

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年2月27日(27.02.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/040216 A1

(51) 国際特許分類:

A23L 33/105 (2016.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2019/032688

(22) 国際出願日:

2019年8月21日(21.08.2019)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2018-154827 2018年8月21日(21.08.2018) JP

(71) 出願人: 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 黒木 豊 (KUROKI Yutaka); 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 日本たばこ産業株式会社内 Tokyo (JP). 宮崎 歴 (MIYAZAKI Koyomi); 〒3058560 茨城県つくば市梅園1-1-1 中央第1 国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP).

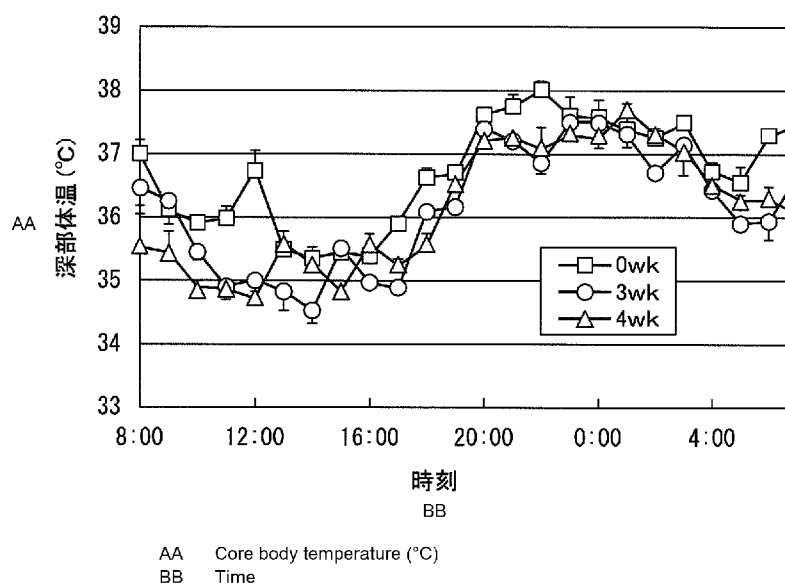
(74) 代理人: 田中 秀 ▲ て つ ▼, 外 (TANAKA Hidetetsu et al.); 〒1056032 東京都港区虎ノ門四丁目3番1号 城山トラストタワー3 2階 特許業務法人日栄国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) Title: CORE BODY TEMPERATURE REDUCING AGENT, FOOD PRODUCT, AND SLEEP AID

(54) 発明の名称: 深部体温低下剤、食品、睡眠改善剤



(57) Abstract: Provided is a novel core body temperature reducing agent. The core body temperature reducing agent according to the present invention contains tongkat ali extract as an active ingredient.

(57) 要約: 新規な深部体温低下剤を提供する。本発明の深部体温低下剤は、トンカット・アリからの抽出物を有効成分として含む。

[続葉有]

TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： 深部体温低下剤、食品、睡眠改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、深部体温低下剤、深部体温低下剤を含む食品、ならびに深部体温低下剤を含む睡眠改善剤に関する。

背景技術

[0002] 動物、植物を含む大部分の生物は、サーカディアンリズム（概日リズム）と言われる約24時間周期で変動する生理現象を有する。また、ヒトを含む恒温動物は、サーカディアンリズムの一つとして睡眠・覚醒リズム、すなわち活動期に体温が高く休息期に低くなる24時間周期の体温リズムを有している。

しかし、不規則な生活や食生活の乱れ、運動量の低下など生活習慣が乱れると、その24時間周期のリズムが崩れ、体温の変調と共に精神および肉体的な影響を及ぼすことが知られている。例えば、活動期（覚醒時）における持続的な体温の低下はいわゆる冷え性として知られているが、体温低下は免疫力の低下、創傷治癒遅延や、睡眠障害、肥満、うつ等の生理機能障害との関連性も示唆されている。

[0003] また、高体温の持続はいわゆる「うつ熱」とも言われ、体内で産生された熱がうまく皮膚表面から発散できず、体内にこもることによって引き起こされるものであり、熱中症や熱射病などが挙げられる。さらに悪化すると体温上昇に伴う臓器血流低下と多臓器不全で死に至ることもある。死亡しなかったとしても、特に重症例では脳機能障害や腎臓障害の後遺症を残す場合があるなど、生命にとって高体温状態は危険である。また、運動時には深部体温が上昇し、継続的な深部体温の上昇は運動継続時間を低下させることも知られており、効率の良い運動には深部体温を適度に下げることが必要である。このように、適切な深部体温の維持は生体にとって重要な事項である。

[0004] 近年、ストレスやうつ症状等で不眠など睡眠の問題を持つ人が増加してい

る。睡眠の質（内容）を改善する方法や剤については多数報告がされているが、いわゆる医薬品としての睡眠剤は副作用や継続的な投与による効果の低下などが報告されているものがあり、できるだけ自然な形での導眠又は持続した睡眠を付与できる方法が求められている。そのような中、体内の深部体温を正常化させることによる睡眠の質（内容）の改善について注目が集められつつある。

[0005] 睡眠にはレム睡眠（急速眼球運動を伴う睡眠）とノンレム睡眠（急速眼球運動を伴わない睡眠、徐波睡眠ともいう）があり、ノンレム睡眠がいわゆる深い睡眠と言われている。特にノンレム睡眠と深部体温には相関があることが知られており、例えば非特許文献1には、深部体温と睡眠との関係が記載され、深部体温が低下することで睡眠が誘発されると記載されている。非特許文献2には、アミノ酸“グリシン”を摂取することで深部体温が低下してノンレム睡眠の割合が向上された結果、睡眠の質（内容）および量が改善されると記載されている。

[0006] また、睡眠と深部体温の関係には、老化が大きく影響することも知られている。高齢者では、早朝覚醒や夜間の頻繁な覚醒といった睡眠障害が起こりやすい。これは、若年者と比べ高齢者では睡眠時の深部体温低下が少なく、体温上昇時期も早いために引き起こされると考えられている（非特許文献3）。また、このような高齢者における睡眠の質の悪化は、アルツハイマーやパーキンソン病患者の病状を悪化させることが報告されており、高齢者における深部体温低下及び睡眠の質の向上は、大きな課題となっている。

[0007] 特許文献1には、体温の上昇を抑制し、体温を容易に低下させることが可能な体温制御剤として、 γ -アミノ酪酸（GABA）からなる体温制御剤が記載されている。特許文献1によると、GABAは、副交感神経に作用し、血圧、心拍数の上昇を抑える。また、GABAにより、皮膚表面の血管が拡張することで、皮膚血流量が増加し、皮膚表面での体熱放散が促進される。その結果、血液温度の過度の上昇が抑えられるために、体の深部での体温の上昇が抑えられる。

また、特許文献1によると、体温が一時的に上昇した状態においては、上記の場合と同様に γ -アミノ酪酸が副交感神経に作用して、上昇した血圧・心拍数の鎮静、皮膚血流量増加および血液温度の低下が生じ、上昇した体温を速やかに低下させる。その結果、深い睡眠がもたらされる。

[0008] 特許文献2には、D-リボースを有効成分として含有する睡眠改善剤が記載されている。特許文献2には、1日当たり350～3000mg/kg体重のD-リボースを継続的に投与することで、ストレス負荷により睡眠障害が生じたモデルマウスのノンレム睡眠の増加を促進し、レム睡眠の減少が抑制される効果が示されている。なお、特許文献2には、ストレスを負荷しないマウスの深部体温の日内変動に対してD-リボースがほとんど影響しないとの記載もある。

[0009] 一方、トンカット・アリは、ニガキ科に属し、和名ナガエカサ、学名*Eurycoma longifolia* (ユウリコマ・ロンギフォリア) として知られている植物であって、インドネシアやマレーシアなど東南アジアの低地森林に主に自生している。トンカット・アリは、伝統的な民間薬の材料として現地で用いられており、例えば、特許文献3～6には、トンカット・アリの根の抽出物が有する効能について記載されている。

特許文献3には、性機能障害または男性不妊症の治療のために、ユウリコマ・ロンギフォリアの根の抽出物の生理活性成分を使用することが記載されている。また、ユウリコマ・ロンギフォリアからクロマトグラフィー法で抽出されたクアシノイド抽出物が、癌、潰瘍、マラリアおよび発熱の治療における潜在的な有用性を有すると報告している文献があることも記載されている。

[0010] 特許文献4には、トンカット・アリ抽出物を含有する男性機能増強剤が記載されている。また、トンカット・アリ抽出物は、ユーリコマノン为主要成分として含有する他に、13 α -エポキシユーリコマノン、ユーリコマラクトン、14, 15 β -ジヒドロキシクライネアノン、有機酸およびその他の生理活性成分を含有していること、主要成分であるユーリコマノンには、抗

マラリア作用があることが記載されている。

特許文献5には、*Eurycoma longifolia*の極性有機抽出物を含む組成物であって、抽出物の重量パーセントが5%以下であり、かつクアシノイド類、クマリン類、それらの配糖体、類似体および誘導体を含む組成物を、男性性機能の改善剤として使用することが記載されている。

[0011] 特許文献6には、ユウリコマ・ロンギフォリア抽出物が免疫系／免疫機能を増強及び／又は刺激し、アンチエイジング効果を有することにより、感染性疾患から身体を保護し、それにより低下した免疫系に起因する罹患（例えば、がん及び加齢等の疾病状態）を低減すると記載されている。

しかし、トンカット・アリと深部体温との関係について記載された文献は存在しない。まして、トンカット・アリが深部体温を低下させることが記載または示唆された文献もない。つまり、トンカット・アリが深部体温低下作用を有することは公知になっていない。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特開2007-204406号公報

特許文献2：特開2015-218119号公報

特許文献3：特表2004-521075号公報

特許文献4：特開2009-51765号公報

特許文献5：特表2010-500342号公報

特許文献6：特表2018-502079号公報

非特許文献

[0013] 非特許文献1：日温気物医誌第78巻1号2014年11月

非特許文献2：アミノ酸“グリシン”（※1）摂取により、入眠時の深部体温を低下させ、睡眠の質・睡眠量が改善されることを発見！—第32回日本睡眠学会にて発表— [online]、2007年10月24日、味の素、[2018年6月08日検索]、インターネット<URL :https://www.ajinomoto.com/jp/presscenter/press/detail/2007_10_24.html>

非特許文献3：白川修一郎、一瀬邦弘：老人のせん妄、睡眠覚醒リズム傷害とその治療 日本生物学的精神医学会編「生体リズムと精神疾患」学会出版センター、pp71-64. (1997)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の課題は、新規な深部体温低下剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0015] 上記課題を解決するために、本発明の第一態様は、トンカット・アリからの抽出物を有効成分として含む深部体温低下剤を提供する。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、新規な深部体温低下剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始時点（0 w k）、自由摂食開始から三週間後（3 w k）、四週間後（4 w k）における、トンカット・アリ摂食群のマウスの深部体温の日内変動を示す。

[図2]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始時点（0 w k）、自由摂食開始から三週間後（3 w k）、四週間後（4 w k）における、コントロール群のマウスの深部体温の日内変動を示す。

[図3]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの一日の総活動量の変化を示す。

[図4]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始一週間前（- 1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの摂餌量の変化を示す。

[図5]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂

食開始一週間前（－1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの体重の変化を示す。

[図6]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの体重1 g 当たりの摂餌量の変化を示す。

[図7]実施例で行った実験により得られた結果を示すグラフであって、自由摂食開始一週間前（－1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの飲水量の変化を示す。

発明を実施するための形態

[0018] [本発明の態様]

本発明の第一態様である、トンカット・アリからの抽出物（以下、「トンカット・アリ抽出物」と称する。）を有効成分として含む深部体温低下剤において、抽出物は、トンカット・アリの根からの抽出物であることが好ましく、トンカット・アリの根からの熱水による抽出物であることがより好ましい。トンカット・アリからの抽出物は、粉体であってもよいし、液体であってもよい。

深部体温低下剤全量に対するトンカット・アリ抽出物の含有率は、例えば0.0001質量%以上50質量%以下であり、0.01質量%以上30質量%であることが好ましい。

本発明の第二態様は、第一態様の深部体温低下剤を含む食品である。

本発明の第三態様は、第一態様の深部体温低下剤を含む睡眠改善剤である。

[0019] [各態様の構成についての説明]

<トンカット・アリ>

抽出対象のトンカット・アリ（ユウリコマ・ロンギフォリア）の種類は限定されず、黄種、赤種、黒種、またはそれら以外の種類のいずれを用いてもよい。また、複数の種類のトンカット・アリを混合して使用することもでき

る。トンカット・アリの使用部位も限定されず、例えば、根、樹皮、茎、葉が挙げられる。これらのうち、根を使用することが好ましい。

[0020] <抽出物の製造方法>

抽出の前処理工程として、植物として採取された状態のトンカット・アリを、洗浄、乾燥、又は凍結乾燥する工程、すりつぶしてして均一な試料を得る工程などを行ってもよい。

抽出方法としては、公知の方法を採用することができる。例えば、水抽出法、溶媒抽出法、水蒸気抽出物、亜臨界水抽出物、超臨界二酸化炭素抽出法等が挙げられる。

水抽出法は、常温の水又は高温の熱水に対象物を浸し、エキスを抽出する方法であり、水だけで抽出するのではなく、水にエタノールなどの有機溶媒を少量添加した液体で抽出してもよい。

溶媒抽出法は、極性又は無極性の有機溶媒を用いて対象物からエキスを抽出する方法であり、有機溶媒の水溶液を用いてもよい。極性有機溶媒としては、例えば、アルコール、アセトン、酢酸エチル等が例示される。無極性有機溶媒としては、クロロホルムやトルエンなどが挙げられる。これらのうち、人体への安全性と取扱性の観点から、エタノール、プロパノール、ブタノールのような炭素数2～4の脂肪族アルコールを用いることが望ましく、特にエタノール水溶液が望ましい。

好ましい抽出方法は水抽出法であり、より好ましい抽出方法は水のみを用いた熱水抽出法である。抽出時の温度は85℃以上であることが好ましく、90℃以上であることがより好ましく、95℃以上であることがさらに好ましい。

[0021] <深部体温および深部体温低下>

深部体温とは、体の深部（例えば、直腸、食道、心臓、脳など）の温度を意味し、ヒトの場合、深部体温は、通常、直腸温、または食道温度である。

深部体温低下とは、個体の深部体温が通常値よりも低下することを意味する。具体的にどの程度低下するのかは、種差や個体差、性差、運動量や年齢

による差異があるため数値範囲で特定することは難しいが、一般にラット等の実験動物の場合には0.5℃～3℃程度、通常値よりも低下する。また、ヒトの場合にも0.5℃～3℃程度（一般に、平常体温36.5℃に対して33.5℃～36.0℃）、通常値よりも低下する。

[0022] <深部体温低下剤に含まれる添加物>

第一態様の深部体温低下剤は、トンカット・アリ抽出物以外に、医薬的及び食品的に許容される添加物を含んでいてもよい。このような添加物としては、以下のものが例示できるが、これらに限定されるものではない。

ラクトース、グルコース、及びスクロース等の糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；シクロデキストリン、デキストリン等；トラガカント粉；モルト；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム。

コーン油、綿実油、及びオリーブ油等の植物油；プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール等のポリオール類；リン酸緩衝液；ココアバター；乳化剤；ワセリン、パラフィン、ミツロウ、及び乳剤性基材；並びに医薬品製剤や食品用製剤に使用されるその他の非毒性の相溶性物質。

ステアリン酸マグネシウム等の湿潤剤及び潤滑剤、並びに着色剤、香味剤、香料、乳化剤、賦形剤、錠剤化剤、安定化剤、抗酸化剤、及び保存料。

[0023] <深部体温低下剤の使用形態>

第一態様の深部体温低下剤は、哺乳動物の医薬品、医薬部外品又は食品として、あるいはそれらを製造するために使用することができる。ここでいう「食品」は、食品全般を包含し、いわゆる健康食品を含む一般食品の他、厚生労働省の保健機能食品制度に規定される特定保健用食品や栄養機能食品等の保健機能食品、サプリメント等を包含し、さらには動物に給餌される家畜用飼料、ペットフードも包含する。また、深部体温低下剤の投与形態として

は、食品としての摂取のような経口投与だけではなく、経皮投与、経肺投与、経粘膜投与等が挙げられる。

[0024] 医薬品、医薬部外品、及び食品の形態としては、固形、半固形、及び液状のいずれでもよく、錠剤形態、丸剤形態、カプセル形態、液剤形態、シロップ形態、粉末形態、顆粒形態、軟膏形態、クリーム形態等が挙げられる。また、経肺投与の形態としては、噴霧形態、蒸気形態、微細粉末形態等が挙げられる。

経皮投与としては、例えば、マッサージオイルやクリームに添加した形態や、入浴剤、石鹸、シャンプー、リンスやシャワーパックに添加した形態、マッサージ器具の素材への添加、酵素風呂への添加などが挙げられる。

[0025] 第二態様の食品は第一態様の深部体温低下剤を含む食品であるが、その形態として、飲料および飲料以外が挙げられる。

飲料としては、茶飲料、コーヒー飲料、乳飲料、果汁飲料、炭酸飲料、アルコール飲料、清涼飲料、スープ等が挙げられる。

飲料以外の食品としては、パン類、麺類、ゼリー状食品、各種スナック類、焼き菓子、ケーキ類、チョコレート、ガム、飴、タブレット、カプセル、乳製品、冷凍食品、インスタント食品、サプリメント、その他加工食品、調味料及びそれらの材料等が挙げられる。

[0026] <深部体温低下剤の使用対象>

第一態様の深部体温低下剤は、ヒトのみならず、ペット（愛玩動物）、家畜等に対しても適用可能であり、哺乳動物全般に対して医療目的又は非医療目的で適用し得る。具体的には、ヒトの他に、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウサギ、ウシ、ウマ、サル等に適用できる。

[0027] <睡眠改善剤>

「睡眠内容の改善」とは、寝つきが良くなる、不眠が改善される、睡眠状態が深くなる、覚醒後の気分が良くなる等の状態を得ることであり、自然の睡眠導入の促進（入眠促進）、熟眠感の向上など、睡眠全般の質が向上することをいう。より具体的には、睡眠薬や睡眠導入薬を服用するほどではない

が、眠りが浅い、寝覚めがすっきりしない、寝つきがよくない等の睡眠に関する不満を有する人達の睡眠満足度を高めることを意味する。

[0028] 睡眠内容の改善は、マウス等の動物から脳波、筋電図、心電図、体温、血圧、行動 (locomotion) などを測定し、当該動物の睡眠量を調べることによって評価することができる。睡眠の質の評価は、公知の方法をもって評価することができる、例えば標準判定方法 (Rechtschaffen A. & Kales A., A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects., Public Health Service: Washington DC, 1968) に従って行うことができる。

[0029] 具体的には、動物からの脳波等の測定データに基づいて睡眠ポリグラフを作成し、睡眠ポリグラフのエポック (例えば4～60秒間) 毎に、行動 (locomotion) の有無、脳波 (δ 波) の振幅、脳波の θ 波成分比 [$\theta / (\delta + \theta)$] などに基づいて、動物の状態を、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠の各ステージに判別すれば良い。睡眠ポリグラフに基づく覚醒又は睡眠の判別は、キッセイコムテック株式会社の睡眠解析研究用プログラム「SleepSign (登録商標)」等により自動で行うことができる。その判別の結果、睡眠ステージを増加させた物質は、睡眠の質の改善効果を有し、睡眠障害を改善し得る物質として評価することができる。

[0030] 第三態様の睡眠改善剤は、第一態様の深部体温低下剤を含むものであり、特に、入眠潜時を短期化させる作用及びノンレム睡眠時間を長期化する作用を有する。入眠潜時は、覚醒状態から眠りに入るまでの所要時間を意味し、寝付きの良さの指標となる。第三態様の睡眠改善剤は、不眠を主訴とする睡眠障害の治療に用いることができる。第三態様の睡眠改善剤の適用対象としては、例えば、不眠症、初期不眠症 (就眠困難)、中途覚醒、早期覚醒、熟眠障害、睡眠周期の逆転等が挙げられるが、これらに限られず、不眠を主訴とする睡眠障害全般に適用可能である。

実施例

[0031] 以下、本発明の実施例について説明するが、本発明は以下に示す実施例に

限定されない。以下に示す実施例では、本発明を実施するために技術的に好ましい限定がなされているが、この限定は本発明の必須要件ではない。

<トンカット・アリからの抽出物の調製>

黄種のトンカット・アリの根を洗浄し、自然乾燥した後、適当な大きさに破碎した。この破碎物500gを、ラボミルサー（大阪ケミカル株式会社）を用いて粉碎した。この粉碎により得られたトンカット・アリの粉末を、5Lの蒸留水に加え、90℃で1時間、熱水抽出を行った。得られた抽出液を50℃以下に冷却した後、ろ紙を用いて吸引ろ過し、ろ液を凍結乾燥することで、58.5gの粉末を得た。この粉末が、トンカット・アリの根からの熱水による抽出物である。

[0032] <トンカット・アリ抽出物を含む餌の調製>

上述の方法で得られた粉末状のトンカット・アリ抽出物と、オリエンタル酵母工業（株）から入手した飼料A1N-93Mとを用いて、配合飼料を調製した。具体的には、トンカット・アリ抽出物の含有率が0.25質量%となるように、トンカット・アリ抽出物を飼料A1N-93Mに添加して混合し、打錠した後に、温風で乾燥させて配合飼料のペレットを得た。この配合飼料を一匹のマウス（体重25g）が4g摂取した場合、400mg/kg BWの被験物質（トンカット・アリ抽出物）を摂取したことになる。

[0033] <マウスを用いた実験>

日本エスエルシー（株）から入手したマウス（C57/BL6N-SLC オス10週齢）を、実験区および対照区の各1ケージに4匹ずつ入れた。飼育環境を、照明点灯時刻8:00消灯時刻20:00、ケージ内温度25℃とし、先ず、全てのマウスに対して飼料A1N-93Mを餌として用いて、飼育を開始した。

次に、飼育開始からしばらく経過した後、体温活動量測定装置（アコース社の「nano tag（登録商標）」）を、イソフルラン2.5%の吸気麻酔下にて、全てのマウスの腹腔内小腸間隙付近に留置した。留置後、二週間の術後回復期間を設けた。この二週間は、実験区のケージの全てのマウスに上述の

配合飼料を与え、対照区のケージの全てのマウスにA I N－9 3 Mを与えた。その後の四週間は、実験区のケージ内に上述の配合飼料を置いて実験区の全てのマウスに自由摂食させ、対照区のケージ内にA I N－9 3 Mを置いて対照区の全てのマウスに自由摂食させた。

[0034] そして、二週間の術後回復期間が過ぎた直後（自由摂食開始時点）と、その一週間後、二週間後、三週間後、および四週間後に、体温活動量測定装置により各マウスの24時間の深部体温と活動量を測定した。これらの測定を、毎日曜日朝から月曜日朝の8：00から8：00まで、5分毎に行って、体温活動量測定装置に各データを取り込み、全データを、測定終了後に体温活動量測定装置から転送受信してパソコンに格納した。

また、自由摂食開始一週間前から、一週間毎に、全てのマウスの体重を測定するとともに、ゲージ毎の摂食量および飲水量を測定した。

[0035] <実験結果>

自由摂食開始時点（0 w k）、自由摂食開始から三週間後（3 w k）、四週間後（4 w k）におけるマウスの深部体温の日内変動を、実験区については図1に、対照区については図2に示した。図1及び図2のグラフにおける各時刻での深部体温のプロットは、各マウスで五分毎に測定されたデータ（0分、5分、10分、15分の各データ）の平均値の、各群四個体での平均値である。

図1に示すように、トンカット・アリ抽出物摂食群（実験区）では、自由摂食開始時点（0 w k）でのマウスの深部体温の変動と、三週間後（3 w k）および四週間後（4 w k）でのマウスの深部体温の変動との間に、明確な差が認められた。自由摂食開始時点（0 w k）でのマウスの深部体温よりも三週間後（3 w k）および四週間後（4 w k）のマウスの深部体温が、明らかに低下していた。この体温低下は休息期（明期）に顕著であり、活動期（暗期）にも若干の体温低下が認められた。

[0036] これに対して、トンカット・アリ抽出物を摂食しないコントロール群（対照区）では、図2に示すように、自由摂食開始時点（0 w k）でのマウスの

深部体温の変動と、三週間後（3 w k）および四週間後（4 w k）でのマウスの深部体温の変動との間に、明確な差は認められなかった。

また、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、一日の総活動量の変化を図3にグラフで示す。一日の総活動量は、五分毎に測定された活動量の一日の全データの累積値であり、図3のグラフにおける各時刻での総活動量のプロットは、自由摂食開始時点（0 w k）での総活動量を1として算出した相対値である。

[0037] 図3に示すように、一日の総活動量は、トンカット・アリ抽出物摂食群（実験区）では、コントロール群と比べ若干の減少が認められたが、顕著なものではなかった。

自由摂食開始一週間前（-1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群での摂餌量の変化を図4にグラフで示す。図4の各プロットは、各群の一週間の総摂餌量を個体数および日数で割り戻したものである。

図4に示すように、トンカット・アリ抽出物摂食群では、自由摂食開始一週間目に摂食量の減少が認められたが、二週目以降は回復傾向にあった。

[0038] 自由摂食開始一週間前（-1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群でのマウスの体重の変化を図5にグラフで示す。図5の各プロットは、各群の四個体の平均値である。

図5に示すように、両群とも、自由摂食開始一週間目に多少体重が減少したが、その後は、摂食量の増加から想定される変化よりも緩やかに体重が増加した。

自由摂食開始一週間前（-1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群での体重1 g当たりの摂餌量の変化を図6にグラフで示す。

[0039] 図6に示すように、トンカット・アリ抽出物摂食群では、体重1 g当たりの摂食量が、自由摂食開始一週間目以降にコントロール群の99%前後とな

るとともに、自由摂食開始四週間目で自由摂食開始時点とほぼ同じ量まで回復した。

自由摂食開始一週間前（－1 w k）、自由摂食開始時点（0 w k）と四週間後までの各週（1 w k～4 w k）における、各群での飲水量の変化を図7にグラフで示す。図7の各プロットは、各群の一週間の総飲水量を個体数および日数で割り戻したものである。

図7に示すように、飲水量については、両群とも、自由摂食開始一週間前から自由摂食開始四週間後まで、大きな変化がなかった。

[0040] <結論>

上記実験結果から、トンカット・アリ抽出物を摂食させたマウスでは、トンカット・アリ抽出物を摂食させないマウスと比べて、深部体温、特に明期（休息期）における深部体温が顕著に低下することが分かった。また、トンカット・アリ抽出物を摂食させたマウスでは、一時的に若干の摂食量および体重の低下が認められたが、すぐに回復していることから、深部体温の低下が摂食量の低下によるものではなく、トンカット・アリ抽出物の作用によるものと判断できる。

さらに、一日の、特に活動期における活動割合が、トンカット・アリ抽出物を摂食させたマウスとトンカット・アリ抽出物を摂食させないマウスとで大きな差がなかったことから、トンカット・アリ抽出物は、活動期における活動に大きな影響を与えずに、特に休息期の深部体温を効率よく下げる作用を有することが分かった。

[0041] 以上のことから、トンカット・アリ抽出物は深部体温低下剤の有効成分となり得ることと、トンカット・アリ抽出物を含む食品が深部体温低下作用を有することが分かった。また、入眠潜時の深部体温が低下することで睡眠内容が改善されるため、トンカット・アリ抽出物は睡眠改善剤の有効成分となり得ることが分かった。

なお、植物由来のトンカット・アリ抽出物を有効成分として含む第一態様の深部体温低下剤および第三態様の睡眠改善剤は、薬剤と比較して安全性が

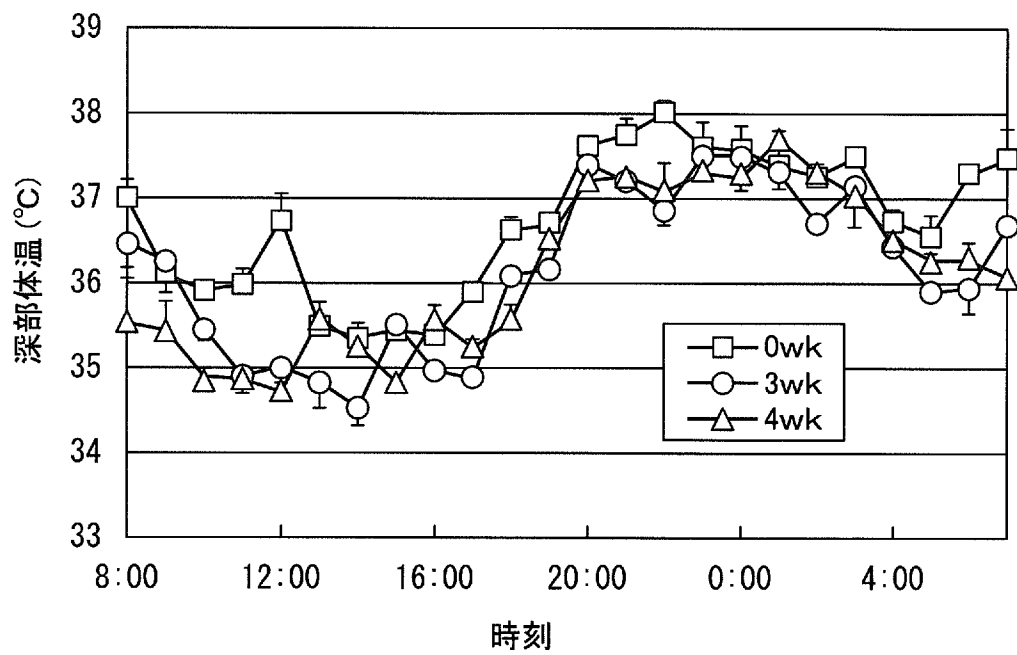
高く、長期的に摂取することが可能なものである。

また、第一態様の深部体温低下剤は、高齢者などによくみられる、夏季睡眠時の熱中症対策剤としての利用や、畜産業などで飼育される家畜（牛など）の熱中症対策剤としての利用も見込まれる。

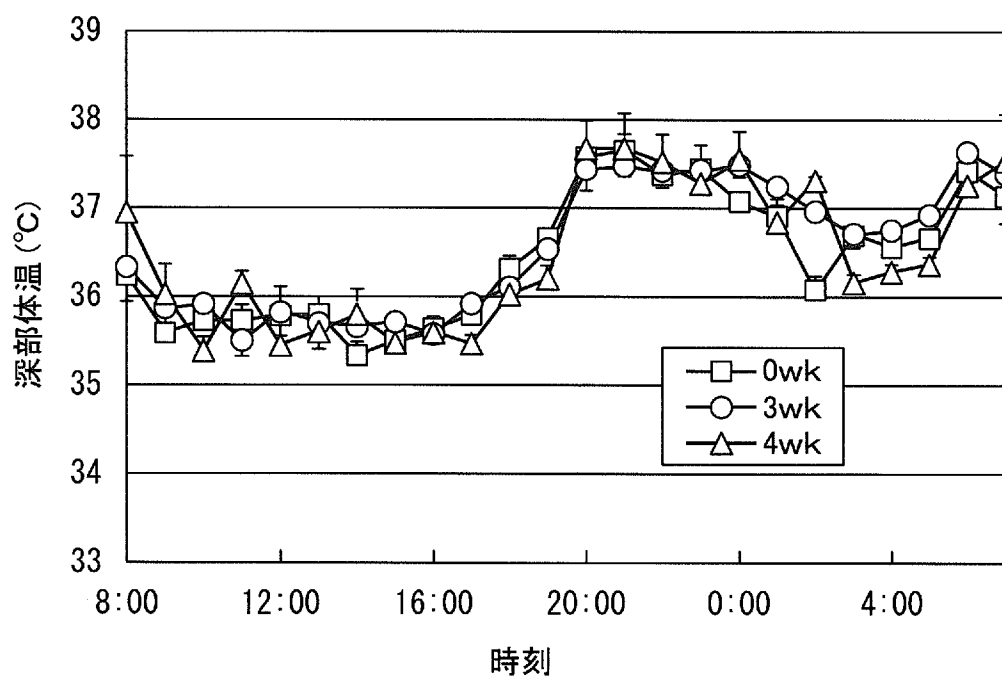
請求の範囲

- [請求項1] トンカット・アリからの抽出物を有効成分として含む深部体温低下剤。
- [請求項2] 前記抽出物は、トンカット・アリの根からの抽出物である請求項1記載の深部体温低下剤。
- [請求項3] 前記抽出物は、熱水による抽出物である請求項2記載の深部体温低下剤。
- [請求項4] 活動期よりも休息期における深部体温低下作用が大きい請求項1記載の深部体温低下剤。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の深部体温低下剤を含む食品。
- [請求項6] 請求項1～4のいずれか一項に記載の深部体温低下剤を含む睡眠改善剤。

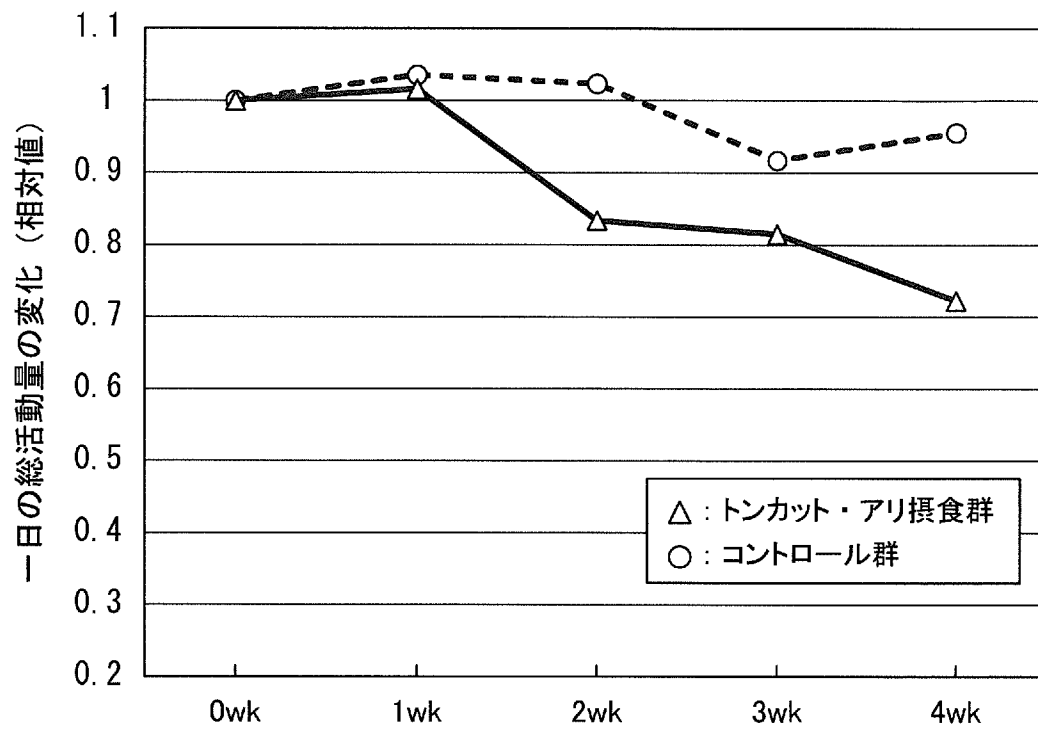
[図1]



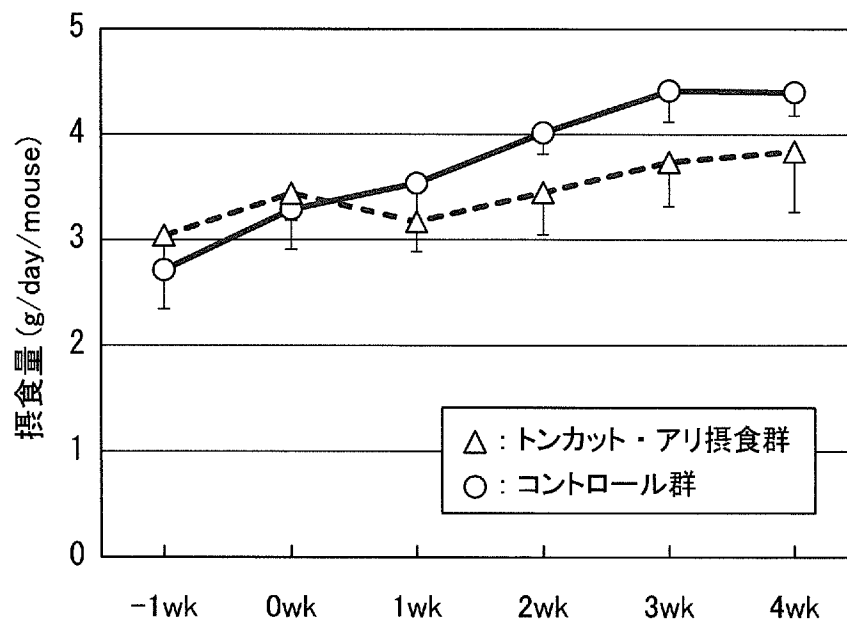
[図2]



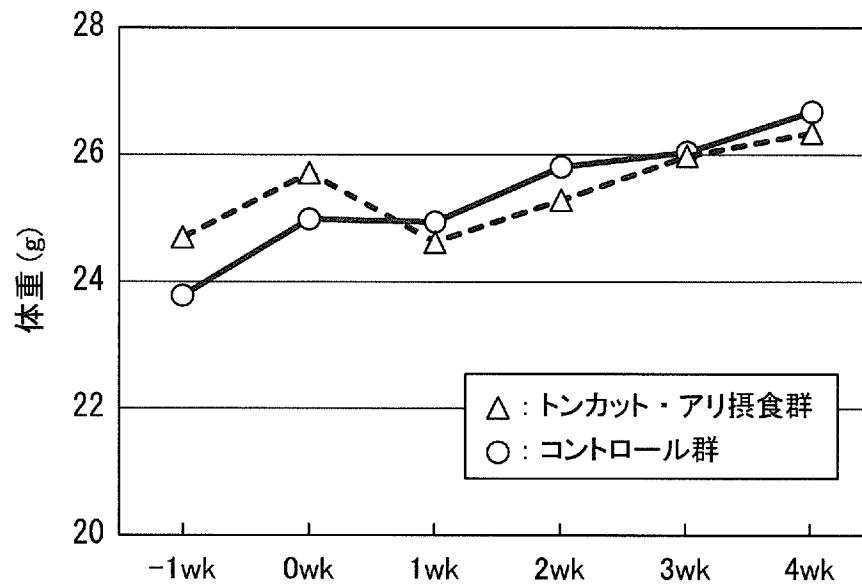
[図3]



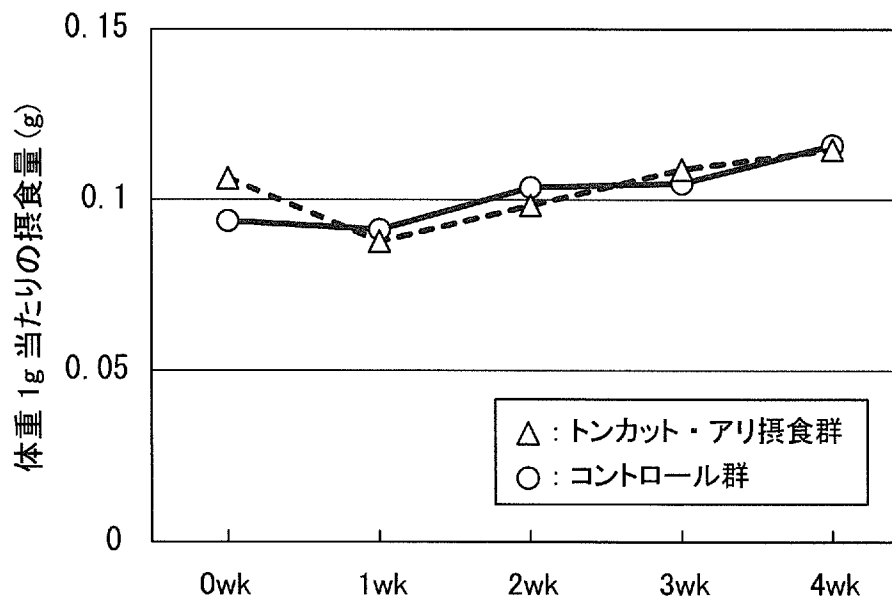
[図4]



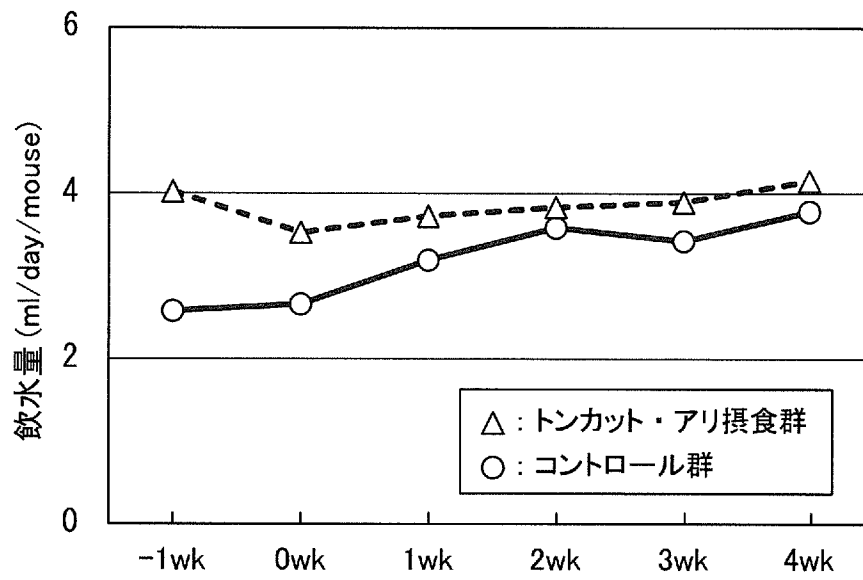
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/032688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. A23L33/105 (2016.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl. A23L33/105

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019
Registered utility model specifications of Japan 1996-2019
Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/FSTA/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105031204 A (SHANGHAI TIANCI INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 November 2015, claims, examples (Family: none)	5-6
X	CN 107334821 A (You Z) 10 November 2017, claims, paragraph [0008] (Family: none)	5-6
X	JP 2004-521075 A (GOVERNMENT OF MALAYSIA) 15 July 2004, claims, paragraphs [0002], [0003], [0025] & US 2004/0087493 A1, claims, paragraphs [0002], [0022] & WO 2002/017946 A1 & EP 1313491 A1	5
X	JP 2009-51765 A (TOYO SHINYAKU KK) 12 March 2009, claims, examples (Family: none)	5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06.09.2019

Date of mailing of the international search report
17.09.2019

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/032688

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIEW, O. F., et al., Effects of a herbal drink on cycling endurance performance, Malay. J. Med. Sci., 2003, vol. 10, no. 1, pp. 78-85, in particular, abstract, page 82 "Body temperature"	5
A	REHMAN, S. U., et al., Review on a traditional herbal medicine, Eurycoma longifolia Jack (Tongkat Ali): its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology, Molecules, 2016, vol. 21, no. 331	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A23L33/105(2016.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A23L33/105

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/FSTA/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	CN 105031204 A (Shanghai Tianci International Pharmaceutical Co., Ltd.) 2015.11.11, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	5-6
X	CN 107334821 A (You Z) 2017.11.10, 特許請求の範囲、[0008] (ファミリーなし)	5-6
X	JP 2004-521075 A (マレーシア国) 2004.07.15, 特許請求の範囲、[0002]、[0003]、[0025] & US 2004/0087493 A1, claims, [0002] and [0022] & WO 2002/017946 A1 & EP 1313491 A1	5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.09.2019

国際調査報告の発送日

17.09.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川合 理恵

4 N

4046

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2009-51765 A (株式会社東洋新薬) 2009.03.12, 特許請求の範囲、 実施例 (ファミリーなし)	5
X	KIEW, O. F., et al., Effects of a herbal drink on cycling endurance performance, Malay. J. Med. Sci., 2003, Vol. 10, No. 1, pp. 78-85, 特に Abstract, 第 82 頁「Body temperature」の項	5
A	REHMAN, S. U., et al., Review on a traditional herbal medicine, Eurycoma longifolia Jack (Tongkat Ali): its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology, Molecules, 2016, Vol. 21, No. 331	1-6