝細胞内での脂肪代謝が亢進されることを示している。

【 0 0 8 0 】

(実施例 4

ローズヒップの代わりに、表 4 に記載のハーブを用いたこと以外は実施例 1 と同じ方法で各ハーブの抽出物の調製および試料溶液の調製を行い、そして、肝細胞の中性脂質含量を測定した。結果を表 4 に示す。なお、試験に用いた各ハーブの抽出物の濃度は、300 $\mu\text{g} / \text{mL}$ であった。

【 0 0 8 1 】

【表4】

No.	ハーブ抽出物(300 μ g/ml)	細胞内中性脂質含量(%) ^{a)}
0	なし	100 $\pm$ 9
1	カシア	61 $\pm$ 5**
2	ヨモギ	37 $\pm$ 3**
3	リンデン	45 $\pm$ 1**
4	トチュウ	71 $\pm$ 2**
5	エバーラスティングフラワー	46 $\pm$ 4**
6	オレンジピールビター	87 $\pm$ 4*
7	オールスパイス	41 $\pm$ 1**
8	サンダルウッド	43 $\pm$ 1**
9	ラベンダー	53 $\pm$ 1**
10	ラークスパー	70 $\pm$ 1**
11	サフラワー	78 $\pm$ 4**
12	ローズマリー	54 $\pm$ 4**
13	セイジ	59 $\pm$ 1**
14	オニオン	74 $\pm$ 1**
15	ダンデリオン	81 $\pm$ 3**
16	ユーカリ	69 $\pm$ 5**
17	ルー	79 $\pm$ 5*
18	スターアニス	77 $\pm$ 8**
19	ガイヨウ	40 $\pm$ 2**
20	セイヨウオドリコソウ	75 $\pm$ 5*
21	ブラックコホシュ	58 $\pm$ 4**
22	パイン	68 $\pm$ 3**
23	ハイビスカス	77 $\pm$ 3**
24	デイジーフラワー	63 $\pm$ 4**
25	マジョラム	51 $\pm$ 2**
26	アップルフルーツ	61 $\pm$ 3**
27	クレソン	71 $\pm$ 3**
28	ペパーミント	58 $\pm$ 1**
29	ディル	79 $\pm$ 5*
30	セボリ	39 $\pm$ 2**
31	ローマンカモミール	51 $\pm$ 5**
32	マグワート	58 $\pm$ 1**
33	カモミール	61 $\pm$ 3**
34	クローブ	47 $\pm$ 2**
35	メース	75 $\pm$ 5*
36	ヒソップ	66 $\pm$ 3**
37	ペニーローヤル	64 $\pm$ 2**
38	ガーリック	119 $\pm$ 5
39	レモンピール	93 $\pm$ 5
40	レッドクローバー	92 $\pm$ 8
41	コリアンダー	109 $\pm$ 4
42	オレンジフラワー	108 $\pm$ 8

a): 平均値 $\pm$ 標準誤差

表4に記載の各ハーブに由来する抽出物のうち、No. 1～37のハーブの抽出物は、いずれも肝細胞内の中性脂質含量を有意に減少させた。しかし、No. 38～42のハーブの抽出物は、肝細胞内の中性脂質含量を有意に減少させなかった。

【0083】

(実施例5)

実施例1で調製したローズヒップ抽出物を、実験動物(マウス)に経口投与して、肝臓における脂肪代謝改善効果を検討した。

【0084】

実験は、紀和実験動物(和歌山)より購入したddY系雄性マウス(6～7週齢)を約1週間、馴化飼育した。馴化期間中、MF固形食(オリエンタル酵母工業)を飼料として与え、飲水は水道水を自由摂取させた。馴化期間終了後、約20時間絶食させて本実験に供した。実験には、各試験群および対照群につき、一群7匹のマウスを用いた。絶食下の試験群の各マウスに対し、500mg/kg/体重または1000mg/kg/体重となるように、実施例1で調製したローズヒップ抽出物を含有する5%(質量/体積:w/v)アラビアガム末(和光純薬工業)の水性懸濁液を、胃ゾンデを用いて経口投与(単回投与)し、さらに絶食を継続したまま24時間放置した。対照群には、5(w/v)%アラビアゴム水溶液を投与して、試験群と同様、さらに絶食を継続したまま24時間放置した。その後、マウスをエーテル麻酔下で致死させ、肝臓を採取し、重量を記録した。得られた肝臓をクロロホルム:メタノール=2:1(容量比)混液中でホモジナイズした後、遠心分離(3000rpm、10分)して、肝臓より脂質を抽出した。得られた遠心上清25μLを試験管に採取し、約60℃の水浴中で加温して有機溶媒を除いた。試験管に蒸留水25μLを添加した後、中性脂質量を実施例1と同様に測定した。測定値を、ホモジナイズに使用した組織重量および肝臓重量より肝臓全体に含まれる中性脂質量に換算し、対照群の中性脂質含量を100%として、ローズヒップ抽出物投与群の肝臓内に含まれる中性脂質量を算出した。結果を表5に示す。

【0085】

【表5】

	ローズヒップ抽出物 投与量 (mg/kg)	肝臓内中性脂質含量 (%) ^{a)}
対照群	0	100±9
試験群	500	78±8*
	1000	58±6**

a): 平均値±標準誤差

【0086】

表5に示すように、ローズヒップ抽出物の経口投与によって、マウスの肝臓内の中性脂質含量は、有意に低下した。すなわち、ローズヒップ抽出物の経口摂取は、脂肪肝の改善に有効であることが示され、さらには脂質の代謝を亢進させることから、肥満症の改善および予防についても有効であると考えられる。

【0087】

(実施例6)

実施例5のローズヒップ抽出物に代えて、表4のNo. 1～37のハーブ抽出物を用いたこと以外は実施例5と同様にして、経口投与によるマウス肝臓における脂肪代謝改善効果を検討した。結果を表6に示す。

【0088】

【表 6】

No.	ハーブ抽出物	肝臓内中性脂質含量 (%) ^{a)}	
		投与量(mg/kg)	
		500	1000
0	なし	100±9	100±9
1	カシア	70±9	59±7**
2	ヨモギ	110±15	73±8*
3	リンデン	45±9**	44±7**
4	トチュウ	98±12	80±9
5	エバーラスティングフラワー	79±5*	47±5**
6	オレンジピールビター	95±16	82±9
7	オールスパイス	69±8*	81±3*
8	サンダルウッド	93±5	78±5*
9	ラベンダー	91±8	68±6**
10	ラークスパー	88±6	80±8
11	サフラワー	109±12	90±5
12	ローズマリー	88±12	71±5**
13	セイジ	76±9	62±6**
14	オニオン	87±9	73±6*
15	ダンデリオン	90±13	88±6
16	ユーカリ	87±15	78±9
17	ルー	96±6	84±9
18	スターアニス	90±8	93±6
19	ガイヨウ	85±9	73±7
20	セイヨウオドリコソウ	88±9	72±5**
21	ブラックコホシュ	96±13	75±13
22	パイン	90±11	78±13
23	ハイビスカス	93±14	76±11
24	デイジーフラワー	87±13	70±9*
25	マジョラム	95±11	87±9
26	アップルフルーツ	91±13	71±4*
27	クレソン	88±15	72±6
28	ペパーミント	78±10	62±5**
29	ディル	93±6	78±7
30	セボリ	92±21	66±10**
31	ローマンカモミール	81±17	62±7**
32	マグワート	103±18	88±6
33	カモミール	82±10	63±7**
34	クローブ	96±15	78±15
35	メース	89±13	77±9
36	ヒソップ	91±15	78±8
37	ペニーローヤル	79±8	61±5**

a): 平均値±標準誤差

【0089】

表 6 に示す各ハーブ抽出物は、経口摂取によってもマウス肝臓内の中性脂質含量を低下させることが明らかになった。従って、ハーブ抽出物を経口摂取することにより、脂肪の燃焼部位である肝臓における脂質の代謝を促進し、その結果、肝臓中の中性脂質含量の低下を促すと考えられる。また、脂質の燃焼が促進されることから、肥満の軽減に対しても寄与することが推察された。

【0090】

(実施例 7)

肥満および生活習慣病のリスクファクターの一つである内臓脂肪に対するローズヒップ抽出物の摂取による影響を検討した。

【0091】

実験動物として、紀和実験動物（和歌山）から購入した ddY 系雄性マウス（10 週齢）を使用した。ローズヒップ抽出物としては、実施例 1 で調製したローズヒップ抽出物を用いた。

【0092】

実験には、各試験群および対照群につき、一群 8 匹のマウスを用いた。各マウスには MF 固形食（オリエンタル酵母工業）を自由に摂取させ、飲水は水道水をポリカーボネート製吸水瓶にて自由に摂取させた。試験群のマウスに対して、ローズヒップ抽出物（果皮及び果肉由来）を含有する 5%（質量/体積：w/v）アラビアガム末（和光純薬工業）の水性懸濁液を毎日 1 回、経口投与した。ローズヒップ抽出物は、250、500 および 1000 mg/kg 体重/日となるように水性懸濁液に混合し、マウスに経口投与した。他方、対照群には 5%（w/v）アラビアゴム水溶液のみを投与群と同量、経口投与した。飼育開始から 30 日間、各マウスの体重の推移を観察した。実験最終日に 20 時間の絶食後、エーテル麻酔により致死させ、脂肪部分を摘出、回収して、内臓脂肪量を測定した。なお、本実施例において、内臓脂肪量というときは、便宜上、マウス腹腔内における腸間膜脂肪、腎臓周囲脂肪および副睾丸脂肪の合計質量をいい、肝臓中の中性脂質の量を含まない。肝臓中の中性脂質の量は、実施例 5 と同じ方法で測定した。結果を表 7 示す。

【0093】

【表 7】

	ローズヒップ投与量 (mg/kg/日)	体重 (g)	内臓脂肪 (mg)	肝臓中の中性 脂質含量 (mg)
対照群	0	44.0±0.5	2513±155	65.9±5.8
試験群	250	40.7±0.3**	2231±160	62.7±3.9
	500	40.4±1.0**	1494±150**	60.3 ±7.5
	1000	39.0±0.4**	1198±74**	44.9±4.2*

投与量以外の数値は平均値±標準誤差を表す

【0094】

表 7 に示すように、ローズヒップ抽出物の経口投与により、有意な体重増加の抑制、内臓脂肪の低減、および肝臓中の中性脂質量の減少が見られることを示している。従って、ローズヒップ抽出物は、脂肪肝の改善だけではなく、体重の減少（痩身）に寄与し、さらに生活習慣病の発症において重要な役割を果たす内臓脂肪を減少させることがわかった。

【0095】

(実施例 8)

ローズヒップ抽出物の代わりに、表 8 に記載のハーブ抽出物を用いたこと以外は実施例 7 と同様にして、各ハーブ抽出物をマウスに経口投与（30 日間）した場合の体重および内臓脂肪の質量変化を検討した。各ハーブ抽出物の投与量は 1000 mg/kg 体重/日とした。結果を表 8 に示す。

【0096】

【表 8】

	体重 (g)	内臓脂肪質量 (mg)
対照群	44.5±0.6	2631±201
カシア	41.1±0.4*	2023±148
ヨモギ	40.3±0.4**	1862±166*
リンデン	40.6±0.3**	1523±183**
エバーラスティングフラワー	40.3±0.3**	1832±166**
オールスパイス	42.8±1.0	2497±213
ラベンダー	42.0±0.9	2013±169*
対照群	44.8±0.7	2718±193
ラークスパー	42.1±1.0	2618±202
サフラワー	43.0±0.8	2468±188
オニオン	42.3±0.9	2236±228
ユーカリ	40.8±0.7**	1782±162**
ルー	43.2±0.6	2431±206
ブラックコホシュ	40.3±0.5**	1806±156**
対照群	45.1±0.6	2581±188
ハイビスカス	41.9±0.9	1851±165*
デイジーフラワー	42.3±0.9	2036±186
マジョラム	40.3±0.4**	1813±155**
ペパーミント	40.2±0.6**	1768±165**
セボリ	39.4±0.3**	1632±138**
クローブ	43.1±0.7	2487±169
メース	42.8±0.4*	2036±183
ペニーローヤル	39.7±0.4**	1823±166**

数値は平均値±標準誤差を表す

【0097】

表 8 に記載の各ハーブ抽出物は、経口摂取によって、体重増加の抑制効果および内臓脂肪量の減少効果を奏することが示された。

【0098】

(実施例 9)

ローズヒップ抽出物の摂取による抗肥満効果をヒトにおいて検討した。ローズヒップ抽出物として、実施例 1 で調製したローズヒップ抽出物を用いた。試験は森下仁丹株式会社のボランティアの健康成人男性(24~40才)で、BMI による肥満度 1 (BMI = 25~30 未満)、および肥満度 2 (BMI = 30~35 未満) に該当する被験者 10 名により実施した。なお、BMI (Body Mass Index) とは、該当者の体重(kg)を身長(m)の 2 乗で除した値である。ローズヒップ抽出物の摂取量は、1 日あたり乾物量で 900 mg (食間 2 回および就寝前に 1 回各 300 mg) とした。摂取期間は 30 日間とし、実験開始時および最終日に体重および体脂肪率を、タニタ社製脂肪計付ヘルスメーター TBF-560 を使用して測定した。測定結果は平均値±標準誤差で表記し、有意差の検定は初期値に対して行った。結果を表 9 に示す。

【0099】

【表 9】

	体重 (kg)	BMI	体脂肪率 (%)
初期値	84.0±2.2	27.9±0.6	27.7±1.0
30日後	81.8±1.7	27.2±0.6	25.0±1.1*

数値は平均値±標準誤差を示す

10

【0100】

表 9 に示した結果より、ローズヒップ抽出物の経口摂取により、体重および体脂肪率が低下したことがわかる。

【0101】

(実施例 10)

ハーブ抽出物の経口摂取用の応用例として、チュアブル錠剤処方例を表 10 に示す。

【0102】

【表 10】

20

成分	配合量
ハーブ抽出物	10
マルトシルシクロデキストリン	14
コーンスターチ	11
ブドウ糖	38
ゼラチン	5
香料	0.2
ハッカ	3.8
タイム	2
無水リン酸水素カルシウム	15
ショ糖脂肪酸エステル	1
合計	100 (質量部)

30

【0103】

チュアブル錠の調製は、以下のように行った。表 10 の成分中、香料、ハッカ、タイム、ショ糖脂肪酸エステルを除いた材料をミルでよく混合した後、蒸留水を加えて成形可能な適当な粘度まで練合する。ここに、ハッカ、タイム、ショ糖脂肪酸エステルを加えてさらに練合した後、最後に香料を加えて、押し出し造粒にて顆粒を作製し、40 で乾燥後、打錠機を用いてチュアブル錠を得た。

40

【0104】

(実施例 11)

さらに、ハーブ抽出物の、別の経口摂取の応用例として、ドリンク剤の処方例を表 11 に示す。

【0105】

【表 1 1】

成分	配合量
ハーブ抽出物	10.0 g
乳酸カルシウム・5水和物	46.1 g
DL-酒石酸ナトリウム	10.0 mg
コハク酸	1.0 mL
エリスリトール	5.0 g
クエン酸	1.2 g
ビタミン C	0.5 g
香料	1.0 mL
塩化カリウム	0.1 g
硫酸マグネシウム	50.0 mg

10

【0106】

ドリンク剤の調製は、以下の様に行った。表 1 1 に記載の各成分を全て蒸留水 8 0 0 m L に溶解し、さらに蒸留水を加えて全量を 1 0 0 0 m L とした後、0 . 2 2 μ m の除菌フィルターを通過させて、1 0 0 m L ずつ褐色瓶に無菌充填することにより、ハーブ抽出物を 2 0 0 m g 含有するドリンク剤を調製した。

20

【産業上の利用可能性】

【0107】

本発明の脂肪代謝改善組成物は、天然のハーブに由来するため安全性が高く、内服により、体脂肪および内臓脂肪を顕著に減少させる効果がある。そのため、肥満や脂肪肝に伴う疾病の予防及び治療に有効であり、応用範囲が極めて広いものである。

フロントページの続き

- (72)発明者 浅田 雅宣
大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号 森下仁丹株式会社内
- (72)発明者 河原 有三
大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号 森下仁丹株式会社内
- (72)発明者 吉川 雅之
大阪府箕面市栗生外院4丁目2番7号

審査官 鶴見 秀紀

- (56)参考文献 米国特許第05904924(US,A)
特開平09-176004(JP,A)
特開2005-060366(JP,A)
Gonzales,I. et al ,Dietary Rose Hip and Corn Oils Effects on Biliary and Plasma Lipid
Ptterns,and Hepatocyte Membra FR ,Nutrition Reports International , 1989年 ,Vol.40
,No.2 , pp.271-279

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A61K 36/73
A61K 31/198
A23L 1/30
BIOSIS(STN)
CAPLUS(STN)
JICSTファイル(JOIS)
MEDLINE(STN)