

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

C07H 17/07 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046827.5

[43] 公开日 2008年1月9日

[11] 公开号 CN 101102780A

[22] 申请日 2005.11.21

[21] 申请号 200580046827.5

[30] 优先权

[32] 2004.12.24 [33] JP [31] 373663/2004

[32] 2005.4.19 [33] JP [31] 121587/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2005/021332 2005.11.21

[87] 国际公布 WO2006/067925 日 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.18

[71] 申请人 株式会社林原生物化学研究所

地址 日本冈山县

[72] 发明人 三鼓仁志 高见未佳 三轮尚克

茶圆博人 三宅俊雄

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 陈 昕

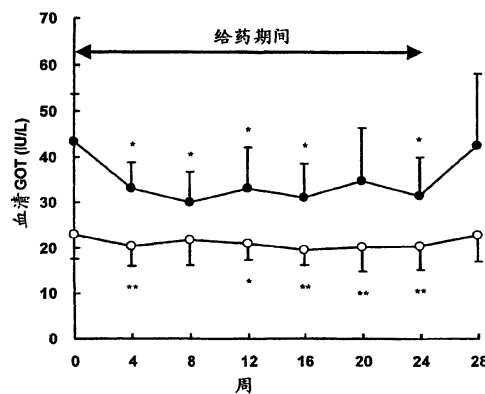
权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 4 页

[54] 发明名称

肝功能改善剂

[57] 摘要

提供将以人为代表的哺乳类的肝功能改善至正常状态的手段为课题，通过提供作为有效成分含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷而形成的肝功能改善剂及其用途而解决上述课题。



1. 一种含有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷作为有效成分的肝功能改善剂。
2. 权利要求1所述的肝功能改善剂, 其含有0.01~100质量%的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷。
3. 权利要求1所述的肝功能改善剂, 其为含有作为有效成分的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷、和橙皮苷而形成的组合物的形式, 含有0.01质量%以上的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷。
4. 权利要求1~3的任意一项所述的肝功能改善剂, 其中, 肝功能改善是使作为肝功能指标的血清谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(GOT)值、谷氨酸-丙酮酸转氨酶(GPT)值以及/或者 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶( $\gamma$ -GT)值降低。
5. 一种组合物, 其为含有权利要求1~4的任一项所述的肝功能改善剂而形成的食品或者药品的方式。
6. 权利要求5所述的组合物, 其特征在于作为特定保健用食品。
7. 权利要求5或6所述的组合物, 其中, 其为饮料。
8. 权利要求7所述的组合物, 其中, 饮料为含茶饮料的清凉饮料。

## 肝功能改善剂

### 技术领域

本发明涉及肝功能改善剂,尤其涉及含有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷作为有效成分而形成的肝功能改善剂。

### 背景技术

肝脏是承担代谢的中心作用的生命运行中不可缺少的内脏器官。肝脏的功能,通常大体分为循环功能、排出功能、代谢功能、保护、解毒功能以及血液学上的功能,如果其任何一种功能受到损伤,都会出现以疲劳感、倦怠感、食欲不振、黄疸以及低烧为代表的肝功能损伤所特有的各种症状。如果肝功能损伤的状态持续下去,也有可能引起肝炎、肝硬化、进而肝癌等的生活习惯病(成人病)。因此,为了种种忙碌的现代人健康愉快地度过每一天,也为了预防生活习惯病,从平常开始保持肝功能正常是非常重要的。但是,以往所推荐的肝脏的健康法,只是不乱用药物,或者注意保持平衡的饮食,避免过度的酒精摄取或过度疲劳的同时过规律合理的生活,即有规律地生活的方法。

### 发明内容

鉴于这种情况,本发明的课题在于提供将以人为代表的哺乳类的肝功能改善至正常状态的积极的手段。

本发明人等着眼于将作为提高了水溶性的橙皮苷糖类衍生物(例如参照特开平 11-346792 号公报)而已知的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷用于保健、医疗领域,持续进行了深入研究。其结果意外地发现, $\alpha$ -葡糖基橙皮苷具有将以人为代表的哺乳类的肝功能积极地改善至正常状态的作用,尤其是,对于作为肝功能指标的血清谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(以下简称“GOT”)、谷氨酸-丙酮酸转氨酶(以下简称“GPT”)值以及/或者 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(以下简称“ $\gamma$ -GT”)值显示高值的受试者,

发挥显著的作用效果，使这些值降低至正常范围或者其附近，另外，发现对于 GOT 值、GPT 值以及  $\gamma$ -GT 值显示正常值的受试者，没有产生任何不良的影响这样的完全意外的事实，从而完成了本发明。即，本发明通过提供含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷作为有效成分而形成的肝功能改善剂及其用途解决了上述问题。

已知如果将  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷给予血液中甘油三酯（以下简称“TG”）浓度高的哺乳类或者人，具有显著降低其血中 TG 浓度的作用（参见山田等、“日本栄養・食糧学会誌”、第 56 卷，第 6 号，355 页~363 页（2003）以及三輪等、“ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・ビタミンロジー（Journal of Nutritional Science Vitaminology）”，第 50 卷，211 页~218 页（2004）等）。但是，人迄今为止对  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷对肝功能产生什么样的作用还不十分清楚， $\alpha$ -葡糖基橙皮苷作为肝功能改善剂的用途以本发明为开端。

如果服用本发明的肝功能改善剂，作为肝功能指标的血清 GOT 值、GPT 值以及/或者  $\gamma$ -GT 值超过正常范围而显示高值的受试者，可将这些值降低至正常范围或其附近，实现肝功能的改善以及健康状态的保持。另外，本发明的肝功能改善剂，对血清 GOT 值、GPT 值以及/或者  $\gamma$ -GT 值处于正常范围的受试者没有不良的影响。

#### 附图说明

[图 1]表示根据血清 GOT 值区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清 GOT 值的变化图。

[图 2]表示根据血清 GPT 值区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清 GPT 值的变化图。

[图 3]表示根据血清  $\gamma$ -GT 值区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清  $\gamma$ -GT 值的变化图。

[图 4]表示根据血清 TG 浓度区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清 TG 浓度的变化图。

[图 5]表示根据血清 TG 浓度区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清 GOT 值的变化图。

[图 6]表示根据血清 TG 浓度区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清 GPT 值的变化图。

[图 7]表示根据血清 TG 浓度区分分组的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中血清  $\gamma$ -GT 值的变化图。

符号的说明

图 1~3 中

- : 肝功能值高值组 (High)
- : 肝功能值正常值组 (Normal)

图 4~7 中

- : High-TG 组
- △: Border-TG 组
- : Normal-TG 组

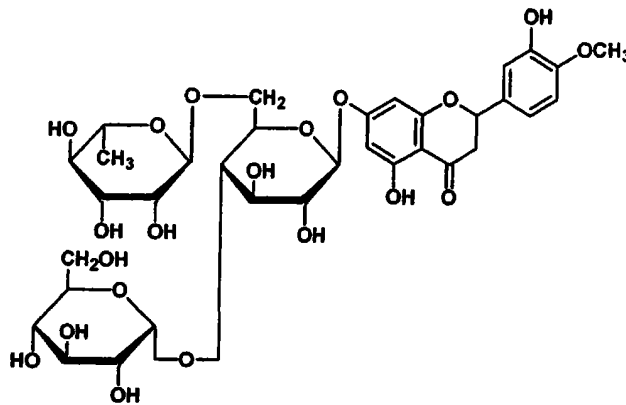
通过图 1~7

- \*: 相对于给药开始前数值危险率不到 5%，有显著差异。
- \*\*：相对于给药开始前数值危险率不到 1%，有显著差异。

具体实施方式

本发明涉及含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷作为有效成分而形成的肝功能改善剂。众所周知， $\alpha$ -葡糖基橙皮苷具有下述化学式 1 所示的结构，是橙皮苷的葡糖基衍生物。在本发明的肝功能改善剂中，只要相对于全体含有有效量的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷就可以，与其调制方法、纯度以及性状无关。

[化学式 1]



$\alpha$ -葡糖基橙皮苷可采用各种方法调制。如果将经济性作为问题，采用糖转移酶的生物化学的方法是有利的，例如通过在淀粉部分水解产物或麦芽低聚糖等的 $\alpha$ -葡糖基糖化合物的存在下使以环麦芽糊精·葡聚糖转移酶为代表的糖转移酶作用于橙皮苷，使葡糖淀粉酶作用于生成的糖转移橙皮苷，可形成 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷。在本发明中， $\alpha$ -葡糖基橙皮苷可以不进行高精度的精制，也可以是作为和在调制方法中特有的未反应的橙皮苷或者其它的糖质的未分离组合物的形式。顺便说明的是，作为具有该形式的市售品，有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末（商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”（每单位固体成分的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷含量为约 68%）以及“ $\alpha$ G 橙皮苷 PS”（每单位固体成分的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷含量为约 83%）、株式会社林原商事出售），这些产品可有利地使用。

本发明的肝功能改善剂，如果给药具有肝功能损伤的哺乳类，在使具有该损伤的肝功能恢复到本来应该具有的正常状态的方向方面发挥作用。另外，如果给药健康的哺乳类，在保持正常的肝功能的方向方面发挥作用。具体而言，对于作为肝功能指标的血清 GOT 值、GPT 值以及/或者  $\gamma$ -GT 值显示高值的受试者，本发明的肝功能改善剂的独特的效果，通过 GOT、GPT 以及  $\gamma$ -GT 值的水平降低至正常范围、例如在人的情况下分别为 10~35 国际单位（以下简称“IU”）/L、7~42IU/L 以及 5~83IU/L 或者其附近而获得确认。

本发明的肝功能改善剂，可以是 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷单独的形式，也可以是含有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷和使 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的摄取容易适应的其它成分的组合物的形式。含有本发明的肝功能改善剂而形成的组合物，通常以液体状、浆糊状或者固体状的食品或者药品的形式而提供。

即，在作为食品的形式的情况下，可以形成和例如水、醇、淀粉质、蛋白质、纤维质、糖质、脂质、维生素、多酚、矿物质、香味剂、着色剂、甜味剂、调味剂、稳定剂、防腐剂、赋形剂等通常在食品中通常使用的原料以及/或者材料的组合物，也可以作为特定保健用食品使用。具体而言，以含有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷和例如海洋深层水、碳酸水、蔬菜饮料、果实饮料、茶饮料、乳饮料、肽饮料等的清凉饮料的液体状或者浆糊状组合物的形式提供，另外以含有例如粉末蔬菜、粉末果实、粉末茶、粉末奶、粉末肽等的粉末、颗粒、胶囊、片剂等的固体状组合物的形式提供也可以有利地使用。另外，在作为药品的形式的情况下，也可以是和例如以下列物质为代表的其它生理活性物质的1种或者多种的组合物，即载体、赋形剂、稀释剂、稳定剂，进而根据需要例如甘草甜制剂、原卞啉制剂、硫普罗宁(tiopronin)制剂、马洛替酯(malotilate)制剂、谷胱甘肽(glutathione)制剂、二氯乙酸二异丙胺制剂、氯化甲基蛋氨酸铯盐(methylmethionine sulfonium chloride)制剂、牛磺酸制剂、西阿尼醇制剂、干扰素制剂、白介素制剂、含维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>6</sub>以及/或者维生素B<sub>12</sub>等的维生素剂以及小柴胡汤、大柴胡汤、柴胡桂枝汤等的汉方药。在上述任意的形式中，本发明的肝功能改善剂，通常含有 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷0.01~100质量%，优选0.1~100质量%。

以人的情况作为例子来说明本发明的肝功能改善剂的使用方法，如果本发明的肝功能改善剂经口使用，发挥显著的肝功能改善作用。例如在以保持和促进健康、预防疾病为目的的情况下，通常制成食品或者药品的形式经口摄取。作为用量，通常 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的摄取量以约10mg~10g/次/成人、优选约100mg~1g/次/成人的方式、以1~4次/日或1~7次/周的频率摄取。

下面根据实验例对于本发明的肝功能改善剂的有效性进行说明。首先，作为实验动物使用仓鼠进行试验，然后以人为对象进行志愿者试验。

〈试验1：对仓鼠的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的给药试验〉

以研究  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的摄取对肝功能的影响为目的,使用仓鼠实施动物试验。

使用 5 周龄的雄性金田鼠每 1 组 5 只,将  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末(商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PS”,  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的含量为 82.8%、株式会社林原商事出售)溶解于蒸馏水中,以使  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的摄取量达到 0.25m 摩尔(193mg)/kg 体重,使用胃探针(stomach sonde)每天给药,同时作为饵料给予オリエントアル酵母制“NMF 粉末饲料”,使其自由摄取进行饲养。从  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的给药开始 2 周后,将饵料改成向上述饲料中补充了 1 质量%胆固醇后的物质,除此之外和上述同样再饲养 3 周。末次给予 4 小时后麻醉仓鼠,开腹后,从大静脉采取血液。之后,根据常法分离血清,分别测定 GOT 值以及 GPT 值。除了代替  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷而给予蒸馏水以外,同样地进行饲养、处理后的组作为对照 1,除了代替  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷而使用橙皮苷(试剂级、和光纯药工业株式会社出售),将其悬浮于蒸馏水中以使摄取量达到 0.25m 摩尔(153mg)/kg 体重进行给药,除此以外同样进行饲养、处理后的组作为对照 2。另外,全部不给予试样,和上述同样对一边自由摄取“NMF 粉末饲料”一边饲养的 1 组进行采血,测定的血清 GOT 值以及 GPT 值作为给药试验前的值,结果示于表 1。

[表 1]

| 给药组              | 血清 GOT<br>(IU/L) * | 血清 GPT<br>(IU/L) * |
|------------------|--------------------|--------------------|
| 给药试验前            | 46 ± 8             | 81 ± 18            |
| 蒸馏水(对照 1)        | 171 ± 46           | 418 ± 106          |
| 橙皮苷(对照 2)        | 101 ± 30           | 298 ± 76           |
| $\alpha$ -葡糖基橙皮苷 | 66 ± 44            | 226 ± 74           |

\* : 平均值 ± 标准偏差

从表 1 的结果可知,在给药了  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的组中或者给药了橙皮苷的组(对照 2)中,与给予了蒸馏水的组(对照 1)比较,血清 GOT 值以及 GPT 值保持在低水平。另外,在给药了  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的

组中，血清 GOT 值以及 GPT 值比给药了橙皮苷的组的血清 GOT 值以及 GPT 值更低，因此可判断在保持肝功能值在低水平方面， $\alpha$ -葡糖基橙皮苷比橙皮苷的效果更大。

〈实验 2: 对人的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的长期给药试验〉

根据实验 1 的结果，以研究  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的长期摄取对人的肝功能的影响为目的，实施了志愿者试验。

以不进行药物治疗的 25 名（26~65 岁）的成年男性志愿者作为受试者。各受试者在 4 周的前观察时间后，1 日 1 次，睡觉前服用含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末（商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”、每单位固体含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷为 68.1%、橙皮苷为 19.5%，株式会社林原商事出售）250mg、麦芽糖（商品名“麦芽糖 HHH”、株式会社林原生物化学研究所出售）750mg 以及蔗糖硬脂酸酯（三菱化学フーズ株式会社出售）30mg 而制成的片剂 2 片，持续 24 周给药。给药期间结束后，进而设置 4 周的后观察期。分别在给药开始 4 周前、给药开始时（给药 0 周）、给药开始后 4、8、12、16、20、24 周以及给药结束 4 周后进行采血，以供检查。采血是受试者从前一天的晚上 9 点以后开始绝食 12 小时以上，早晨空腹时进行。在试验期间中，受试者保持通常的饮食生活和运动习惯。予以说明的是，在本实验中，在事前对受试者充分地说明试验的目的以及被试验的物质，通过书面确认同意参加试验。另外，本试验是在遵守赫尔辛基宣言的精神的充分考虑下实施的。

采取的血液的分析，委托株式会社ファルコバイオシステムズ，分别通过常规方法测定作为肝功能指标的血清 GOT 值、GPT 值以及  $\gamma$ -GT 值、以及血清 TG 浓度。

〈解析结果 1:  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的长期摄取对人的肝功能值的影响〉

首先，着眼于肝功能值对由实验 2 得到的试验结果进行解析。根据受试者的试验前的肝功能值、即血清 GOT 值、GPT 值或者  $\gamma$ -GT 值将受试者 25 名分成 2 组，即分成显示高值的组（High）和显示正常值的组（Normal）。在表 2 中表示了根据肝功能值进行的受试者的分类、

---

在分类中使用的 GOT、GPT 以及  $\gamma$ -GT 各值、以及各个组给药开始 4 周前和给药开始时（给药 0 周）的数据合在一起的平均值以及标准偏差作为给药开始前数值。

表 2

|                       | 根据 GOT 分类                |                              | 根据 GPT 分类                |                              | 根据 $\gamma$ -GT 分类       |                              |
|-----------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
|                       | Normal<br>( $< 37$ IU/L) | High<br>( $37$ IU/L $\leq$ ) | Normal<br>( $< 42$ IU/L) | High<br>( $42$ IU/L $\leq$ ) | Normal<br>( $< 83$ IU/L) | High<br>( $83$ IU/L $\leq$ ) |
| 受试者人数 (名)             | 18                       | 7                            | 16                       | 9                            | 16                       | 9                            |
| GOT 值 (IU/L)          | $23.1 \pm 5.4$           | $43.4 \pm 10.1$              | -                        | -                            | -                        | -                            |
| GPT 值 (IU/L)          | -                        | -                            | $21.9 \pm 8.6$           | $72.6 \pm 28.4$              | -                        | -                            |
| $\gamma$ -GT 值 (IU/L) | -                        | -                            | -                        | -                            | $38.6 \pm 18.4$          | $147.1 \pm 73.1$             |
| 体重 (kg)               | $67.3 \pm 8.6$           | $75.8 \pm 11.1$              | $67.0 \pm 8.9$           | $74.4 \pm 10.2$              | $69.5 \pm 11.2$          | $70.1 \pm 7.6$               |
| 血清 TG 浓度 (mg/dL)      | $151.6 \pm 87.4$         | $142.0 \pm 38.9$             | $129.0 \pm 50.8$         | $184.3 \pm 101.9$            | $130.0 \pm 55.7$         | $182.6 \pm 39.6$             |

除了受试者人数之外的各数值是给药开始前数值 (平均值  $\pm$  标准偏差)

然后，通过求出在 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂的给药开始后4、8、12、16、20、24周以及给药结束4周后属于各个组的受试者的数据的平均值和标准偏差进行解析。在给药 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂的试验中的各受试组的血清GOT值、GPT值以及 $\gamma$ -GT值的变化分别示于表3、表4以及表5中。另外，图示的以各个表中的给药开始前数值作为基准的值的变化的情况，示于图1、图2以及图3中。

[表 3]

| 受试组    | 血清 GOT (IU/L) * |            |               |            |             |
|--------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------|
|        | 给药开始<br>4周前     | 给药<br>0周   | 给药开始<br>前数值** | 给药<br>4周   | 给药<br>8周    |
| High   | 45.1 ± 15.9     | 41.6 ± 5.4 | 43.4 ± 10.1   | 33.1 ± 5.6 | 30.0 ± 6.7  |
| Normal | 22.8 ± 5.1      | 23.4 ± 6.4 | 23.1 ± 5.4    | 20.4 ± 4.4 | 21.9 ± 5.6  |
| 受试组    | 血清 GOT (IU/L) * |            |               |            |             |
|        | 给药<br>12周       | 给药<br>16周  | 给药<br>20周     | 给药<br>24周  | 给药结束<br>4周后 |
| High   | 33.0 ± 9.1      | 31.1 ± 7.4 | 34.7 ± 11.5   | 31.6 ± 8.3 | 42.6 ± 15.6 |
| Normal | 21.1 ± 3.8      | 19.7 ± 3.5 | 20.2 ± 5.3    | 20.4 ± 5.1 | 22.8 ± 5.7  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始4周前和给药0周的平均值

[表 4]

| 受试组    | 血清 GPT (IU/L) * |             |              |             |             |
|--------|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|        | 给药开始<br>4周前     | 给药<br>0周    | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4周    | 给药<br>8周    |
| High   | 71.2 ± 33.3     | 73.9 ± 26.4 | 72.6 ± 28.4  | 54.8 ± 22.6 | 49.7 ± 23.9 |
| Normal | 22.4 ± 10.2     | 21.4 ± 7.6  | 21.9 ± 8.6   | 21.0 ± 7.9  | 20.3 ± 7.1  |
| 受试组    | 血清 GPT (IU/L) * |             |              |             |             |
|        | 给药<br>12周       | 给药<br>16周   | 给药<br>20周    | 给药<br>24周   | 给药结束<br>4周后 |
| High   | 47.4 ± 17.8     | 45.7 ± 17.0 | 50.1 ± 27.7  | 48.0 ± 24.1 | 65.8 ± 41.7 |
| Normal | 20.9 ± 8.6      | 18.4 ± 6.2  | 19.2 ± 9.7   | 19.5 ± 10.1 | 22.4 ± 9.0  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始4周前和给药0周的平均值

[表 5]

| 受试组    | 血清 $\gamma$ -GT (IU/L) * |              |              |             |              |
|--------|--------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|        | 给药开始<br>4 周前             | 给药<br>0 周    | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4 周   | 给药<br>8 周    |
| High   | 136.9 ± 72.9             | 157.2 ± 78.5 | 147.1 ± 73.1 | 91.6 ± 38.6 | 73.0 ± 29.3  |
| Normal | 38.3 ± 18.0              | 38.9 ± 20.1  | 38.6 ± 18.4  | 33.8 ± 16.7 | 32.6 ± 12.1  |
| 受试组    | 血清 $\gamma$ -GT (IU/L) * |              |              |             |              |
|        | 给药<br>12 周               | 给药<br>16 周   | 给药<br>20 周   | 给药<br>24 周  | 给药结束<br>4 周后 |
| High   | 71.1 ± 31.1              | 72.2 ± 32.2  | 72.6 ± 31.2  | 81.8 ± 36.2 | 101.1 ± 52.6 |
| Normal | 31.5 ± 11.8              | 31.5 ± 11.8  | 31.3 ± 12.9  | 33.4 ± 15.5 | 38.5 ± 19.4  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始 4 周前和给药 0 周的平均值

从表 3、表 4 以及表 5 的结果可知, 根据  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂的给药试验前的数值分类成 High-GOT 组、High-GPT 组或者 High- $\gamma$ -GT 组的受试者的肝功能值, 其血清 GOT 值、GPT 值以及  $\gamma$ -GT 值的任何数值在给药第 4 周下降, 在给药第 8 周降低到在各值中的正常范围或者其附近, 基本保持该值至给药第 24 周。给药结束 4 周后任何数值都超过正常范围显示高值, 由此可知给药期间中的肝功能值的改善效果很明显是  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂具有的作用效果。另一方面, 根据给药试验前的数值分类成 Normal-GOT 组、Normal-GPT 组或者 Normal- $\gamma$ -GT 组的受试者的肝功能值, 在给药试验期间中没有大的变动。这些结果表明了  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂对于肝功能值分别超过正常范围而显示高值的人, 可作为肝功能改善剂进行利用。

〈解析结果 2: 在根据血清 TG 浓度分类的受试者中的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的长期摄取对人的肝功能值的影响〉

使用实验 2 的试验结果, 从受试者的血清 TG 浓度的观点出发尝试了不同的解析。根据试验前的血清 TG 浓度将受试者分类为 3 组, 即高 TG 组 (以下简称“High-TG 组”。血清 TG 浓度超过 150mg/dL, 8 名)、正常 TG 组 (以下简称“Normal-TG 组”。血清 TG 浓度不到 110mg/dL, 6 名)、以及它们的中间组 (以下简称“Border-TG 组”。血清 TG 浓度

为 110~150mg/dL, 11 名), 通过求出属于各个组的受试者的数据的平均值和标准偏差对根据血清 TG 浓度分类的进行解析。在  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药试验中各组的受试者的血清 TG 浓度、GOT 值、GPT 值以及  $\gamma$ -GT 值的变化分别示于表 6、表 7、表 8 以及表 9 中, 另外, 图示了在各表中的给药开始前值作为基准的值的变化的情况, 示于图 4、图 5、图 6 以及图 7 中。

[表 6]

| 受试组       | 血清 TG 浓度 (mg/dL) * |               |              |              |              |
|-----------|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|           | 给药开始<br>4 周前       | 给药<br>0 周     | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4 周    | 给药<br>8 周    |
| High-TG   | 207.1 ± 89.1       | 245.9 ± 125.1 | 226.5 ± 89.9 | 142.6 ± 70.5 | 172.3 ± 45.5 |
| Border-TG | 135.3 ± 20.6       | 122.3 ± 30.1  | 128.8 ± 13.8 | 111.9 ± 32.8 | 134.4 ± 50.6 |
| Normal-TG | 85.8 ± 25.4        | 79.2 ± 16.6   | 82.5 ± 19.8  | 89.3 ± 42.0  | 106.8 ± 59.1 |
| 受试组       | 血清 TG 浓度 (mg/dL) * |               |              |              |              |
|           | 给药<br>12 周         | 给药<br>16 周    | 给药<br>20 周   | 给药<br>24 周   | 给药结束<br>4 周后 |
| High-TG   | 190.8 ± 82.7       | 178.1 ± 40.6  | 167.9 ± 64.0 | 147.0 ± 53.8 | 217.3 ± 89.4 |
| Border-TG | 122.2 ± 36.4       | 142.8 ± 58.1  | 134.0 ± 42.0 | 136.4 ± 50.2 | 127.5 ± 35.8 |
| Normal-TG | 91.3 ± 59.2        | 91.0 ± 57.3   | 111.5 ± 60.4 | 101.7 ± 75.3 | 103.7 ± 51.6 |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始 4 周前和给药 0 周的平均值

[表 7]

| 受试组       | 血清 GOT (IU/L) * |             |              |            |              |
|-----------|-----------------|-------------|--------------|------------|--------------|
|           | 给药开始<br>4 周前    | 给药<br>0 周   | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4 周  | 给药<br>8 周    |
| High-TG   | 30.6 ± 11.3     | 31.9 ± 9.2  | 31.3 ± 9.5   | 24.8 ± 5.4 | 23.3 ± 6.2   |
| Border-TG | 30.6 ± 17.3     | 29.3 ± 10.9 | 30.0 ± 13.7  | 24.8 ± 8.5 | 25.0 ± 7.4   |
| Normal-TG | 24.0 ± 8.8      | 22.7 ± 9.5  | 23.3 ± 9.1   | 21.3 ± 8.4 | 23.8 ± 7.7   |
| 受试组       | 血清 GOT (IU/L) * |             |              |            |              |
|           | 给药<br>12 周      | 给药<br>16 周  | 给药<br>20 周   | 给药<br>24 周 | 给药结束<br>4 周后 |
| High-TG   | 23.3 ± 4.5      | 23.0 ± 4.6  | 21.6 ± 5.2   | 22.4 ± 5.1 | 26.6 ± 6.5   |
| Border-TG | 26.2 ± 10.6     | 24.1 ± 8.9  | 27.6 ± 11.7  | 25.6 ± 9.6 | 29.6 ± 13.4  |
| Normal-TG | 22.8 ± 4.8      | 20.5 ± 6.7  | 21.7 ± 10.5  | 21.2 ± 7.6 | 28.2 ± 19.3  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始 4 周前和给药 0 周的平均值

[表 8]

| 受试组       | 血清 GPT (IU/L) * |             |              |             |              |
|-----------|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|           | 给药开始<br>4 周前    | 给药<br>0 周   | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4 周   | 给药<br>8 周    |
| High-TG   | 47.0 ± 33.6     | 51.1 ± 31.5 | 49.1 ± 31.7  | 38.1 ± 22.6 | 33.5 ± 24.2  |
| Border-TG | 37.9 ± 30.6     | 37.1 ± 27.7 | 37.5 ± 28.5  | 31.4 ± 16.7 | 28.7 ± 15.4  |
| Normal-TG | 34.5 ± 35.4     | 31.8 ± 35.1 | 33.2 ± 35.2  | 29.8 ± 31.4 | 31.2 ± 27.2  |
| 受试组       | 血清 GPT (IU/L) * |             |              |             |              |
|           | 给药<br>12 周      | 给药<br>16 周  | 给药<br>20 周   | 给药<br>24 周  | 给药结束<br>4 周后 |
| High-TG   | 31.5 ± 17.8     | 30.6 ± 17.1 | 27.3 ± 16.8  | 28.3 ± 16.0 | 35.5 ± 19.9  |
| Border-TG | 29.1 ± 16.6     | 29.0 ± 16.9 | 33.5 ± 24.3  | 31.9 ± 22.8 | 37.3 ± 26.2  |
| Normal-TG | 31.5 ± 23.2     | 23.7 ± 20.5 | 28.7 ± 31.4  | 27.8 ± 27.6 | 42.3 ± 56.6  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始 4 周前和给药 0 周的平均值

[表 9]

| 受试组       | 血清 $\gamma$ -GT (IU/L) * |              |              |             |              |
|-----------|--------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|           | 给药开始<br>4 周前             | 给药<br>0 周    | 给药开始<br>前值** | 给药<br>4 周   | 给药<br>8 周    |
| High-TG   | 105.9 ± 71.8             | 123.5 ± 89.9 | 114.7 ± 78.6 | 72.9 ± 33.1 | 54.5 ± 26.8  |
| Border-TG | 68.6 ± 68.5              | 74.7 ± 70.3  | 71.7 ± 68.9  | 53.8 ± 44.6 | 49.4 ± 31.9  |
| Normal-TG | 40.3 ± 32.2              | 37.8 ± 28.5  | 39.1 ± 30.3  | 31.7 ± 19.4 | 33.3 ± 17.8  |
| 受试组       | 血清 $\gamma$ -GT (IU/L) * |              |              |             |              |
|           | 给药<br>12 周               | 给药<br>16 周   | 给药<br>20 周   | 给药<br>24 周  | 给药结束<br>4 周后 |
| High-TG   | 58.9 ± 31.8              | 62.3 ± 36.1  | 52.1 ± 27.6  | 61.0 ± 36.5 | 68.8 ± 35.2  |
| Border-TG | 45.8 ± 28.1              | 44.5 ± 24.3  | 50.7 ± 33.5  | 54.6 ± 36.7 | 67.7 ± 57.7  |
| Normal-TG | 31.8 ± 16.7              | 27.7 ± 12.2  | 29.8 ± 16.5  | 30.3 ± 15.9 | 38.5 ± 29.6  |

\* : 平均值 ± 标准偏差

\*\* : 给药开始 4 周前和给药 0 周的平均值

从表 6 的结果可知, 在给药了  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂的情况下, Border-TG 组以及 Normal-TG 组的受试者的血清 TG 浓度在整个试验期间没有出现明显的变化。另一方面, 在 High-TG 组受试者中, 从给药

第4周开始血清TG浓度显著降低,在给药第24周血清TG浓度为 $147 \pm 53.8$ mg/dL,基本降低到正常范围。另外,在给药结束后第4周,血清TG浓度再次上升至 $217 \pm 89.4$ mg/dL,显然血清TG浓度的降低是 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药的效果,由此可确认, $\alpha$ -葡糖基橙皮苷在降低血清TG浓度方面是有用的。

另外,从表7、表8以及表9的结果可知,根据 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂的给药试验前的数值分类为High-TG组的受试者的肝功能值,其血清GPT值以及 $\gamma$ -GT值的任何数值在第4周都降低至正常范围,基本保持该值至给药第24周。在给药结束4周后任何数值都显示出了上升的倾向,由此可判断给药期间中的肝功能值的改善效果显然是 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂所具有的作用效果。另外,在该解析中,分类为High-TG组的受试者的血清GOT值在整个试验期间前后为正常范围,关于血清GOT值,没有特别观察到 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂给药的效果。另一方面,根据给药试验前的数值分类为Border-TG组以及Normal-TG组的受试者的肝功能值,在给药试验期间中没有大的变动,保持在正常范围。这些解析结果表明了 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂对于血清TG浓度超过150mg/dL而显示高值的人,可作为肝功能改善剂进行利用。

近年来,作为可使血清TG浓度降低、改善肝功能的药剂,有时候使用贝特(fibrate)类降脂质药。但是,贝特类药剂,如果对血清TG浓度处于正常范围的患者给药,有时候超过正常值范围降低血清TG值,另外有可能引起肝功能损伤、胆结石、胃肠损伤等副作用,因此对肝损伤患者是有禁忌的(例如参照“高脂血症治療の進歩”,“日本臨床”、第59卷,增刊号3,609~617页、618~624页(2001年)等)。在这样的情况下,除了具有降低血清TG浓度的作用以外,还改善肝功能值,而且不用担心副作用的 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷片剂可作为肝功能改善剂进行利用。

以下,根据实施例对于本发明的实施方式具体说明。

### 实施例1

### 〈肝功能改善剂〉

分别均匀混合 L-抗坏血酸 10 质量份、 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末（商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PS”、株式会社林原商事出售）19 质量份、麦芽糖（注册商标“サンマルト”、株式会社林原商事出售）70 质量份、以及蔗糖硬脂酸酯 1 质量份后，通过常法压片，得到含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的片剂。也可补充容易摄取、溶解性优异的维生素 C 的本产品，作为肝功能改善剂是有用的。

#### 实施例 2

### 〈健康食品〉

在减压下对市售的含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的糖浆（注册商标“ハロ一デックス”、株式会社林原商事出售）150 质量份加热，浓缩至水分含量为 15 质量%，根据常法将明胶 13 质量份溶解于水 18 质量份而形成的溶液和  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末（商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”、株式会社林原商事出售）2 质量份、柠檬酸 2 质量份、以及适量的着色剂以及香味剂均匀混合后，成型，包装，得到含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的胶态糖果（gummy candy）。本品的结构质地（texture）、味道都良好，作为肝功能的改善、保持用的健康食品是有用的。

#### 实施例 3

### 〈健康食品〉

加热溶解胶基质（gum base）3 质量份至变柔软，加入含水结晶海藻糖（注册商标“トレハ”、株式会社林原商事出售）6 质量份以及  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末（商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”、株式会社林原商事出售）1 质量份，进而分别混合维生素 E 0.1 质量份和适量的着色剂、香味剂后，通过常法混炼，成型，包装，得到含有  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷的口香糖。本品的结构质地、味道都良好，作为用于肝功能的改善、保持的健康食品是有用的。

#### 实施例 4

### 〈健康辅助饮料〉

混合、溶解异构化糖 40 质量份、麦芽糖醇（商品名“粉末マピツ

卜”、株式会社林原商事出售) 2 质量份、米醋 10 质量份、苹果醋 6 质量份、柠檬酸 2 质量份、苹果酸 2 质量份、浓缩苹果果汁 2 质量份、 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末(商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PS”、株式会社林原商事出售) 2 质量份, 调制成饮料。本品味道、味觉都良好, 作为用于改善、保持肝功能的健康辅助饮料是有用的。

#### 实施例 5

##### 〈健康辅助饮料〉

用 65℃ 的离子交换水 1500 质量份对混合了的绿茶 50 质量份提取 5 分钟, 接着用滤纸过滤, 由此除去茶叶, 得到 1320 质量份的绿茶提取液。用离子交换水稀释 5 倍以使得该绿茶提取液达到饮用浓度, 添加 L-抗坏血酸使其达到 300ppm 后, 用碳酸氢钠调节到 pH 为 6.0, 得到调合液。向该调合液中添加  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷(商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”、株式会社林原商事出售) 以及国际公开 WO 02/10361 号说明书公开的含 5 个结晶水的环状四糖, 使各个浓度达到以无水物换算为 0.2 质量% 以及 1.5 质量%。将每 250g 该调合液填充、密封到玻璃容器中, 进行蒸煮杀菌(121℃、7 分钟) 制成绿茶饮料。本品作为用于肝功能的改善、保持的健康辅助饮料是有用的。另外, 本品的  $\alpha$ -葡糖基橙皮苷以及环状四糖具有降低血液中或其它组织的胆固醇或中性脂肪的作用, 因此对于以降低脂质而使用为目的, 在高血脂症或者肥胖等的生活习惯病的预防以及治疗的目的方面也可有效地利用。

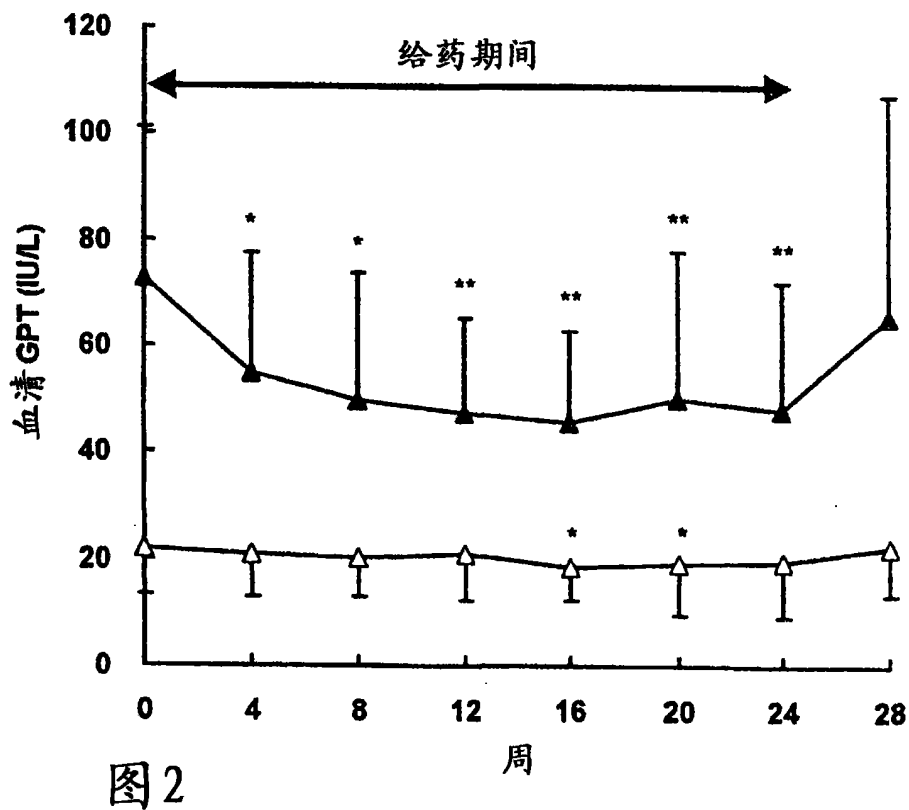
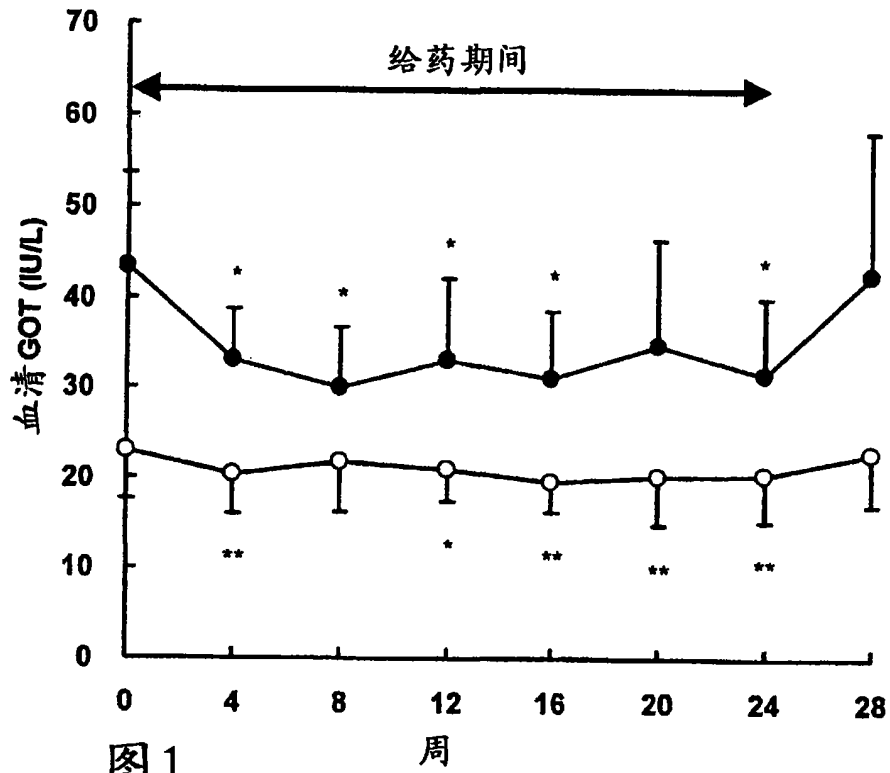
#### 实施例 6

##### 〈经管经口营养剂〉

调制由无水结晶麦芽糖(注册商标“ファイントース”、株式会社林原商事出售) 30 质量份、谷氨酸钠 3 质量份、甘氨酸 2 质量份、食盐 2 质量份、柠檬酸 2 质量份、碳酸镁 0.3 质量份、乳酸钙 1 质量份、 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷粉末(商品名“ $\alpha$ G 橙皮苷 PA”、株式会社林原商事出售) 4 质量份、硫胺素 0.02 质量份以及核黄素(riboflavin) 0.02 质量份构成的混合物。将每 30g 该配混物分装入层压铝袋中, 热封, 调制成经管经口营养剂。本品作为一袋溶解于约 250~500ml 的灭

菌水中的经管或者经口的营养剂，作为用于改善、维持肝功能的液体制剂可有效地利用。

如上所述，本发明是根据 $\alpha$ -葡糖基橙皮苷对人发挥显著的肝功能改善作用的独自的知识见解完成的发明。本发明的肝功能改善剂，如果健康人或者病人经常使用，有保持健康、恢复健康的效果。尤其是，在肝功能值、血清 GOT 值、GPT 值以及/或者血清  $\gamma$ -GT 值高的人的肝功能的改善方面发挥显著的效果，作为健康食品也是有用的。而且，本发明的肝功能改善剂在肝功能损伤为病因的、或者疾病的恶化所伴有的肝功能损伤、例如包括肝炎、肝硬化以及肝癌的各种疾病的预防方面也是有效的。



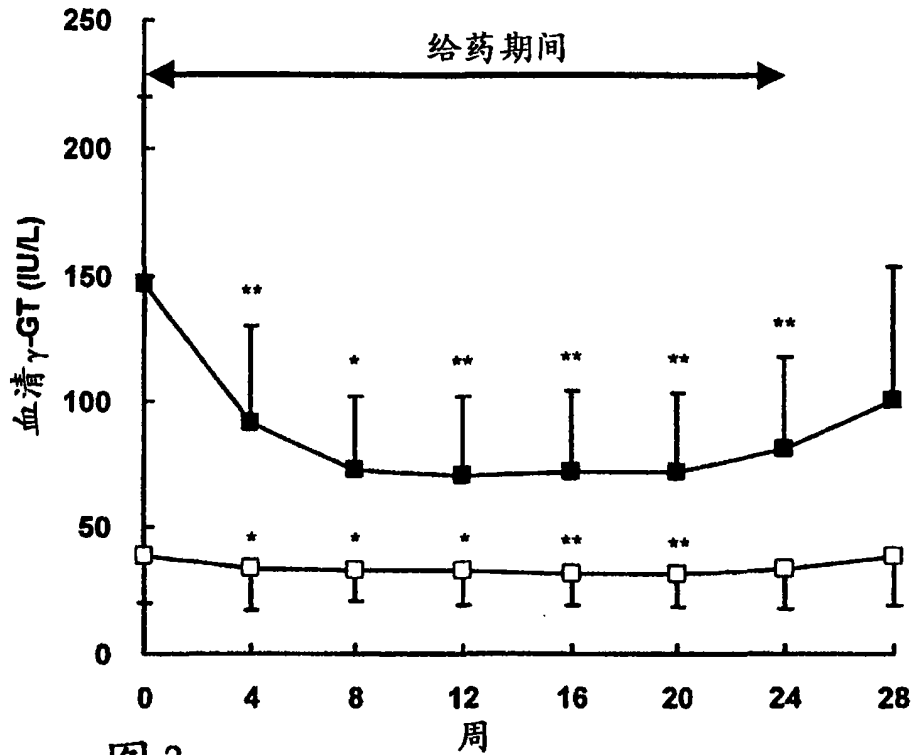


图3

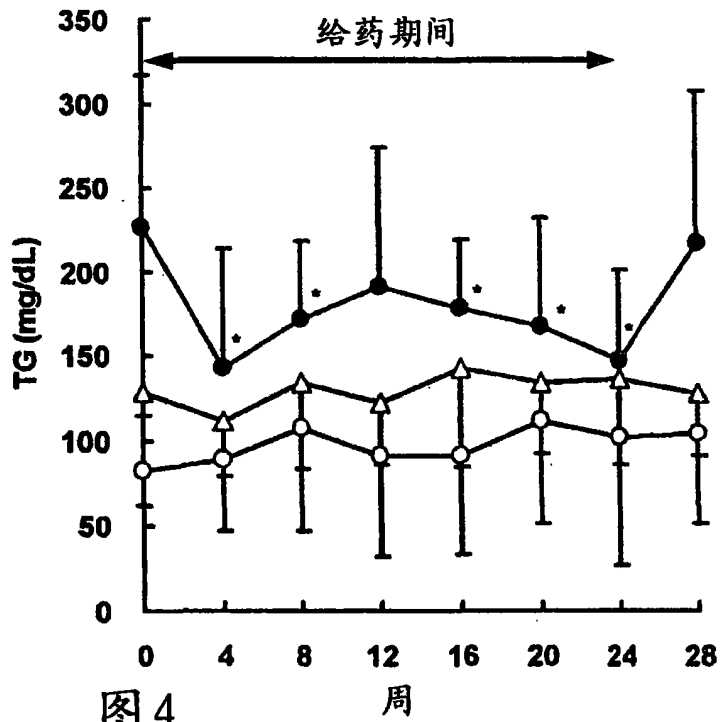


图4

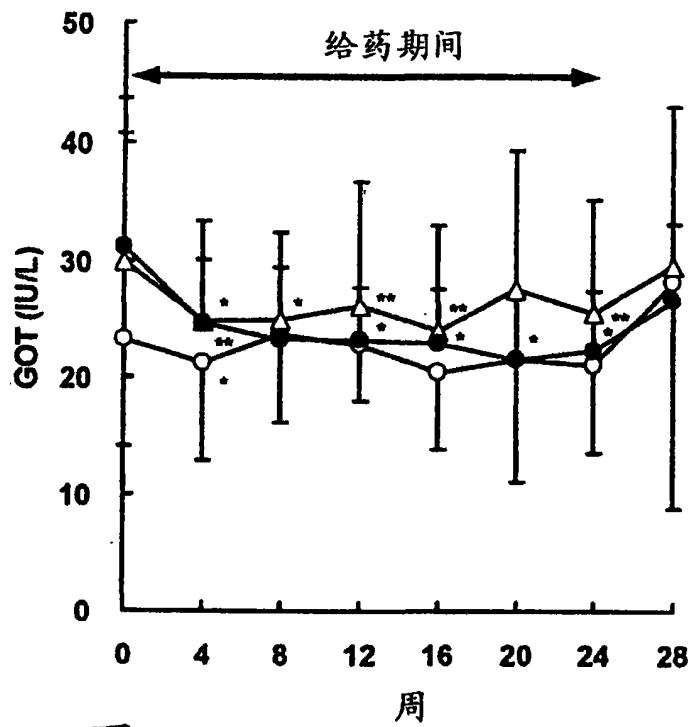


图5

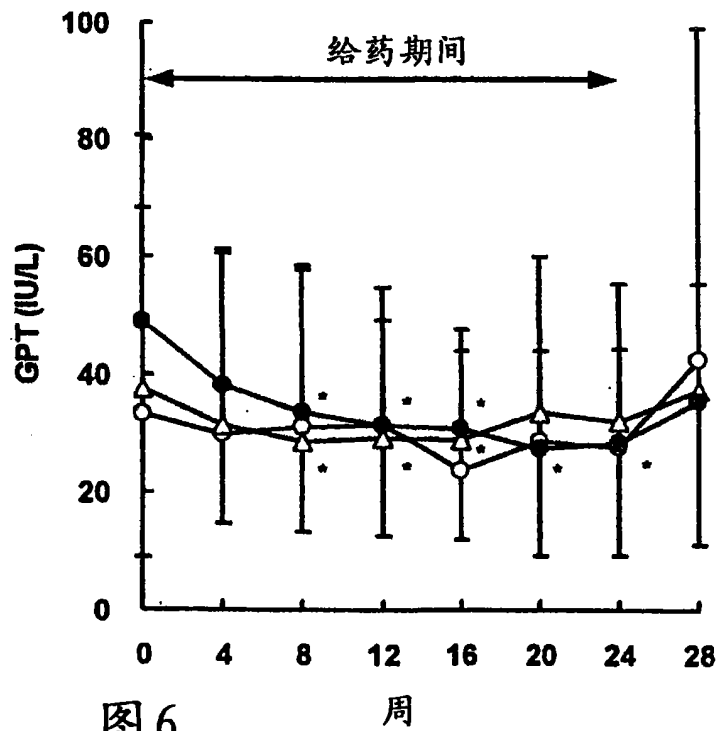


图6

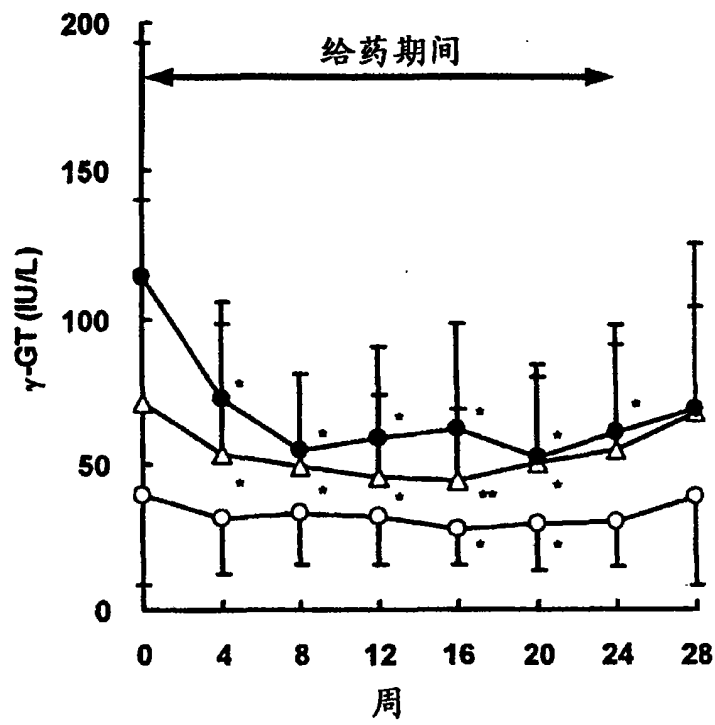


图7