

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5771412号
(P5771412)

(45) 発行日 平成27年8月26日 (2015. 8. 26)

(24) 登録日 平成27年7月3日 (2015. 7. 3)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/688 (2006. 01) A 6 1 K 31/688
A 6 1 P 3/02 (2006. 01) A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 21/00 (2006. 01) A 6 1 P 21/00
A 2 3 L 1/30 (2006. 01) A 2 3 L 1/30 Z

請求項の数 2 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2011-44977 (P2011-44977)	(73) 特許権者	000000918 花王株式会社
(22) 出願日	平成23年3月2日 (2011. 3. 2)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1 〇号
(65) 公開番号	特開2012-180311 (P2012-180311A)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(43) 公開日	平成24年9月20日 (2012. 9. 20)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
審査請求日	平成25年12月20日 (2013. 12. 20)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持久力向上剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

セラミドシリアチンを有効成分とする持久力向上剤。

【請求項2】

セラミドシリアチンを有効成分とする抗疲労剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、広義の運動に対する持久力向上剤及び抗疲労剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、交通手段の発達や情報・通信技術の発展に伴い、運動が不足している。運動不足は、持久力の低下や筋力の低下等、運動機能の低下の原因となり、その後のQOL (quality of life: 生活の質) に重大な悪影響をもたらすと考えられる。また、加齢に伴う筋萎縮や持久力、筋力の低下は運動機能を低下させ、寝たきり等の原因となる。したがって、日常の生活機能を改善、維持し、健康寿命を延伸するためには、日頃から運動機能を維持または高めておくこと、また老化に伴う運動機能の低下を抑制することが重要である。

【0003】

運動機能を向上させるには、運動トレーニングを行うことが適切であるといえるが、忙

しさのため十分な運動をする時間がとれない人や、運動してもすぐに疲労してしまい、継続して運動できない人も多いのが現状である。また、高齢者においては、適度な運動を実践する、あるいはリハビリテーションを実践する等が運動能力低下を防ぐ手段として用いられているが、モチベーションの維持の困難さや怪我の恐れもあり、現実的にはなかなか難しく、より効果的な方法が望まれている。

【0004】

これらの問題を解決する一つ的手段として、持久力向上作用や抗疲労作用を有する食品成分を日常的に摂取することが考えられる。持久力向上作用や抗疲労作用を有する成分の例としては、例えば、カテキン（特許文献1）、サンザシ抽出物（特許文献2）、霊芝成分（特許文献3）、プロアントシアニジン及びリコペン（特許文献4）、コエンザイムQ10やカルニチン配合物（特許文献5）、グルタミンペプチド（特許文献6）、レスベラトロール及びノ又はブドウ葉抽出物（特許文献7）、ヒドロキシプロピル化澱粉（特許文献8）、オリーブ抽出物（特許文献9）等が知られている。

10

【0005】

一方、セラミドシリアチンは、スフィンゴイド塩基と脂肪酸からなるセラミド骨格にシリアチン、すなわち2-アミノエチルホスホン酸がエステル結合した構造を有する物質であり、イカやタコ、貝等の軟体動物に広く分布していることが知られている（特許文献10）。セラミドシリアチンの生理機能としては、抗血管形成誘導作用や抗ガン作用が報告されている（非特許文献1）。

20

【0006】

しかし、セラミドシリアチンが、持久力をはじめとする運動能力や疲労に対して与える影響についてはこれまで知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開2005-89384号公報

【特許文献2】特開平8-47381号公報

【特許文献3】特開平5-123135号公報

【特許文献4】特開2005-334022号公報

【特許文献5】特開2005-97161号公報

30

【特許文献6】特開2005-97162号公報

【特許文献7】特開2007-145809号公報

【特許文献8】特開2008-013460号公報

【特許文献9】特開2009-161459号公報

【特許文献10】特開2005-2324号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】J. Agric. Food Chem. 2009, 57, 5201-5210

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、優れた持久力向上作用、抗疲労作用を有し、且つ安全性の高い医薬品、医薬部外品及び食品を提供することに関する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、身体機能向上において有効な成分の探索を行った結果、セラミドシリアチンに持久力向上作用、抗疲労作用の効果があり、持久力向上剤、抗疲労剤として有用であることを見出した。

【0011】

50

すなわち、本発明は、以下に係るものである。

(1) セラミドシリアチンを有効成分とする持久力向上剤。

(2) セラミドシリアチンを有効成分とする抗疲労剤。

【発明の効果】

【0012】

本発明の持久力向上剤、抗疲労剤は、運動及び日常の動作及び労働を含む広義の運動に対する持久力向上、抗疲労効果を発揮する医薬品、医薬部外品及び食品等の有効成分として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

10

【図1】試験食13週間摂取後の限界遊泳時間の変化を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書において、「持久力向上」とは、スポーツ等の運動や筋肉労作を伴う労働、及び日常の動作等を含む広義の運動に対する持久力が向上することを意味し、抗疲労剤における「抗疲労」とは、当該運動によって生じる疲労を抑制又は回復することを意味する。

【0015】

本明細書において、「非治療的」とは、医療行為、すなわち治療による人体への処理行為を含まない概念である。

【0016】

20

本発明で用いられるセラミドシリアチンは、セラミドの第一級アルコール性ヒドロキシル基と2-アミノエチルホスホン酸のエステルであり、セラミドアミノエチルホスホン酸とも称されるスフィンゴ脂質である。例えば、頭足類に含まれるセラミドシリアチンには、脂肪酸分析の結果、主に炭素数16~24の飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸及び多価不飽和脂肪酸が含まれることが報告されている(Acta Alimentaria, Vol. 33(4), 359-370(2004))。本発明において、セラミドシリアチンを構成する脂肪酸は特に限定されないが、例えば、炭素数12~28のものを用いることができ、好ましくは16~24のものを用いることができる。脂肪酸は、飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸のいずれであってもよい。また、本発明で用いられるセラミドシリアチンは、1種であっても2種以上の混合物であってもよい。

30

【0017】

セラミドシリアチンは、特に限定されず、化学的に合成されたものや天然由来のものを用いることができる。例えば、セラミドシリアチンが含まれるイカやタコ、貝等の軟体動物、腔腸動物、原生動物、節足動物等の任意の部位や組織をそのまま、或いは粉碎、切断若しくは乾燥等の処理が施されたものを原料として、抽出法により得たものを使用することができる。さらに、必要に応じて有機化学合成法を組み合わせてもよい。

抽出手段は、具体的には、固液抽出、液液抽出、浸漬、煎出、浸出、還流抽出、超音波抽出、マイクロ波抽出、攪拌等の手段を用いることができる。

【0018】

40

抽出のための溶剤には、極性溶剤、非極性溶剤のいずれをも使用することができる。溶剤の具体例としては、例えば、水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の鎖状及び環状エーテル類；ポリエチレングリコール等のポリエーテル類；スクワラン、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；及び超臨界二酸化炭素；ピリジン類；油脂、ワックス等その他オイル類等の有機溶剤；ならびにこれらの混合物が挙げられる。好適には、アルコール類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類及びそれらの混液が挙げられる。

【0019】

50

溶剤の使用量としては、原料 1 g に対して 1 ~ 100 mL が好ましく、抽出時間としては、1 分間 ~ 30 日間がより好ましい。このときの抽出温度は、0 ~ 溶媒沸点、好ましくは 20 ~ 50 である。

斯くして得られる抽出物は、抽出液や画分をそのまま用いてもよく、適宜な溶媒で希釈した希釈液として用いてもよく、或いは濃縮物や乾燥物としてもよい。

【0020】

このようにして得られるセラミドシリアチンは、医薬品上又は食品上許容し得る規格に適合し、本発明の効果を発揮するものであれば、粗精製物であってもよく、さらに公知の分離精製方法を適宜組み合わせるこれらの純度を高めてもよい。精製手段としては、有機溶剤沈殿、遠心分離、限界濾過膜、高速液体クロマトグラフやカラムクロマトグラフ等が

10

【0021】

セラミドシリアチンは、後記実施例に示すように、マウスにおいて遊泳持久力を有意に向上させたことから、持久力向上作用、抗疲労作用を有する。従って、セラミドシリアチンは、持久力向上、抗疲労のために使用することができる。当該使用は、ヒト若しくは非ヒト動物、又はそれらに由来する検体における使用であり得、また治療的使用であっても非治療的使用であってもよい。

また、セラミドシリアチンは、持久力向上剤、抗疲労剤（以下、「持久力向上剤等」）として使用することができる。さらにこれらの剤を製造するために使用することができる。このとき、当該持久力向上剤等には、当該セラミドシリアチンを単独で、又はこれ以外に、必要に応じて適宜選択した担体等の、配合すべき後述の対象物において許容されるものを使用してもよい。なお、当該製剤は配合すべき対象物に応じて常法により製造することができる。

20

【0022】

当該持久力向上剤等は、持久力の向上、疲労の抑制又は回復等の各効果を発揮する、ヒト若しくは動物用の医薬品、医薬部外品、食品、又は飼料の有効成分として配合して使用することができる。また、当該持久力向上剤等は、持久力の向上、疲労の抑制又は回復をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した食品、機能性食品、病者用食品、特定保健用食品等に応用できる。

【0023】

本発明の持久力向上剤等を医薬品の有効成分として用いる場合、当該医薬品は任意の投与形態で投与され得る。投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、坐剤、吸入薬、経皮吸収剤、外用剤等による非経口投与が挙げられる。

30

このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、本発明の持久力向上剤等を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせる用いることができる。

【0024】

これらの投与形態のうち、好ましい形態は経口投与であり、持久力向上剤等を含む経口投与用製剤中のセラミドシリアチンの含有量は、一般的に 0.01 ~ 100 質量%、特に 0.1 ~ 100 質量% が好ましく、更に好ましくは 1 ~ 100 質量% とするのが好ましい。

40

【0025】

本発明の持久力向上剤等を食品の有効成分として用いる場合、その形態は、固形、半固形または液状であり得る。例としては、パン類、ケーキ類、麺類、菓子類、ゼリー類、冷凍食品、アイスクリーム類、乳製品、飲料などの各種食品の他、上述した経口投与製剤と同様の形態（錠剤、カプセル剤、シロップ等）が挙げられる。

種々の形態の食品を調製するには、本発明の持久力向上剤等を単独で、又は他の食品材料や、溶剤、軟化剤、油、乳化剤、防腐剤、香料、安定剤、着色剤、酸化防止剤、保湿剤

50

、増粘剤等を適宜組み合わせ用いることができる。当該食品中のセラミドシリアチンの含有量は、一般的に0.01～100質量%とするのが好ましく、0.1～100質量%とするのがより好ましく、更に好ましくは1～100質量%とするのが好ましい。

【0026】

また、本発明の持久力向上剤等を、飼料の有効成分として用いる場合には、当該飼料としては、例えば牛、豚、鶏、羊、馬等に用いる家畜用飼料、ウサギ、ラット、マウス等に用いる小動物用飼料、マグロ、ウナギ、タイ、ハマチ等に用いる魚介類用飼料、犬、猫、小鳥、リス等に用いるペットフード等が挙げられる。

尚、飼料を製造する場合には、本発明の持久力向上剤等の他に、牛、豚、羊等の肉類、蛋白質、穀物類、ぬか類、粕類、糖類、野菜、ビタミン類、ミネラル類等一般に用いられる飼料原料、更に一般的に飼料に使用されるゲル化剤、保型剤、pH調整剤、調味料、防腐剤、栄養補強剤等を組み合わせ用いることができる。

また、飼料中の、本発明のセラミドシリアチンの含有量は、その使用形態により異なるが、通常0.0001～20質量%であり、0.001～10質量%が好ましく、0.01～5質量%がより好ましい。

【0027】

上記製剤の投与量又は摂取量は、対象者の状態、体重、性別、年齢又はその他の要因に従って変動し得るが、経口投与又は摂取の場合成人1人当たり、セラミドシリアチンとして1日あたり0.1～1000mg/60kg体重とすることが好ましく、特に1～250mg/60kg体重とするのが好ましい。

【0028】

本発明の持久力向上剤等は、特に限定されないが、身体活動時に投与又は摂取するのが好ましく、特に投与又は摂取に運動を組み合わせるのが好ましい。運動を組み合わせる場合には、運動前後1時間以内に摂取することが好ましい。組み合わせる運動としては、継続して行うことにより筋力低下を抑制できる強度又は筋力を向上できる強度の運動が挙げられる。

また、上記製剤は、1週間に週3日以上、特に5日以上投与又は摂取するのが好ましく、毎日投与又は摂取するのが更に好ましい。また、投与又は摂取する継続期間は、2週間以上とするのが好ましく、4週間以上とするのが更に好ましい。

投与又は摂取対象者としては、それを必要としている者であれば特に限定されないが、本発明の持久力向上剤等は持久力の向上等を図ることができることから、特に、運動愛好者やアスリート、運動不足者、中高年者、ベッドレスト者における投与又は摂取が有効である。

【実施例】

【0029】

製造例1 セラミドシリアチンの調製

イカミール(イカ肉質乾燥物、日本化学飼料より入手)1Kgをとり、ヘキサン-エタノール(1:1)混液3Lを加え、室温下で3時間攪拌抽出した。ろ過後、ろ過残渣に再度ヘキサン-エタノール(1:1)混液3Lを加え、室温下で3時間攪拌抽出した。抽出液は、併せて減圧濃縮した後、ヘキサン500mL、ラヂオライトデラックスW-50(昭和化学工業)50gを加え溶解した後、ろ過し、減圧濃縮した。これによりイカミール抽出物97gを得た。

得られたイカミール抽出物のうち、40gをとり、アセトン800mLを加え、氷冷下にホモキサー(TKオートホモキサー、特殊機化工業社製)にて分散した。その後、遠心分離により、アセトン可溶画分を除去した。同様の操作をさらに2回繰り返した後、沈殿物をヘキサンに溶解し回収した。これを濃縮、乾燥し、アセトン不溶画分1(10g)を得た。

さらに、本アセトン不溶画分1に0.4mol/LのKOH-MeOH溶液200mLを加え、37℃で4時間攪拌し、加水分解反応を行った。反応終了後、クロロホルム400mLおよび0.9%食塩水を加え、抽出操作を行った。得られるクロロホルム層を減

10

20

30

40

50

圧濃縮し、アルカリ安定画分 7.6 g を得た。

得られたアルカリ安定画分には、再度、アセトン 100 mL を加え、氷冷下にホモミキサー（TK オートホモミキサー、特殊機化工業社製）にて分散した。その後、遠心分離により、アセトン可溶画分を除去した。同様の操作をさらに 2 回繰り返した後、沈殿物をヘキサンに溶解し回収した。これを濃縮、乾燥し、アセトン不溶画分 2 (2.0 g) を得た。最後に、アセトン不溶画分 2 をクロロホルムに溶解した後、シリカゲルカラムクロマト（Silica-gel 60 《Merck 社製》 100 g 使用、カラムサイズ：30 × 290 mm）に供した。クロロホルム 50 mL、クロロホルム - メタノール (8/2) 1000 mL で展開した後、クロロホルム - メタノール (8/2) 500 mL およびクロロホルム - メタノール (65/35) 1500 mL での溶出分を併せて濃縮し、セラミドシリアチン精製品 0.6 g (収率：0.3%) を得た。

【0030】

得られたセラミドシリアチン精製品は、 ^1H および ^{13}C NMR 解析、DEPT、 ^1H - ^1H COSY、HSQC、HMBC の各解析により、その構造を同定した。なお、NMR 解析からは、スフィンゴ塩基部が異なる 2 種の分子種を含有すると推測された。NMR 解析における観測シグナルの同定結果を表 1 に示す。

【0031】

【表 1】

セラミドシリアチン			
	^1H δ (ppm) in $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$		^{13}C δ (ppm) in $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$
スフィンゴ塩基部			
1	4.02, 3.87(m, each 1H)		63.8
2	3.88(m, 1H)		54.0
3	3.99(m, 1H)		71.1
4	5.38(dd, 0.5H, J=7, 15Hz)	5.43(dd, 0.5H, J=7, 15Hz)	129.0
5	5.64(m, 0.5H)	5.67(m, 0.5H)	129.5
6	1.95(m, 1H)	2.02(m, 1H)	134.3
7	1.32(m, 1H)	2.11(m, 1H)	32.4
8	1.20(m, 8H)	5.27(t, 0.5H, J=6Hz)	29.2
9		5.30(t, 0.5H, J=6Hz)	29.7
10		1.95(m, 1H)	27.1
11		1.32(m, 1H)	29.7
12-13		1.20(m, 4H)	29.2-29.7
14			31.8-31.9
15		22.6	
16	0.83(t, 3H, J=7Hz)		14.1
脂肪酸部			
1			174.2
2	2.11(m, 2H)		36.5
3	1.51(m, 2H)		26.0
4-13			29.2-29.7
14	1.20(m, 24H)		31.8-31.9
15			22.6
16	0.83(t, 3H, J=7Hz)		14.1
アミノエチルホスホン酸部			
1	3.07(m, 2H)		35.1
2	1.91(m, 2H)		24.5, 23.6

【0032】

試験例 1：セラミドシリアチンの持久力向上効果

<方法> セラミドシリアチンは、上記製造例 1 より調製したものをを用いた。

1 週間の予備飼育後、9 週齢の雄性 BALB/c マウス（日本チャールスリバー）を体重と遊泳持久力（後記方法により、マウス用流水プール（京大松元式運動量測定流水槽：流路断面積 = 0.405 m²）を用いて限界遊泳時間を測定）が等しくなるように 2 群（Cont 群、CAPE 群）に分けた（各群 8 匹）。群分け後、Cont 群のマウスにはコントロール食（10 質量%（以下、単に「%」とする）脂質、20% カゼイン、55.5% ポテトスターチ、8.1% セルロース、0.2% メチオニン、2.2% ビタミン（商品名：ビタミン混合 AIN-76、オリエンタルバイオサービス）、4% ミネラル（商品

名：ミネラル混合AIN-76、オリエンタルバイオサービス)含有)を、また、CAEPn群のマウスには、セラミドシリアチンを含む試験食(10%脂質、20%カゼイン、55.25%ポテトスターチ、8.1%セルロース、0.2%メチオニン、2.2%ビタミン、4%ミネラル、0.25%セラミドシリアチン含有)を13週間給餌した。給餌期間中、Cont群およびCAEPn群のマウスにおいては、限界遊泳時間(7L/minの流量でマウスが泳げなくなった時点)を週に1度測定した。尚、この間、マウスを運動に慣らすため、週2回の遊泳トレーニング(6L/min、30min)を施した。

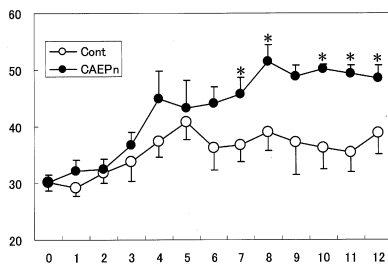
【0033】

<結果>図1に、セラミドシリアチンが遊泳持久力に及ぼす影響を示す。セラミドシリアチン投与マウスでは、投与開始後早期から持久力の向上が認められ、投与開始7週後以降は、Cont群に対して有意な持久力向上を認めた(* $p < 0.05$)。また、持久力が向上することにより身体疲労に対する耐性が向上すると考えられる。したがって、セラミドシリアチンは抗疲労に有効であることが確認された。

10

【図1】

スフィンゴ脂質長期摂取による限界遊泳時間の変化



図は、平均値±SEで示した(n=8)。* $p < 0.05$ vs Cont. by one-way ANOVA and Fisher's test.

フロントページの続き

- (74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
- (72)発明者 橋爪 浩二郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 太田 宣康
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 原水 聡史
栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

審査官 長岡 真

- (56)参考文献 特開 2 0 1 0 - 2 4 6 5 0 1 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 0 8 4 5 3 1 (J P , A)
特開 2 0 0 4 - 2 5 4 6 3 2 (J P , A)
特開昭 6 1 - 2 8 5 9 6 6 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 1 6 1 7 0 3 (J P , A)
特開 2 0 1 0 - 0 5 9 1 5 5 (J P , A)
J. Agric. Food Chem., 2009, vol.57, p.5201-5210

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 6 8 8
A 6 1 P 3 / 0 2
A 6 1 P 2 1 / 0 0
A 2 3 L 1 / 3 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)