

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03825475.1

A61K 31/198

A61K 31/401

A61K 31/405

A61K 31/4172

A61P 25/28

A61P 43/00

[43] 公开日 2005 年 11 月 30 日

[11] 公开号 CN 1703214A

[22] 申请日 2003.9.30 [21] 申请号 03825475.1

[30] 优先权

[32] 2002.9.30 [33] JP [31] 286487/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/012532 2003.9.30

[87] 国际公布 WO2004/028528 日 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.30

[71] 申请人 独立行政法人理化学研究所

地址 日本国埼玉县

共同申请人 明治乳业株式会社 阿部岳

[72] 发明人 阿部岳 土田博

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

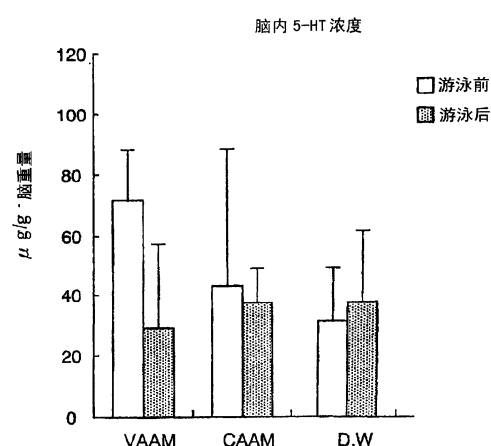
代理人 程金山

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

[54] 发明名称 改善中枢神经功能的氨基酸组合物

[57] 摘要

改善中枢神经功能的氨基酸组合物或氨基酸溶液, 包含苏氨酸、脯氨酸、甘氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、谷氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸、组氨酸和精氨酸, 以及从以上组合物中除去色氨酸而衍生的氨基酸组合物或氨基酸溶液。这些氨基酸组合物具有如恢复中枢神经等改善中枢神经功能的作用, 是自然导向的, 基本没有副作用。



1. 改善中枢神经功能的氨基酸组合物或氨基酸溶液，包含苏氨酸、脯
5 氨酸、甘氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、
天冬氨酸、丝氨酸、谷氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸、组氨酸和精氨酸。

2. 权利要求1中定义的改善中枢神经功能的氨基酸组合物或氨基酸溶
液，其中含有各种氨基酸以使满足 2 到 15 摩尔苏氨酸、4 到 30 摩尔脯氨
酸、7 到 20 摩尔甘氨酸、4 到 8 摩尔缬氨酸、3 到 9 摩尔异亮氨酸、2 到
10 12 摩尔亮氨酸、1 到 9 摩尔酪氨酸、0.5 到 5 摩尔苯丙氨酸、5 到 11 摩尔
赖氨酸、0.1 到 5 摩尔天冬氨酸、0.1 到 5 摩尔丝氨酸、0.1 到 4 摩尔谷氨
酸、0.1 到 12 摩尔丙氨酸、0.1 到 5 摩尔蛋氨酸、0.1 到 5 摩尔色氨酸、0.1
到 5 摩尔组氨酸和 0.1 到 5 摩尔精氨酸。

3. 改善中枢神经功能的不含色氨酸的氨基酸组合物或氨基酸溶液，包
15 含苏氨酸、脯氨酸、甘氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙
氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、谷氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、组氨酸和
精氨酸。

4. 权利要求3中定义的改善中枢神经功能的不含色氨酸的氨基酸组
合物或氨基酸溶液，其中含有各种氨基酸以使满足 2 到 15 摩尔苏氨酸、4
20 到 30 摩尔脯氨酸、7 到 20 摩尔甘氨酸、4 到 8 摩尔缬氨酸、3 到 9 摩尔异
亮氨酸、2 到 12 摩尔亮氨酸、1 到 9 摩尔酪氨酸、0.5 到 5 摩尔苯丙氨酸、
5 到 11 摩尔赖氨酸、0.1 到 5 摩尔天冬氨酸、0.1 到 5 摩尔丝氨酸、0.1 到
4 摩尔谷氨酸、0.1 到 12 摩尔丙氨酸、0.1 到 5 摩尔蛋氨酸、0.1 到 5 摩尔
组氨酸和 0.1 到 5 摩尔精氨酸。

改善中枢神经功能的氨基酸组合物

5

技术领域

本发明涉及对中枢神经功能改善具有显著功能的氨基酸组合物和氨基酸溶液,更明确地涉及一种大黄蜂(*Vespa* 属)幼虫分泌的唾液中所包含的氨基酸组合物和氨基酸溶液,可以施用用于恢复疲劳后中枢神经功能。

10

发明背景

本发明人研究了一种大黄蜂幼虫分泌的唾液,考查了其应用,还阐明了其中所含氨基酸组合物的配方。

15

结果,发现在含于以上唾液中的大量氨基酸组合物中被命名为 VAAM 的氨基酸组合物具有加强运动功能的功能(日本专利, No.2518692)。加强运动功能的功能包括肌肉的耐力、营养和张力、以及疲劳恢复。

20

5-羟色胺,生理活性胺的一种,富含于脑、松果体、血小板和肠的肠嗜铬细胞(enterochromafin)中,在控制脑功能中起重要作用。脑内的 5-羟色胺浓度与脑功能密切相关。已知较高浓度的 5-羟色胺可诱导疲劳和催眠(hypnosis)产生,并通过与多巴胺或任何其它病态依赖的脑内胺类相互作用而剧烈减少。当然,5-羟色胺有强烈的控制情绪和身体的功能。

25

发明内容

本发明的一个目的是提供氨基酸组合物或氨基酸溶液,所提供的氨基酸组合物或氨基酸溶液恢复疲劳后的中枢神经功能并能实现中枢神经功能的改善。

30

本发明是改善中枢神经功能的氨基酸组合物,包含苏氨酸、脯氨酸、

甘氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、谷氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸、组氨酸和精氨酸。此外，还包括氨基酸溶液，特别是在液相中含有与以上组合物相同配方的水溶液。如下所述，液相中的各氨基酸有特定的和优选的混合比率。该氨基酸组合物及其溶液是自然导向的(nature-oriented)因而基本没有副作用，并5 有更高的降低 5-羟色胺的功能，5-羟色胺是疲劳后中枢神经功能的指标，所以它们在改善中枢神经功能方面非常优秀。

尽管从上述氨基酸组合物中除去一种或多种氨基酸后其对中枢神经功能的改善几乎不能实现，但只除去了色氨酸的氨基酸组合物和氨基酸溶液10 是例外，并且其具有比上述氨基酸组合物或其溶液更为卓越的对中枢神经功能的改善。理想地，这种氨基酸组合物或其溶液也包含如后所述的优选混合比率。

本发明将在下文中详述。

如上所述，VAAM 通过复杂机理而具有加强运动功能的作用。据推测15 VAAM 增强运动功能是许多功能组合的结果，例如加强脂肪代谢、提高肾脏功能及肾功能和体温升高。

根据这个观点，认为中枢神经功能的提高是运动功能的提高所必不可少的。

另一方面，脑内 5-羟色胺是疲劳后中枢神经功能的原因，并且认为瞌睡、20 不适感和疲劳是基于脑内 5-羟色胺浓度的升高。

基于 5-羟色胺量变化的对运动中中枢神经内 VAAM 功能的研究显示，作为 VAAM 的一个例子的上述氨基酸组合物很大程度上起到了恢复疲劳后神经功能的作用。

就是说，本发明人发现给因中枢神经疲劳而血液中 5-羟色胺浓度升高的25 的运动员施用具有上述指定配方的 VAAM，通过降低 5-羟色胺浓度去除了疲劳，从而获得了本发明。

依照本发明的第一氨基酸组合物（在下文中称为第一发明）包含，作为主要成分，17 种氨基酸，当以指定配方比率含有它们时，各种氨基酸特别理想。就是说，包含各种氨基酸使得满足 2 到 15 摩尔苏氨酸、4 到 3030 摩尔脯氨酸、7 到 20 摩尔甘氨酸、4 到 8 摩尔缬氨酸、3 到 9 摩尔异亮氨

酸、2 到 12 摩尔亮氨酸、1 到 9 摩尔酪氨酸、0.5 到 5 摩尔苯丙氨酸、5 到 11 摩尔赖氨酸、0.1 到 5 摩尔天冬氨酸、0.1 到 5 摩尔丝氨酸、0.1 到 4 摩尔谷氨酸、0.1 到 12 摩尔丙氨酸、0.1 到 5 摩尔蛋氨酸、0.1 到 5 摩尔色氨酸、0.1 到 5 摩尔组氨酸和 0.1 到 5 摩尔精氨酸。另外，可包含除以上以外的氨基酸、水溶性维生素、柠檬酸等酸或微量的其它添加剂。

依照本发明的第二氨基酸组合物（在下文中称为第二发明）包含，作为主要成分，除第一发明氨基酸组合物中色氨酸之外的 16 种氨基酸，所述 16 种氨基酸具有特定的混合比率，这种不包含色氨酸的氨基酸组合物具有和第一发明氨基酸组合物一样的或更好的改善中枢神经功能的作用。

各氨基酸优选为 L-氨基酸。

第一发明和第二发明中的氨基酸组合物可以粉剂的形式服用或溶解在水中后作为水溶液服用。给药可通过常用途径实施，如口服给药、直肠给药、注射或输注给药。

如果是口服给药，除了施用所述组合物本身外，所述组合物可作为粉状药物、粒剂、片剂、胶囊或锭剂，与医用载体、赋形剂（shaping agent）或稀释剂一起施用。然而，吸收固体粉剂和片剂可能需要更长的时间，因此优选口服施用所述组合物本身。如果是这样，给药可以溶液形式进行，所述溶液含有适当添加剂如包括氯化钠的盐、pH 调节剂或螯合剂。加入适当缓冲液或等渗剂并溶解于无菌蒸馏水后，所述组合物可用作注射剂。

服用所述组合物的时间没有特别限制，所述组合物可在疲劳后中枢神经功能产生之前或之后的任意时间服用。特别地，作为可饮用制剂摄入（例如，冷饮、粉状可饮用饮料、以营养和张力和补充营养为目的的药物饮料）。

本发明的组合物毒性极低，可在非常宽的泛围内确定给药量。给药量依给药方法和用药目标而定，通常，一剂为 0.5 到 5 克并优选 1 到 2 克，日剂量为 1 到 20 克，优选 4 到 10 克。如以溶液形式给药或服用，可每剂给药或服用 10 到 1000 毫升重量含量约 0.5 到 10% 的所述组合物溶液，优选每剂给药或服用 100 到 400 毫升重量含量约 1 到 4% 的组合物溶液。

从后述实施例易知，第一发明和第二发明的氨基酸组合物通过降低 5-羟色胺浓度而具有对疲劳后中枢神经功能的显著作用，而且所述氨基酸组合物是自然导向的并具有更低的毒性因而极其有效地改善了中枢神经的

功能。

如前所述，希望以溶液的形式使用本发明的氨基酸组合物，特别是以水溶液的形式。如果是这样，第一发明或第二发明的组合物可按照原状溶于水或各氨基酸分别溶于水并在溶液中实现以上配方。

5

附图简述

图 1 是显示了 VAAM、VAAM-TRP、CAAM 或 DW 和 5-羟色胺浓度之间关系的图表。

10 实施本发明的优选实施方案

尽管关于检测本发明氨基酸组合物改善中枢神经功能的实施例和比较例将被描述，但本发明不限于此。

[实施例 1]

VAAM 的制备

15 含特定配方的 17 种氨基酸组合物的营养液显示于表 1 中实施例 1 栏内，所述营养液通过将商购氨基酸混合并将其溶于水中而制备。

运动检测

12 小时未向洁净房间内 ddy-类雄性小鼠(SPF) (5 周龄) (每组 5 只小鼠) 20 供食后，按 37.5 $\mu\text{L/g}$ -体重的比率口服给药 1.8%的 VAAM。口服给药后 30 分钟，从各小鼠组的 5 只小鼠内取血并取脑。

在其余小鼠的尾部各附加 0.3 g 静负载。令其在 35℃水池中游泳 30 分钟后立刻取血和手术除脑。

手术除脑及样品制备

25 游泳 (notation) 之前和之后手术取出的脑立即称重，然后把这些脑用液氮冷冻。向冷冻的脑中加入比脑大九倍的量的 6% PCA(高氯酸)和 20 μL BHT(二丁基羟基甲苯)。用 Polytron 匀浆器匀浆后，用日立高速离心机在 4℃下以 10,000 rpm 离心 10 分钟，取 2 ml 上清液并冻干。向冻干后的样品中加入 100 μL 0.1M 乙酸缓冲液(pH:4.5)并完全溶解。

5-羟色胺分析

30 用日立高速色谱仪(L-6200)得到的组分用日立吸光度监测器(L-4000

UV-VIS)在 280 nm 下测量吸光度并用岛津公司(Shimadzu Corporation)的色谱板(chromatography pad)记录。所用色谱柱为 ODS-Silica (18c-5, 4.6 x 250 mm), 用含 10%甲醇和 1 mmol EDTA(乙二胺四乙酸)的 0.1 摩尔乙酸缓冲液(pH:4.5)作流动床, 流速为 1.0 ml/cm。测量结果显示于图 1 中的图内。

5 [比较例 1 和 2]

代替实施例 1 中的 VAAM, 使用表 1 所示的 CAAM(比较例 1)或蒸馏水(比较例 2, DW)。所述组合物在与实施例 1 相同的条件下施用于小鼠, 并在与实施例 1 相同的条件下测定 5-羟色胺的浓度。结果显示于图 1 中的图内。

10

表 1

氨基酸(摩尔%)	实施 例	比较例	
	1	1	2
	VAAM	CAAM	DW
Asp 天冬氨酸	0.2	7.5	-
Thr 苏氨酸	7.2	2.5	-
Ser 丝氨酸	2.5	8.0	-
Glu 谷氨酸	3.2	19.6	-
Pro 脯氨酸	18.0	8.5	-
Gly 甘氨酸	19.1	4.5	-
Ala 丙氨酸	6.0	4.5	-
Val 缬氨酸	5.9	5.5	-
Cys 半胱氨酸	-	0.4	-
Met 蛋氨酸	0.5	2.5	-
Ile 异亮氨酸	4.5	5.5	-
Leu 亮氨酸	6.2	8.5	-
Tyr 酪氨酸	6.0	5.0	-
Phe 苯丙氨酸	3.8	4.0	-
Lys 赖氨酸	8.6	7.0	-
Trp 色氨酸	2.2	1.0	-
His 组氨酸	2.6	2.5	-
Arg 精氨酸	3.5	3.0	-

对实施例 1 和比较例 1 和 2 的研究

实施例 1 中 VAAM 给药组在游泳前测量的 5-羟色胺浓度最高, 比较例 1 中 CAAM 给药组的较低, 比较例 2 中 DW 给药组的最低(参见图 1, 图 1 中 5-HT 指 5-羟色胺)。

5 比较例 1 中 CAAM 给药组的在游泳后测量的 5-羟色胺浓度最高, 比较例 2 中 DW 给药组的变得较高, 实施例 1 中 VAAM 给药组的最低(参见图 1)。

当比较游泳前后的 5-羟色胺浓度时, 实施例 1 中 VAAM 给药组的浓度降低最大, 比较例 1 中 CAAM 给药组的变得较小, 比较例 2 中 DW 给药组的反而升高了。

10 虽然据说脑中 5-羟色胺的浓度与血中色氨酸浓度成比例, 但图 1 中图示游泳前 5-羟色胺的浓度最大。尽管 VAAM 中的色氨酸含量是 CAAM 中的 2 倍或更多, VAAM 给药组在游泳后脑中的 5-羟色胺浓度比 CAAM 给药组的浓度还低。

这些结果强烈提示 VAAM 给药组对大脑有特殊的作用。

15 由于以上实施方案只为举例而描述, 因此本发明并不限于以上实施方案, 本领域技术人员可容易地据此进行各种修改或变更而不背离本发明的范围。

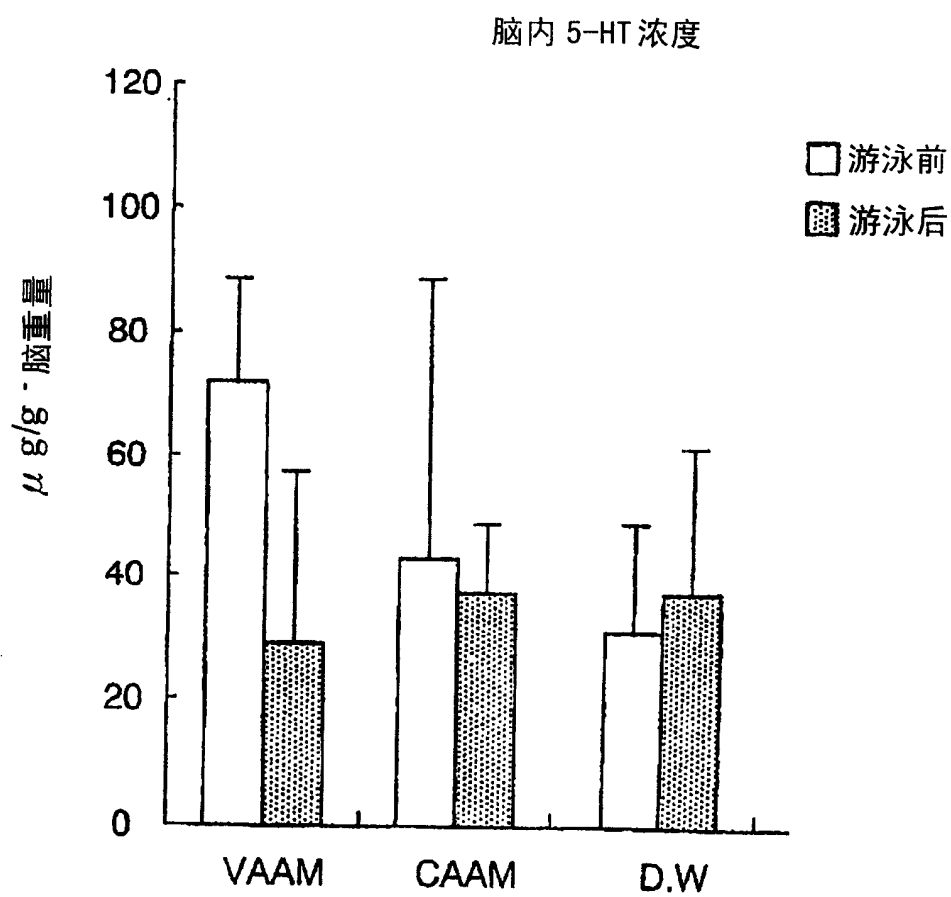


图 1