

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6584270号
(P6584270)

(45) 発行日 令和1年10月2日 (2019. 10. 2)

(24) 登録日 令和1年9月13日 (2019. 9. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/198 (2006. 01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 36/906 (2006. 01)

A 6 1 K 36/906

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 1 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2015-200708 (P2015-200708)

(22) 出願日 平成27年10月9日 (2015. 10. 9)

(62) 分割の表示 特願2015-133936 (P2015-133936)
の分割

原出願日 平成27年7月2日 (2015. 7. 2)

(65) 公開番号 特開2017-12144 (P2017-12144A)

(43) 公開日 平成29年1月19日 (2017. 1. 19)

審査請求日 平成30年6月20日 (2018. 6. 20)

(73) 特許権者 398028503

株式会社東洋新薬

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番
27号

(72) 発明者 中島 千絵

佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株
式会社東洋新薬内

(72) 発明者 鏑田 仁人

佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株
式会社東洋新薬内

(72) 発明者 山口 和也

佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目28番地 株
式会社東洋新薬内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血流改善組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シトルリンと黒ショウガを含有することを特徴とする NO 産生増加組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血流改善効果を有する組成物に係り、詳しくは、シトルリン及び特定の他の成分を有効成分とする組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

現代社会においては、運動不足やストレスによる自律神経失調等の様々な要因から、血液の循環（血流）の不調が問題となることが多い。この血流の不調（血流量の低下）は、頭痛、肩凝り、肌のくすみ、冷え性、むくみ等の様々な症状を引き起こすため、健康上、美容上の観点から、血流量を増加させ、血流を改善する方策が求められている。

【0003】

このような血流改善のための組成物として、例えば、ヒソップ抽出物（特許文献1参照）や、カシス濃縮物とアミノ酸または有機酸を含む組成物（特許文献2参照）や、カモミール抽出エキス（特許文献3参照）等が提案されている。

【0004】

一方、本件出願人は、松樹皮抽出物と黒胡椒抽出物とを含有する血流改善用組成物（特

許文献 4 参照)を提案している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特開 2006 - 8575 号公報

【特許文献 2】特開 2004 - 262878 号公報

【特許文献 3】特開 2005 - 68069 号公報

【特許文献 4】特開 2012 - 051833 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0006】

本発明の課題は、高い血流改善効果を有する組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、シトルリンの血流改善能について鋭意調査・研究したところ、シトルリンと特定の他の成分とを組み合わせることにより、高い血流改善効果が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。すなわち、シトルリンと、血流改善能がほとんどないか、その能力が小さい特定の他の成分を組み合わせることにより、血流改善能を相乗的に向上させることができることを見いだした。

【0008】

20

すなわち、本発明は、シトルリンと、下記(a)～(e)からなる群より選ばれる少なくとも1種の成分とを有効成分として含有することを特徴とする組成物に関する。

(a) ターミナリア、稲、マキベリー、黒ショウガ、ショウガ、及びコショウから選ばれる少なくとも1種の植物素材

(b) 麦芽糖、トレハロース、還元パラチノース、還元麦芽糖、ステアリン酸カルシウム、及びシェラックから選ばれる少なくとも1種の機能性添加剤

(c) ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンから選ばれる少なくとも1種のアミノ酸

(d) 没食子酸

(e) ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、パントテン酸ナトリウム、ナイアシン、葉酸、ピオチン、ビタミンK、イノシトール、カルシウム、亜鉛、鉄、銅、セレン、モリブデン、マグネシウム、及びクロムから選ばれる少なくとも1種のビタミン・ミネラル類

30

【0009】

。本発明の組成物は、シトルリンと(a)～(e)からなる群より選ばれる少なくとも1種の成分とからなる有効成分を添加して得たものであってもよい。

【0010】

本発明の組成物において、シトルリン及び他の有効成分の配合質量比は、0.5 : 1 ~ 70 : 1 の範囲であることが好ましい。

40

また、本発明の組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、又は液剤であることが好ましい。

【0011】

また、本発明は、上記本発明の組成物を摂取させることを特徴とする血流改善方法(ただし、医療行為を除く)に関する。

【発明の効果】

【0012】

本発明の組成物によれば、血流量を増加させ、高い血流改善効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

50

【図 1】本発明の組成物（シトルリン + 植物素材）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、植物素材としてターミナリアを用いたものであり、右上のグラフが、植物素材として稲（米ぬか）を用いたものであり、左下のグラフが、植物素材としてマキベリーを用いたものであり、右下のグラフが、植物素材として黒ショウガを用いたものである。

【図 2】本発明の組成物（シトルリン + 植物素材）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左のグラフが、植物素材としてショウガを用いたものであり、右のグラフが、植物素材としてコショウ（バイオペリン）を用いたものである。

【図 3】本発明の組成物（シトルリン + 機能性添加剤）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、機能性添加剤として麦芽糖を用いたものであり、右上のグラフが、機能性添加剤としてトレハロースを用いたものであり、左下のグラフが、機能性添加剤として還元パラチノースを用いたものであり、右下のグラフが、機能性添加剤として還元麦芽糖を用いたものである。

【図 4】本発明の組成物（シトルリン + 機能性添加剤）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左のグラフが、機能性添加剤としてステアリン酸カルシウムを用いたものであり、右のグラフが、機能性添加剤としてシェラックを用いたものである。

【図 5】本発明の組成物（シトルリン + アミノ酸）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、アミノ酸としてロイシンを用いたものであり、右上のグラフが、アミノ酸としてメチオニンを用いたものであり、左下のグラフが、アミノ酸としてフェニルアラニンを用いたものであり、右下のグラフが、アミノ酸としてプロリンを用いたものである。

【図 6】本発明の組成物（シトルリン + アミノ酸）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、アミノ酸としてセリンを用いたものであり、右上のグラフが、アミノ酸としてトレオニンを用いたものであり、左下のグラフが、アミノ酸としてトリプトファンを用いたものであり、右下のグラフが、アミノ酸としてチロシンを用いたものである。

【図 7】本発明の組成物（シトルリン + アミノ酸）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図であり、アミノ酸としてバリンを用いたものである。

【図 8】本発明の組成物（シトルリン + ポリフェノール）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図であり、ポリフェノールとして没食子酸を用いたものである。

【図 9】本発明の組成物（シトルリン + ビタミン・ミネラル類）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、ビタミン類としてビタミンAを用いたものであり、右上のグラフが、ビタミン類としてビタミンB 1を用いたものであり、左下のグラフが、ビタミン類としてビタミンB 2を用いたものであり、右下のグラフが、ビタミン類としてビタミンCを用いたものである。

【図 10】本発明の組成物（シトルリン + ビタミン・ミネラル類）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、ビタミン類としてパントテン酸ナトリウムを用いたものであり、右上のグラフが、ビタミン類としてナイアシンを用いたものであり、左下のグラフが、ビタミン類として葉酸を用いたものであり、右下のグラフが、ビタミン類としてビオチンを用いたものである。

【図 11】本発明の組成物（シトルリン + ビタミン・ミネラル類）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左のグラフが、ビタミン類としてビタミンKを用いたものであり、右のグラフが、ビタミン類としてイノシトールを用いたものである。

【図 12】本発明の組成物（シトルリン + ビタミン・ミネラル類）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO 産生量の結果を示す図である。左上のグラフが

10

20

30

40

50

、ミネラル類としてカルシウムを用いたものであり、右上のグラフが、ミネラル類として亜鉛を用いたものであり、左下のグラフが、ミネラル類として鉄を用いたものであり、右下のグラフが、ミネラル類として銅を用いたものである。

【図 1 3】本発明の組成物（シトルリン＋ビタミン・ミネラル類）をブタ肺動脈血管内皮細胞（P P A E C）に適用した場合のNO産生量の結果を示す図である。左上のグラフが、ミネラル類としてセレンを用いたものであり、右上のグラフが、ミネラル類としてモリブデンを用いたものであり、左下のグラフが、ミネラル類としてマグネシウムを用いたものであり、右下のグラフが、ミネラル類としてクロムを用いたものである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

10

本発明の組成物は、シトルリンと、下記（a）～（e）からなる群より選ばれる少なくとも1種の成分（以下、他成分ということがある）とを有効成分として含有することを特徴とする。シトルリンと共に用いられる下記（a）～（e）の成分は、1種単独（例えば（a）成分）で用いてもよいし、2種以上組み合わせて用いてもよい。他成分を2種以上組み合わせて用いる場合、シトルリンと相乗効果の高い他成分同士を組み合わせることが好ましい。

【0015】

本発明の組成物（血流改善組成物）は、かかる有効成分の組合せの相乗効果により、より有効に、血管周辺の筋肉を弛緩させて血管を拡張し、血流量を増加させることができ、頭痛、肩凝り、肌のくすみ、冷え症、勃起不全等の症状を効果的に予防ないし改善することができる。

20

【0016】

〔シトルリン〕

本発明の血流改善組成物の有効成分となるシトルリンとしては、L-シトルリンであっても、D-シトルリンであってもよいが、L-シトルリンであることが好ましい。シトルリンは、化学合成により得られたもの、発酵に得られたもの等、その製造方法は問わない。また、シトルリンは、塩の形態であってもよく、塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されるものではなく、例えば、無機酸塩、有機酸塩、金属塩、アンモニウム塩を挙げることができる。シトルリンは、医薬品、試薬等として市販されており、これらの市販品を用いることができる。

30

【0017】

〔他成分〕

（a）植物素材

本発明の血流改善組成物においては、シトルリンと共に、有効成分として、ターミナリア、稲、マキベリー、黒ショウガ、ショウガ、及びコショウから選ばれる少なくとも1種の植物素材を用いることが好ましい。

【0018】

これらの植物素材は、葉、茎、根、花、実、幹、枝等、植物のいずれの部位であってもよく、植物素材そのもの（乾燥物を含む）の他、その粉碎物、搾汁、抽出物等の植物素材処理物を用いることができる。粉碎物としては、粉末、顆粒等が挙げられる。絞汁や抽出物は、液状であってもよいが、ペースト状や乾燥粉末として用いることもできる。抽出物は、適当な溶媒を用いて抽出することに得ることができ、溶媒としては、例えば、水（温水、熱水）、エタノール、含水エタノールを用いることができる。これらの植物素材は、市販されているものを使用することができる。

40

【0019】

ターミナリアとしては、例えば、Terminalia bellirica (belerica)、Terminalia catappa、Terminalia tomentosa、Terminalia citrina、Terminalia phellocarpa、Terminalia copelandii、Terminalia brassi、Terminalia ivorensis、Terminalia superba、Terminalia arjuna、Terminalia chebula等を挙げることができ、これらの中でも、Terminalia bellirica (belerica)、Terminalia chebulaが好ましい。本発明の植物素材として用

50

いる部位としては、果実が好ましい。

【0020】

稲は、イネ科イネ属の植物である。本発明の植物素材として用いる部位としては、玄米の外皮や胚が好ましく、具体的には、玄米を精白する際に副産物として得られる米ぬかを用いることが好ましい。稲の種類としては、特に制限はなく、ジャポニカ種、インディカ種等を挙げることができる。

【0021】

マキベリーは、チリのパタゴニアを原産地とするポルトノキ科の植物であり、学術名は、*Aristotellia chilensis*である。本発明の植物素材として用いる部位としては、果実が好ましい。

10

【0022】

黒ショウガは、学名を *Kaempferia Parviflora* といい、東南アジアに自生するショウガ科バンウコン属の植物である。本発明の植物素材として用いる部位としては、根茎が好ましい。

【0023】

ショウガは、ショウガ科ショウガ属の植物であり、例えば、三州生姜、黄生姜、金時生姜、谷中生姜を挙げることができる。また、インドネシアやインドで栽培されている赤ショウガ (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) も好ましく用いることができる。本発明の植物素材として用いる部位としては、根茎が好ましい。

【0024】

20

コショウは、コショウ科の植物 (*Piper nigrum*) であり、本発明の植物素材として用いる部位としては、果実が好ましい。収穫のタイミング等から、黒コショウ、白コショウ、赤コショウ等の種類が存在し、いずれの種類であってもよいが、黒コショウが好ましい。黒コショウは、コショウの木から取れた未熟な実を乾燥させたものであり、辛味成分ピペリンが含まれている。本発明のコショウとしては、このピペリンを含有するものが好ましい。

【0025】

(b) 機能性添加剤

本発明の血流改善組成物においては、シトルリンと共に、有効成分として、麦芽糖、トレハロース、還元パラチノース、還元麦芽糖、ステアリン酸カルシウム、及びシェラックから選ばれる少なくとも1種の機能性添加剤を用いることが好ましい。

30

【0026】

(c) アミノ酸

本発明の血流改善組成物においては、シトルリンと共に、有効成分として、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンから選ばれる少なくとも1種のアミノ酸(塩を含む)を用いることが好ましい。塩としては、例えば、ナトリウム塩、塩酸塩等を挙げることができる。

【0027】

(d) 没食子酸

本発明の血流改善組成物においては、シトルリンと共に、有効成分として、没食子酸を用いることが好ましい。

40

【0028】

(e) ビタミン・ミネラル類

本発明の血流改善組成物においては、シトルリンと共に、有効成分として、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、パントテン酸ナトリウム、ナイアシン、葉酸、ピオチン、ビタミンK、イノシトール、カルシウム、亜鉛、鉄、銅、セレン、モリブデン、マグネシウム、及びクロムから選ばれる少なくとも1種のビタミン・ミネラル類を用いることが好ましい。なお、本発明のミネラル類としてのカルシウム、亜鉛、鉄、銅、セレン、モリブデン、マグネシウム、及びクロムは、これらの金属を含む化合物の形態を含む。

50

【 0 0 2 9 】

本発明の血流改善組成物は、血流改善作用を有する血流改善剤として用いることができ、かかる血流改善剤は、シトルリン及び所定の他成分を含有し、血流改善に用いられる点において、製品として他の製品と区別することができるものであれば特に制限されるものではない。例えば、本発明に係る製品の本体、包装、説明書、宣伝物のいずれかに血流改善作用の機能がある旨を表示したものが本発明の範囲に含まれる。例えば、医薬品（医薬部外品を含む）や、特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示食品等の所定機関より効能の表示が認められた機能性食品などのいわゆる健康食品や、飼料等を挙げることができる。いわゆる健康食品においては、「めぐりを良くする」、「冷えを改善する」、「むくみが気になる方に」、「肌の色が気になる方に」、「目のくまが気になる方に」、「血管機能を高める」、「血管のしなやかさを高める」、「男性機能のサポートに」、「男性の活力に」等を表示したものを例示することができる。本発明の血流改善剤は、上記の効果が気になる人であれば性別や年齢に関係なく摂取することができるが、本発明の血流改善剤の効果をより有効に享受することができることから、疾病者を除く健常者が摂取することが望ましく、また、上記の悩みを持つ高齢者が摂取することが望ましい。また、冷えの改善効果や男性機能の改善が得られることから、夜に摂取することが望ましい。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の血流改善組成物の形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、液剤、粒状剤、棒状剤、板状剤、ブロック状剤、固形状剤、丸状剤、ペースト状剤、クリーム状剤、カプレット状剤、ゲル状剤、チュアブル状剤、スティック状剤等を挙げることができる。これらの中でも、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、液剤の形態が特に好ましい。具体的には、サプリメントや、ペットボトル、缶、瓶等に充填された容器詰飲料や、水（湯）、牛乳、果汁、青汁等に溶解して飲むためのインスタント粉末飲料、インスタント顆粒飲料を例示することができる。これらは食事の際などに手軽に飲用しやすく、また嗜好性を高めることができるという点で好ましい。

20

【 0 0 3 1 】

本発明の血流改善組成物におけるシトルリン及び他成分（有効成分）の含有量としては、その効果の奏する範囲で適宜含有させればよい。

【 0 0 3 2 】

一般的には、本発明の血流改善組成物が医薬品やサプリメント（錠剤、カプセル剤）の場合には、有効成分が乾燥質量換算で全体の 0.0001 ~ 100 質量%含まれていることが好ましく、0.1 ~ 85 質量%含まれていることがより好ましく、0.5 ~ 70 質量%含まれていることがさらに好ましい。

30

【 0 0 3 3 】

本発明の血流改善組成物が容器詰飲料（液剤）である場合には、有効成分が乾燥質量換算で全体の 0.0001 ~ 15 質量%含まれていることが好ましく、0.001 ~ 12.5 質量%含まれていることがより好ましく、0.01 ~ 10 質量%含まれていることがさらに好ましい。

【 0 0 3 4 】

また、本発明の血流改善組成物がインスタント粉末飲料（粉末剤）、インスタント顆粒飲料（顆粒剤）である場合には、有効成分が乾燥質量換算で全体の 0.001 ~ 80 質量%含まれていることが好ましく、0.005 ~ 70 質量%含まれていることがより好ましく、0.1 ~ 60 質量%含まれていることがさらに好ましい。

40

【 0 0 3 5 】

本発明の効果をより有効に発揮させるためには、有効成分が乾燥質量換算で本発明の血流改善組成物全体（水分を除く）の 80 % 以上含まれていることが好ましく、90 % 以上含まれていることがより好ましく、95 % 以上含まれていることがさらに好ましく、100 % であることが特に好ましい。さらに、本発明の血流改善組成物が成分（a）~（e）のいずれかを含有する場合、その含有される成分は、本発明における有効成分のみで構成されることが好ましい。すなわち、本発明の血流改善組成物が例えば成分（a）（植物素

50

材)を含む場合には、ターミナリア、稲、マキベリー、黒ショウガ、ショウガ、コショウ以外の植物素材を含まないように構成することが好ましい。

【0036】

本発明の血流改善組成物の摂取量としては特に制限はないが、本発明の効果をより顕著に発揮させる観点から、1日当たりの有効成分の摂取量が、200mg/日以上となるように摂取することが好ましく、400mg/日以上となるように摂取することがより好ましく、600mg/日以上となるように摂取することがさらに好ましい。その上限は特に制限されないが、例えば、10g/日であり、好ましくは8g/日である。

【0037】

本発明の血流改善組成物は、1日の摂取量が前記摂取量となるように、1つの容器に、又は例えば2～3の複数の容器に分けて、1日分として収容することができる。

10

【0038】

シトルリン及び他成分の配合質量比としては、乾燥質量換算で、0.5:1～70:1の範囲であることが好ましく、0.75:1～60:1の範囲であることがより好ましく、1:1～60:1の範囲であることがさらに好ましく、1:1～50:1の範囲であることが特に好ましい。シトルリン及び他成分の配合比が、上記範囲であることにより、本発明の効果をより有効に発揮することができる。

【0039】

本発明の血流改善組成物は、必要に応じて、経口用として許容される有効成分以外の成分を添加して、公知の製剤方法によって製造することができる。

20

【0040】

また、本発明の血流改善組成物としては、有効成分を含有する血流改善食品の他、食品に対して有効成分を添加して得た血流改善食品を挙げることができ、例えば、通常の食品に比して本発明の有効成分含有量を増加させた食品や、本発明の有効成分を通常含まない食品に対して有効成分を添加した食品を挙げることができる。有効成分の添加は、それぞれの成分を別々に添加してもよいし、同時に添加してもよく、また、有効成分以外の他の成分と共に添加してもよい。

【0041】

本発明の血流改善食品としては、例えば、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料、スムージー、青汁等の飲料；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の冷菓；そば、うどん、はるさめ、中華麺、即席麺等の麺類；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パン等の菓子類；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳、ヨーグルト等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及びその加工食品；ソース、醤油等の調味料；カレー、シチュー、親子丼、お粥、雑炊、中華丼、かつ丼、天丼、牛丼、ハヤシライス、オムライス、おでん、マーボ豆腐、餃子、シューマイ、ハンバーグ、ミートボール、各種ソース、各種スープ等のレトルトパウチ食品などを挙げることができる。

30

【0042】

本発明の血流改善方法としては、上記説明した本発明の血流改善組成物を摂取させることを特徴とするが、医療行為は含まれない。本発明の血流改善組成物は、上記の効果が気になる人であれば性別や年齢に関係なく摂取させることができるが、本発明の血流改善組成物の効果をより有効に享受することができることから、疾病者を除く健常者に摂取させることが望ましく、また、上記の悩みを持つ高齢者に摂取させることがさらに望ましい。また、冷えの改善効果や男性機能の改善が得られることから、夜に摂取させることが望ましい。本発明の方法としては、例えば、レストラン等の飲食店において、本発明の血流改善食品を提供することにより、血流の改善を図る方法を挙げることができる。

40

【実施例】

【0043】

以下、本発明を実施例に基づき説明する。

50

[実施例 1]

1. 細胞培養

- (1) 37℃、5% CO₂ インキュベーター内で、75 cm² フラスコを用いて、ブタ肺動脈血管内皮細胞 (PPAEC) を 10% FBS - RPMI 1640 により培養した。
- (2) トリプシン処理により浮遊させた細胞を 75 cm² フラスコから 96 well plate の各 well に 1.0×10^4 cells / well の細胞密度で播種した。
- (3) 37℃、5% CO₂ インキュベーター内で 48 時間前培養した。
- (4) 各 well より培地を除去後、4% FBS - MEM にて所定濃度に調製した被験物質含有培地を 100 μL ずつ添加し、CO₂ インキュベーター内で 24 時間培養した。

【0044】

なお、シトルリンと他成分の併用サンプルについては、それぞれ 2 倍濃度の被験物質含有培地を 50 μL ずつ添加することで目的の濃度とした。また、control については、被験物質を DMSO に溶解したのものに対しては 0.25% DMSO 含有 4% FBS - MEM を用いて調製し、その他の被験物質に対しては 4% FBS - MEM を用いて調製した。

【0045】

シトルリンについては、市販のシトルリンを用いた。シトルリンと共に用いる他成分としては、表 1 ~ 表 5 に示す物質を用いた。

【0046】

2. NO 産生量の評価

- (1) 24 時間培養後、培養上清 50 μL を 1.5 mL サンプルチューブに回収し、N = 3 のサンプルを混合した。
- (2) 4℃、2000 g で 3 分間遠心し、上清を別の 1.5 mL エッペンチューブに移した。
- (3) Nitrate / Nitrite Assay Kit, Fluorometric (Cayman 製) を用いて、(2) のサンプル中の NO 濃度 (μM) を測定した。なお、血管内皮細胞から産生される NO は、血管周辺の筋肉を弛緩させて血管を拡張する作用を有する。
- (4) 算出した NO 濃度をもとに「% of control」を算出した。

【0047】

% of control

= 試料の NO 濃度 (μM) / control の NO 濃度 (μM) × 100

【0048】

その結果を表 1 ~ 表 5、及び図 1 ~ 図 13 に示す。各図は、左から、「コントロール (添加なし)」、「シトルリンの単独添加」、「他成分の単独添加」、「シトルリン + 他成分添加」の結果を表す。また、グラフ下部の説明における数値は、サンプル濃度を示し、例えば、図 1 の左上のグラフの「シトルリン_31.2」は、シトルリン 31.2 (μg / mL) を示す。添加成分の濃度単位は、すべてのグラフにおいて、μg / mL である。縦軸は「% of control」を示す。

【0049】

【表 1】

	被験物質名（他成分）		血流改善相乗効果
実施例	植物素材	ターミナリア	あり
実施例	植物素材	稲（米ぬか）	あり
実施例	植物素材	マキベリー	あり
実施例	植物素材	黒ショウガ	あり
実施例	植物素材	ショウガ	あり
実施例	植物素材	コショウ	あり
比較例	植物素材	ヨモギ	なし
比較例	植物素材	コーヒーノキ （カフェイン）	なし

10

【 0 0 5 0 】

ターミナリアについては、果実の熱水抽出物（乾燥粉末）を用いた。

米ぬかについては、市販品を用いた。

長命草については、葉の乾燥粉碎末を用いた。

マキベリーについては、市販品の果実の乾燥粉末を用いた。

20

黒ショウガについては、黒ショウガの根茎の 6 0 % エタノール抽出物（乾燥粉末）を用いた。

ショウガについては、ショウガの根茎の熱水抽出物（乾燥粉末）を用いた。

コショウについては、黒コショウの 1 0 0 % エタノール抽出物を用いた。

ヨモギについては、生葉の微粉碎末を用いた。

カフェインについては、市販のカフェインを用いた。

【 0 0 5 1 】

【表 2】

	被験物質名（他成分）		血流改善相乗効果
実施例	機能性添加剤	麦芽糖	あり
実施例	機能性添加剤	トレハロース	あり
実施例	機能性添加剤	還元パラチノース	あり
実施例	機能性添加剤	還元麦芽糖	あり
実施例	機能性添加剤	ステアリン酸カルシウム	あり
実施例	機能性添加剤	シェラック	あり

30

【 0 0 5 2 】

【表 3】

	被験物質名（他成分）		血流改善相乗効果
実施例	アミノ酸	ロイシン	あり
実施例	アミノ酸	メチオニン	あり
実施例	アミノ酸	フェニルアラニン	あり
実施例	アミノ酸	プロリン	あり
実施例	アミノ酸	セリン	あり
実施例	アミノ酸	トレオニン	あり
実施例	アミノ酸	トリプトファン	あり
実施例	アミノ酸	チロシン	あり
実施例	アミノ酸	バリン	あり
比較例	アミノ酸	アラニン	なし

10

【 0 0 5 3 】

【表 4】

	被験物質名（他成分）		血流改善相乗効果
実施例	ポリフェノール	没食子酸	あり
比較例	ポリフェノール	クロロゲン酸	なし

20

【 0 0 5 4 】

【表 5】

	被験物質名（他成分）		血流改善相乗効果
実施例	ビタミン類	ビタミンA	あり
実施例	ビタミン類	ビタミンB 1	あり
実施例	ビタミン類	ビタミンB 2	あり
実施例	ビタミン類	ビタミンC	あり
実施例	ビタミン類	パントテン酸ナトリウム	あり
実施例	ビタミン類	ナイアシン	あり
実施例	ビタミン類	葉酸	あり
実施例	ビタミン類	ビオチン	あり
実施例	ビタミン類	ビタミンK	あり
実施例	ビタミン類	イノシトール	あり
実施例	ミネラル類	塩化カルシウム	あり
実施例	ミネラル類	グルコン酸亜鉛	あり
実施例	ミネラル類	塩化鉄	あり
実施例	ミネラル類	グルコン酸銅	あり
実施例	ミネラル類	亜セレン酸ナトリウム	あり
実施例	ミネラル類	塩化モリブデン	あり
実施例	ミネラル類	塩化マグネシウム	あり
実施例	ミネラル類	塩化クロム六水和物	あり
比較例	ビタミン類	ビタミンD 3	なし
比較例	ビタミン類	ビタミンE	なし
比較例	ミネラル類	塩化マンガン	なし

【0055】

表1～表5、及び図1～図13に示すように、シトルリンと、本発明の特定のお成分を組み合わせることにより、NOの産生量が相乗的に増加した。したがって、本発明の血流改善組成物によれば、血管の拡張が促進され、有効に血流の改善を図ることができる。

【0056】

[実施例2]（錠剤の製造）

【0057】

下記成分からなるタブレット6錠（7200mg）を製造した。

還元麦芽糖	5質量%
シトルリン	80質量%
ショウガ抽出物	4質量%
コショウ抽出物	2質量%
ビタミンC	1質量%
葉酸	1質量%
没食子酸	1質量%
セルロース	2質量%
二酸化ケイ素	2質量%
ステアリン酸カルシウム	1質量%
シェラック	1質量%

【0058】

上記錠剤は一日に2、3回に分けて水と共に服用する。

【 0 0 5 9 】

[実施例 3] (カプセル剤の製造)

下記混合物をソフトカプセルに封入し、カプセル剤を製造した。

【 0 0 6 0 】

シトルリン	2 0 0 m g
黒ショウガ末	1 0 0 m g
麦芽糖	5 0 m g
二酸化ケイ素	1 0 m g
ナイアシン	5 m g
ビタミン B 1	5 m g
ビタミン B 2	5 m g
ロイシン	2 . 5 m g
チロシン	2 . 5 m g
バリン	2 . 5 m g
塩化鉄	1 m g

10

【 0 0 6 1 】

上記カプセル剤は 8 錠を一日に 2 ~ 4 回に分けて水と共に服用する。

【 0 0 6 2 】

[実施例 4] (顆粒剤の製造)

下記成分を混合して常法により顆粒剤 (5 0 0 0 m g) を製造した。

20

【 0 0 6 3 】

シトルリン	3 0 0 0 m g
ターミナリアペリリカ末	4 0 0 m g
還元パラチノース	5 0 0 m g
二酸化ケイ素	2 0 0 m g
ショ糖脂肪酸エステル	5 0 m g
イノシトール	2 5 m g
ピオチン	1 0 m g
グルコン酸亜鉛	1 0 m g
塩化マグネシウム	5 m g
トレオニン	5 m g
トリプトファン	2 . 5 m g
デンプン	残部

30

【 0 0 6 4 】

[実施例 5] (インスタント粉末剤の製造)

下記成分を混合して常法によりインスタント粉末 (1 0 g) を製造した。

【 0 0 6 5 】

トレハロース	0 . 1 g
還元パラチノース	0 . 1 g
ステアリン酸カルシウム	2 g
黒ショウガ抽出物 (乾燥粉末)	1 g
シトルリン	1 g
没食子酸	0 . 0 2 g
グルタミン	0 . 0 1 g
グルコン酸亜鉛	0 . 0 0 1 g
塩化鉄	0 . 0 0 1 g
水溶性セルロース	残部

40

【 0 0 6 6 】

[実施例 6] (液剤の製造)

下記成分からなる液剤 (5 0 0 m L) を製造した。

50

マキベリー抽出物	3 0 0 0 m g
トレハロース	2 5 0 m g
シトルリン	3 0 0 m g
ビタミンK	1 5 0 m g
塩化カルシウム	5 0 m g
バリン	2 5 m g
ロイシン	2 5 m g
イソロイシン	2 5 m g
フェニルアラニン	1 0 m g
プロリン	1 0 m g
ビタミンC	5 0 0 m g
ビタミンA	1 2 0 m g
ビタミンB 1	6 0 m g
ビタミンB 2	6 0 m g
グルコン酸亜鉛	5 0 m g
水	残量

10

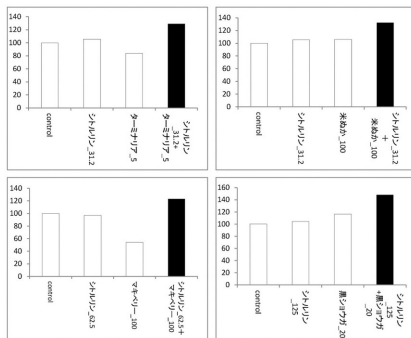
【産業上の利用可能性】

【0067】

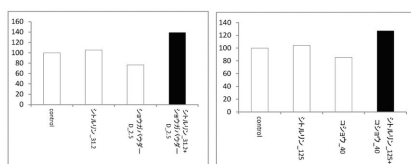
本発明の組成物は、血流を改善する効果を有し、経口剤として用いることができることから、本発明の産業上の有用性は高い。

20

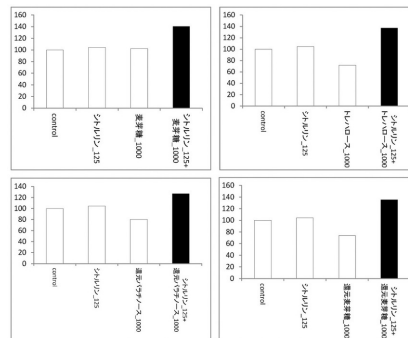
【図1】



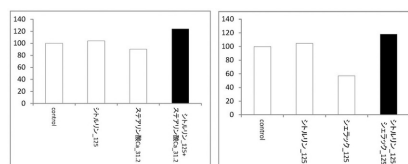
【図2】



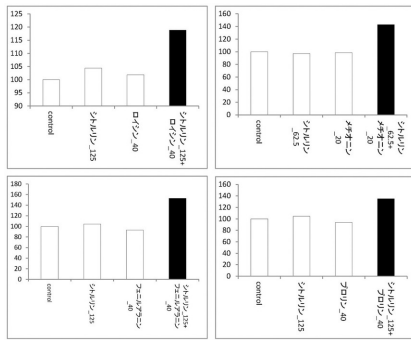
【図3】



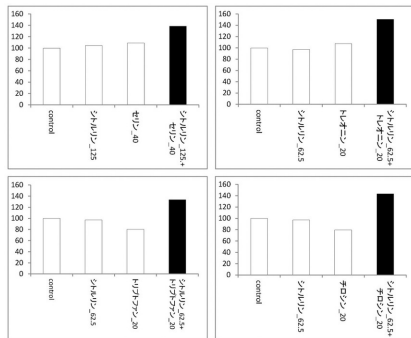
【図4】



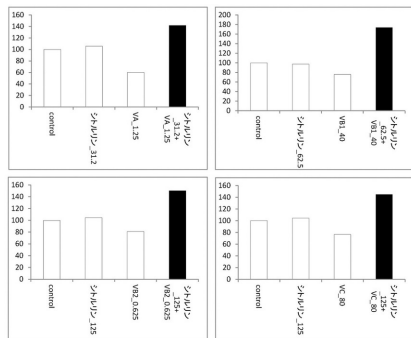
【図 5】



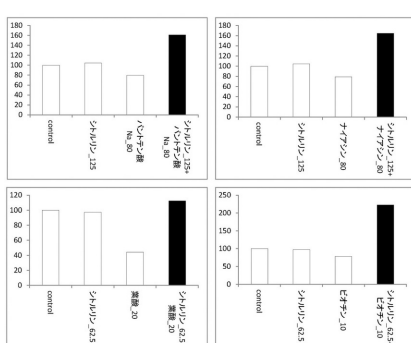
【図 6】



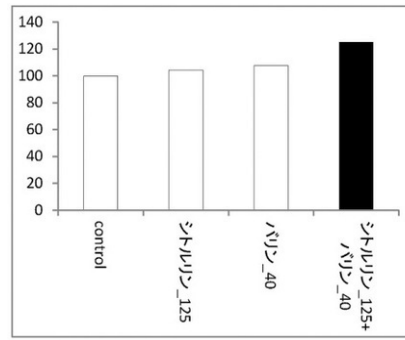
【図 9】



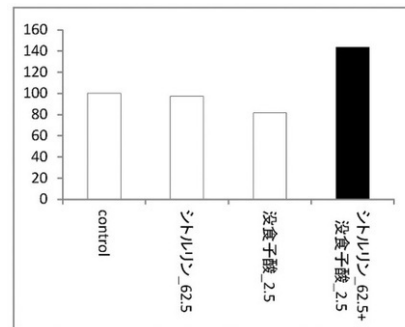
【図 10】



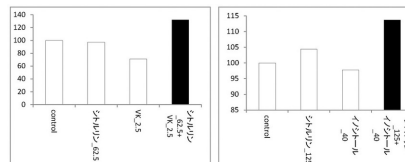
【図 7】



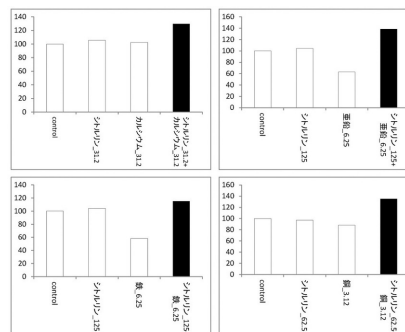
【図 8】



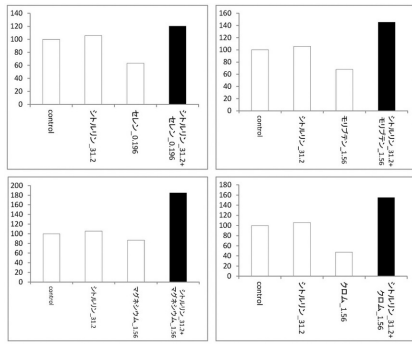
【図 11】



【図 12】



【図 13】



フロントページの続き

(72)発明者 高垣 欣也

佐賀県鳥栖市弥生が丘七丁目 2 8 番地 株式会社東洋新薬内

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特開 2 0 1 3 - 0 9 0 6 0 3 (J P , A)

特開 2 0 0 8 - 2 5 3 1 4 8 (J P , A)

特開 2 0 0 9 - 0 6 7 7 3 1 (J P , A)

特開 2 0 1 3 - 2 3 7 6 2 9 (J P , A)

特開 2 0 1 4 - 0 1 5 4 3 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 1 9 8

A 6 1 K 3 6 / 9 0 6

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)

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)