

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第6989976号
(P6989976)

(45)発行日 令和4年1月12日(2022.1.12)

(24)登録日 令和3年12月7日(2021.12.7)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	36/716 (2006.01)	A 6 1 K	36/716
A 6 1 K	36/288 (2006.01)	A 6 1 K	36/288
A 6 1 K	36/12 (2006.01)	A 6 1 K	36/12
A 6 1 K	36/18 (2006.01)	A 6 1 K	36/18
A 6 1 K	36/48 (2006.01)	A 6 1 K	36/48

請求項の数 6 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-42263(P2020-42263)
(22)出願日	令和2年3月11日(2020.3.11)
(65)公開番号	特開2021-143144(P2021-143144 A)
(43)公開日	令和3年9月24日(2021.9.24)
審査請求日	令和2年3月11日(2020.3.11)

(73)特許権者	516327170 株式会社ファミニティー 大韓民国 1 6 0 0 6 ギョンギ - ド ウ イワン - シ イミ - ロ 4 0 ディー - 1 0 0 9
(74)代理人	100121728 弁理士 井関 勝守
(74)代理人	100165803 弁理士 金子 修平
(72)発明者	イ ジウオン 大韓民国 ギョンギ - ド グァチョン - シ ビョリャン - ロ 6 6 - 1 1、3 4 6 - 3 0 2
審査官	鳥居 敬司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウアリ抽出物を第1天然抽出物として含み、
タンポポ抽出物、ノキシノブ抽出物、コマツナギ抽出物、ヤマアジサイ抽出物、栗皮抽出物、オオバコ抽出物、オタカラコウ抽出物、メタカラコウ抽出物及びトウガラシ果柄抽出物を第2天然抽出物として含む組成物であり、
前記組成物における前記第2天然抽出物の含有量は、前記ウアリ抽出物100重量部に対して、前記タンポポ抽出物が50重量部～100重量部、前記ノキシノブ抽出物が40重量部～60重量部、前記コマツナギ抽出物が40重量部～60重量部、前記ヤマアジサイ抽出物が40重量部～60重量部、前記栗皮抽出物が40重量部～60重量部、前記オオバコ抽出物が40重量部～60重量部、前記オタカラコウ抽出物が40重量部～60重量部、前記メタカラコウ抽出物が40重量部～60重量部、及び前記トウガラシ果柄抽出物が30重量部～40重量部であり、
前記第1天然抽出物及び前記第2天然抽出物は、エタノールにて抽出されてなる抽出物である、ウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物。

【請求項 2】

前記認知機能は、学習能力、記憶能力又は集中力である、請求項1に記載のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物。

【請求項 3】

脳神経疾患に伴う頭脳又は認知機能の悪化を改善する、請求項1に記載のウアリ抽出物を

有効成分として含む認知機能改善用組成物。

【請求項 4】

ストレス解消、気分改善及び抗うつ効果を示す、請求項 1 に記載のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、認知機能改善用の薬剤学的組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、認知機能改善用の機能性食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、ウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物に関する。より具体的には、本発明は、天然物から得られたウアリ抽出物を有効成分として含み、ストレス解消、気分改善及び抗うつ効果を示し、長期間の摂取に応じた副作用のない認知機能改善用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ストレスは、精神健康と関連した代表的な用語であって、昔から万病の根源とも言われており、特に現代社会では、学業、業務、結婚、育児等の社会的な要因、天気、交通等の周辺の環境的な要因等の様々な原因により、老若男女を問わず過度に発生しているため、非常に重要な社会的問題として認識されている。我が社会が急激に発展し多様化するにつれて、現代人に求められる役割が増大することによって、色々なストレスによる不安障害及び精神疾患を訴える人々が増えている。また、年齢が高いほど、より多くのストレスを感じ、個人の性格、趣味、解消法、周辺環境、統制能力等に応じてその強度が異なるが、ストレスの大半は、うつ病及び疲労もまた伴う。

20

【0003】

うつ病は、ストレスによっても発病する精神疾患として自殺のような極端な結果をもたらすこともあり、高い再発率と共に速い患者発生率のために非常に重要な疾患として認識されている。うつ病の原因はアドレナリン、ドーパミン (dopamine) 又はセロトニン (serotonin) 等の脳神経伝達物質の障害によるものとされ、海馬部位の萎縮及び成人神経生成の抑制等の脳損傷も伴う。現在知られた代表的なうつ病治療剤としては、三環式抗うつ剤 (tricyclic antidepressant: TCA) があるが、副作用が大きいという短所を有している。特に、アミトリプチリン等は、国内で幅広く処方されているが、様々な副作用等の多くの問題を有している。

30

【0004】

疲れ (fatigue) は、時々「活動を遂行するために必要な資源の使用、活用及び回復での不均衡による身体的及び精神的活性に対する減少した能力の知覚」に定義され、具体的には、疲れは主に、肉体的疲労によって作業能力が低下する状態、そしてストレスは、精神的疲労によって恒常性の乱れが起こる状態をいう。疲れが持続的に発生すると、慢性的な状態の慢性疲労症候群という疾病に発展したりもする。現在、慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) の主要症状として長期間持続する疲労感、微熱、頭痛、咽喉痛、筋肉関節痛、注意力集中障害、記憶力の低下、睡眠障害及びうつ病等の非特異的な症状と共に有する一群の症候群であり、身体検査と常規検査の場合に、一般的に明らかな異常が見られない。

40

【0005】

このように、不安症及びうつ病とストレスを誘発するには、生体内神経伝達物質及びホルモンが密接な関わりがある。外部刺激及びストレスに対し、体内では視床下部が神経伝達物質及びホルモンの分泌を担当しており、視床下部から中枢神経系へのシグナル伝達を通じて各神経末端でドーパミン (dopamine)、ノルアドレナリン (noradrenaline) 及びセロトニン (serotonin) 等の神経伝達物質の遊離を調節

50

することによって、感情状態、心拍動数、血圧及び骨格筋の血流増加等の生理活性を調節するようになる。

【0006】

先ず、ドーパミン (dopamine) の場合、カテコールアミン (catecholamine) 形態の神経伝達物質の一種として脳の神経細胞の興奮の伝達の役割をし、注意集中、緊張、motivation 状態を主に調節することが知られており、過剰に分泌される場合には、精神分裂のような疾患を誘発し、不足する場合には、パーキンソン病のような運動障害を誘発することが知られている。

【0007】

パーキンソン病 (Parkinson's disease、PD) は、神経退行性疾患の一種として運動及び認知障害を引き起こす退行性脳神経疾患であって、1817年にジェームズ・パーキンソンにより初めて報告された。この疾患の発病率は、米国で人口10万人あたりに100人~150人程度であって、約75万人~100万人の患者が報告されており、毎年6万人余りの人々が新たに診断される傾向である。韓国でも、人口の老齢化により、その発病率及び有病率が増加し続けると予想される。組織病理学的には黒質 (substantia nigra) に位置するドーパミン神経細胞の消失が特徴的に現れ、その神経繊維の投射部位である尾状核 (caudate nucleus) と被殻 (putamen) のドーパミンが減少し、特徴的な振戦 (tremor)、動作緩慢 (bradykinesia)、硬直 (rigidity)、姿勢の障害 (disturbance of posture) 等の運動及び認知機能の障害が現れる。

【0008】

パーキンソン病に用いられる主な治療薬物は、脳において足りなくなったドーパミンの機能を補う薬剤、又はその他の神経細胞の破壊を予防又は遅延させる目的や、その他のうつ病等の付随的な症状を調節するための薬物治療等がある。代表的な薬物として、ドーパミン前駆物質であるレボドパ (levodopa、L-dopa) 成分のマドパー (Madopar)、ドーパミン受容体作動薬 (agonist) 成分のプロミジン (bromidine)、リスリド (lisuride)、そして抗アセチルコリン性薬物であるアルタン (artane)、コゲンチン (cogentin) 等の様々な神経薬理学的補償性治療法が開発されている。この中で、ドーパミンの前駆体であるレボドパは、脳内の足りないドーパミンの濃度を補充することにより、パーキンソン病の症状を改善させるのに最も効果的に用いられているが、3~5年以上長期間投与すると、薬物効果時間が次第に短くなるか (wearing-off)、薬物の効果に対する運動調節機能の変動が激しくなる現象 (on-off 現象)、運動障害 (dyskinesia) 等の副作用が現れる (Freed et al., N. Engl. J. Med. 327: 1549-55 (1992))。

【0009】

この他にも、パーキンソン病の外科的治療法として、視床切除術 (thalamotomy)、淡蒼球切除術 (pallidotomy)、深部脳刺激術 (deep brain stimulation)、神経細胞移植術 (Neuronal cell transplantation) 等が行われている。しかしながら、治療効果の持続期間が患者に応じて大きな差を示し、希に、手術による発声不全 (hypophonia)、構音障害 (dysarthria)、記憶力減衰等の副作用を伴う (Ondo et al., Neurology 50: 266-270 (1998); Shannon et al., Neurology 50: 434-438 (1998))。

【0010】

記憶力減衰等の副作用のうちの1つであるアルツハイマー病に対する最近の治療の基調は、大脳皮質 (cerebral cortex) と海馬 (hippocampus) で機能損傷されたコリン性シグナリング及び伝達 (cholinergic signaling and transmission) によりアルツハイマー病が由来するという可能性に中心をおいている (Bartus et al., Science. 217 (4

10

20

30

40

50

558) : 408 - 14 (1982)) ; 及び Coyle et al., Science . 219 (4589) : 1184 - 90 (1983))。このような脳の領域は、記憶及び知能と繋がっているため、脳のこれらの部分の機能的な欠陥は、記憶及び判断に対する確かな損傷を与え、知的能力を失わせる。神経シグナリング (neuronal signaling) に損傷が生じる正確な過程が論争対象となっはいるが、老人斑 (senile plaque) 及び神経原線維濃縮体 (neurofibrillary tangle : NFT) が神経損傷の主原因とされている。アミロイドβ (Aβ) の蓄積による老人斑は、この病の最も大きな特徴であって、アルツハイマー病は、死後剖検により確診が可能である (Khachaturian, Arch. Neurol. 42 (11) : 1097 - 105 (1985))。

10

【0011】

アルツハイマー病の場合、コリン性シグナリングの損傷を抑制できるように、アセチルコリンの量を増加させるか、アセチルコリンが長期間存在できるようにするか、又は神経細胞の伝達にアセチルコリンがさらに効果的に作用するようにする薬物と治療法が提示されており、アルツハイマー病患者のアセチルコリン活性度を高める様々な化合物が用いられている。現在、最も効果的な接近方法は、シナプスでアセチルコリンを速く分解して神経シグナリングを防ぐアセチルコリンエステラーゼの活性を抑制する方法である。実際、このような阻害剤 (例えば、tacrine、donepezil 及び rivastigmine) は、現在 FDA が認めたアルツハイマー病の治療薬物として市販されている。多くの場合、前記薬物は、病の破壊的な進行を防ぐのに有効であるが、神経系の病の以前状態への回復には、よく適用されていない。

20

【0012】

アルツハイマー病の影響を減らすための治療方法に関する開発が多く進行しているが、現在のところでは一時的な症状の改善を提供するものである。その結果、現在のアルツハイマー病の治療は、病の進行過程を戻すのではなく病の症状を改善するのに焦点をおいている。病の生物学的な知識に対してはより多く知っているが、臨床への適用結果は未だに成功的ではない。

【0013】

一方、脳卒中は、脳血管が破れるか又は塞がり、その結果、局所脳組織の機能異常をもたらす脳血管疾患であって、俗に中風ともいい、韓国では死亡原因の先頭を走っている。しかも、産業化と医学の発展による平均寿命の延長により、その発病率が次第に増加する傾向である。脳卒中は、脳のどの部位でも発生しうるし、身体のほぼ全ての機能に障害をもたらす。医学的に脳卒中は、脳の血管が塞がって特定部位に血液循環障害が生じて現れる「虚血性脳卒中」と、脳出血による「出血性脳卒中」とに分類され、その中でも、成人病の原因として知られた高血圧、動脈硬化症と密接な連関性のある虚血性脳卒中の発生比率がより高い方である。

30

【0014】

虚血性脳卒中は、頸部にある頸動脈、椎骨脳底動脈から、脳内の細い動脈に至るまで、どこでも血管が塞がると発病し、そのため、その血管が支配していた脳組織が死ぬ現象、すなわち、「脳梗塞」が発生するようになる。一度発生した脳梗塞部位は、その機能をよみがえることができず、よって、脳梗塞による中枢神経系障害は回復されずに永久的に残る。したがって、脳卒中の治療において最も重要なのは、脳卒中の発病危険因子として知られた高血圧、糖尿病、高脂血症等の予防法と共に、脳虚血そのものに対する予防である。また、脳卒中の発病により脳梗塞が生じた時、脳浮腫を減少させ、虚血状態であるところは適切に循環するようにして二次的な脳損傷を減らすのにその焦点をおいている。

40

【0015】

現在、神経細胞の保護のために用いられている物質としては、興奮性アミノ酸拮抗剤であるガングリオシド (ganglioside)、ニモジピン (nimodipine)、GABA アゴニストであるクロメチアゾール (clomethiazole) 等があり、硫酸マグネシウムとグリシン拮抗剤は、第2相臨床研究中であり、現在、ピラセタム (

50

piracetam) に対して大規模の臨床研究が進行中である。しかしながら、現在、試みられている神経細胞保護剤は虚血進行過程のそれぞれ異なる段階に作用する製剤であって、このような様々な過程に同時に作用する複合療法の開発が必要であるが、副作用と薬物相互間の干渉の問題を解決しなければならないという課題を抱えている。

【0016】

また、虚血性脳卒中の症状は特別な予後無しに突然生じるものであるため、脳虚血発病時に投与される薬物によって治療を期待するよりは、持続的な虚血予防と、虚血後の神経細胞のアポトーシスの抑制のための機能性食品の摂取がより効果的であると判断されている。

【0017】

現在の臨床では前記認知機能関連の疾患を薬物治療と長期的な精神治療を併行して治療しており、薬物治療の場合は、主にジアゼパム(diazepam)、ロラゼパム lorazepam)、クロナゼパム clonazepam)、アルプラゾラム alprazolam) のようなベンゾジアゼピン(benzodiazepine) 系の抗不安薬が主に用いられており、アザピロン(azapirone) 系のブスピロン(buspiron) は、選択的にセロトニン(serotonin) 受容体に作用して選択的に不安症候を緩和できる薬物として用いられている。また、最近ではこのような薬物の副作用を補完できる天然物に由来したストレス調節物質の研究が活発に行われており、実際にストレス性不安及びうつ病の治療機能を有する認知機能改善用食品の必要性は非常に大きい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【文献】韓国登録特許 10 - 1787432 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

本発明の目的は、ウアリ抽出物を有効成分として含み、認知機能の改善に効果のある物質を提供することにある。

【0020】

本発明の他の目的は、天然抽出物である前記ウアリ抽出物を有効成分として用いて、認知機能を改善するための薬剤学的組成物を提供することにある。

【0021】

本発明のまた他の目的は、天然抽出物である前記ウアリ抽出物を有効成分として用いて、認知機能を改善するための機能性食品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】

【0022】

前記目的を達成するために、本発明の一実施形態によるウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、ウアリ抽出物を第1天然抽出物として含み、タンポポ抽出物、ノキシノブ抽出物、コマツナギ抽出物、ヤマアジサイ抽出物、栗皮抽出物、オオバコ抽出物、オタカラコウ抽出物、メタカラコウ抽出物及びこれらの混合物からなる群より選択された第2天然抽出物を含む。

【0023】

前記認知機能改善用組成物において、前記第1天然抽出物及び前記第2天然抽出物は、水、炭素数1~10のアルコール及びこれらの混合溶媒からなる群より選択された溶媒を用いて抽出した抽出物であることが可能である。

【0024】

前記認知機能改善用組成物は、トウガラシ(Capsicum annuum) 抽出物をさらに含むことができる。

【0025】

前記認知機能改善用組成物において、前記認知機能は、学習能力、記憶能力又は集中力に関するものである。

【0026】

前記認知機能改善用組成物は、脳神経疾患に伴う頭脳又は認知機能の悪化を改善することができる。

【0027】

前記認知機能改善用組成物は、ストレス解消、気分改善及び抗うつ効果を示すことができる。

【0028】

認知機能改善用の薬剤学的組成物は、前記認知機能改善用組成物を含むものである。

10

【0029】

認知機能改善用の機能性食品組成物は、前記認知機能改善用組成物を含むものである。

【0030】

本発明における「天然抽出物」とは、天然物から分離した活性成分を意味する。

【0031】

本明細書における「神経細胞」は、中枢神経系、脳、脳幹、脊髄、中枢神経系と末梢神経系の接合部分等の構造をなすニューロン、神経支持細胞、グリア、シューマン細胞等を含む。

【0032】

本明細書における「神経細胞の保護」は、神経性インサルト(nervous insult)を軽減又は改善(amelioration)する作用、又は神経性インサルトにより損傷を受けた神経細胞の保護又は回復させる作用を意味する。

20

【0033】

本明細書における「神経性インサルト」は、様々な原因(例えば、代謝性原因、毒性原因、神経毒性原因及び化学的原因等)によりもたされる神経細胞又は神経組織の損傷を意味する。

【0034】

本明細書における「神経性疾患」は、前記神経細胞又は神経組織の損傷により誘発される全ての疾患を意味し、特に脳神経疾患は脳の神経細胞又は神経組織の損傷により誘発される全ての疾患を意味する。

30

【0035】

本明細書における「予防」は、疾患又は疾病を有していると診断されたことはないが、このような疾患又は疾病にかかり易い傾向のある動物での疾患又は疾病の発生を抑制することを意味する。

【0036】

本明細書における「治療」は、(a)疾患又は疾病の発展の抑制、(b)疾患又は疾病の軽減、及び(c)疾患又は疾患の除去を意味する。

【発明の効果】

【0037】

本発明のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、天然物由来の抽出物が活用されており、認知機能の改善に高い効果がある。

40

【0038】

本発明のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、副作用がなく、認知機能の改善効果が高い薬剤学的組成物として提供される。

【0039】

また、本発明のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、認知機能の改善効果が高いだけでなく、嗜好度も高い機能性食品組成物として提供される。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】虚血による脳梗塞部位に対する、本発明に用いられる天然複合抽出物の混合物に

50

よる効果を示すグラフである。

【図 2】本発明に用いられる天然複合抽出物の混合物を、1 回急性処置した場合の抗うつ効果を示すグラフである。

【図 3】本発明に用いられる天然複合抽出物の混合物を、長期間繰り返して処置した場合の抗うつ効果を示すグラフである。

【図 4】本発明に用いられる天然複合抽出物の混合物を、長期間繰り返して処置した場合の血中コルチゾール量を示すグラフである。

【図 5】本発明に用いられる天然複合抽出物の、ドーパミン測定実験に関するグラフである。

【図 6】本発明に用いられる天然複合抽出物の、セロトニン測定実験に関するグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0041】

以下、本発明のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物、薬剤学的組成物及び機能性食品組成物についてより詳細に説明する。

【0042】

本発明の一実施形態による、ウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、ウアリ抽出物を第 1 天然抽出物として含み、タンポポ抽出物、ノキシノブ抽出物、コマツナギ抽出物、ヤマアジサイ抽出物、栗皮抽出物、オオバコ抽出物、オタカラコウ抽出物、メタカラコウ抽出物及びこれらの混合物からなる群より選択された第 2 天然抽出物を含むことができる。

20

【0043】

ウアリ (*Clematis mandshurica*) は、韓国の各地の山と野原に育つ落葉つる性植物であり、日の当たる所や半影の土壌肥沃度が高い所に生育する。背は 2 m ~ 4 m であり、葉は対生し、小さい葉は卵状であり、先が次第に狭くなり、下は丸いか又はくさび状である。葉柄は、曲がって巻きひげのようであり、両面に毛がなく、先はのっぺりしている。花は、白色であり、長さ 1.2 cm ~ 2 cm 程度であって、主茎の先と葉腋に咲く。実は 9 月頃に熟す。観賞用として用いられ、若葉は食用、根は薬用として用いられる。

【0044】

30

タンポポ (*Taraxacum platycarpum* Dahlst) は、韓国の各地の山と野原によく育つ多年生草本であり、半影や日の当たる所に土壌肥沃度に関係なく生育する。花は、黄色であり、直径が 3 cm ~ 7 cm であり、葉と同じ長さの花茎の上に咲く。実は、黒色種子であって、銀色の冠毛が付いている。西洋タンポポとの差は萼から分かり、韓国タンポポの場合は萼がそのままであるが、西洋タンポポ (*Taraxacum officinale* Weber) の場合は、下方に垂れている。これが最も区分し易い方法である。若葉は食用、根を含む全草は薬用として用いられる。

【0045】

ノキシノブ (*Lepisorus thunbergianus* (Kaulf.) Ching) は、常緑性多年草であって、根茎や胞子で繁殖する。済州島と南部地方に分布し、湿気の多い岩表面や老木の茎表面に付いて生育する。横に伸びる根茎は、直径が 2 mm ~ 3 mm 程度であり、表面に狭い皮針形の鱗片がある。葉は、節間の短い根茎から出るので集まって出るように見え、線形で、長さが 10 cm ~ 20 cm 程度であり、先が尖っている。胞子嚢群は、丸く、裏面上部の主脈両側に 1 行で付いており、黄色を帯びる。包膜はない。根茎は、太く、直径が 2 mm ~ 3 mm 程度であり、葉は、長さ 10 cm ~ 30 cm、幅 5 mm ~ 15 mm 程度であることが「ヒメノキシノブ」とは異なる。観賞用、盆栽用として用いられたりもし、薬用として用いられる。

40

【0046】

コマツナギは、落葉広葉半低木であり、枝を多く下ろして横に育ち、小さい枝には伏毛があって細い。高さは 2 m 程度である。葉は、小さい葉が 5 個 ~ 11 個であり、楕円状倒

50

卵形、楕円形又は長い楕円形であり、葉柄は1 cm ~ 3 cmである、奇数羽状複葉である。縁はのっぺりしており、葉先が鈍いか又は窪んでおり、葉下は丸い。根の部位は薬用として用いられる。

【0047】

ヤマアジサイ (*Hydrangea serrata*) は、アジサイ属 (*Hydrangea*) 植物であり、アジサイ属は、アジサイ科 (*Hydrangeaceae*) に属し、約23種の木本低木からなる。西半球とアジア東部が原産地である。韓国で育つアジサイ属植物としては、ヤマアジサイ (*H. serrata*) とツルアジサイ等がある。ヤマアジサイとツルアジサイは山や野に育ち、庭園に植える種類はアジサイとその品種である。ヤマアジサイは韓国の各所で見られるが、ツルアジサイは鬱陵島及び済州島のみに生育する。この他に、ノリウツギ、アメリカノリノキ等が外国から入手され、庭園等に造園用として植えられている。

10

【0048】

栗の木 (*Castanea crenata* Sieb) は、ブナ科に属する落葉広葉高木であり、その実である栗 (*Castanea crenata*) は、実、内皮及び外皮からなっている。栗皮とも言われる内皮は渋味を出すため、栗の中身を食用として用いるためには一般的に除去した後に利用するが、栗皮抽出物は薬用として用いられる。

【0049】

オオバコは、*plantenolic acid*、アデニン (*adenin*)、*pholin* 等を含んでおり、高麗人参や鹿茸よりも効能が良く、抗癌効果がある。オオバコの葉茎には利尿作用をする物質があるため、常習便秘には陽光に干したオオバコを煎じて飲む。生葉を青汁にして服用しても良く、すりつぶして熱湯をかけてお茶の代わりに飲んでも良い。全草や種子には痰を除去する成分があるため、気管支喘息や痰が止まらない時には1日に15 g ~ 20 g を煎じて食間に飲む。腎臓炎により浮腫ができた時にも塩分吸収を減らし、種子を1日に5 g ~ 15 g を煎じて飲む。緩和、利尿、去痰、抗菌、抗炎、抗癌、黄疸、扁桃腺、止血、瘡に良い。

20

【0050】

オタカラコウ (*Ligularia fischeri*) は、菊科の多年草であり、奥山に生育する。背は1 m程度であり、根葉は、葉柄が長く、心臓模様であり、鋭く小さい鋸歯があり、茎葉は、小さく、下部は鞘状で茎を包む。7月~9月に黄色の花が総状花序で咲く。

30

【0051】

メタカラコウ (*Ligularia stenoccephala*) は、奥山の湿地に生育する。高さは60 cm ~ 100 cmである。草全体に毛がなく、根茎が太い。根に付いた葉は、花が咲くまで残っており、長さ24 cm、幅20 cm程度である。葉裏面脈に沿って毛が生え、縁に尖った鋸歯がある。葉柄は、長さが40 cm程度であり、羽がなく、下側が広い。茎に付いた葉は3個であり、下方のものは根に付いた葉とほぼ同じであるが、上側に行くほど葉柄が短くなって葉鞘になり、葉も小さくなる。花は、黄色であり、8月~9月に茎先に総状花序に付く。下から上に咲き、直径は3 cm程度である。苞は皮針形で長さ2 mm ~ 3 mmであり、花柄は長さが1 cm ~ 3.5 cmである。総苞は狭い筒状であり、苞片は5個である。花冠は、長さ20 mm ~ 25 mm、幅3 mm ~ 4 mmである。冠毛は、花冠より短く、淡い褐色である。実は、瘦果で10月に熟し、逆さまの皮針形である。色は褐色を帯びる白色であり、長さ6 mm ~ 7 mmである。

40

【0052】

前記ウアリ抽出物は、単独で用いる場合であっても、認知機能の改善に優れた効果を示すことができる。

【0053】

ただし、このようなウアリ抽出物を単独で用いる場合に比べて、第2天然抽出物を混合して複合抽出物として用いる場合、複合天然抽出物間の混合作用 (相乗作用) によって効果が上昇する。

50

【 0 0 5 4 】

すなわち、ウアリ抽出物のみを単独で用いる場合に比べて、タンポポ抽出物、ノキシノブ抽出物、コマツナギ抽出物、ヤマアジサイ抽出物、栗皮抽出物、オオバコ抽出物、オタカラコウ抽出物、メタカラコウ抽出物及びこれらの混合物からなる群より選択された第2天然抽出物を混合して用いる場合、複合抽出物への構成によって認知機能の改善効果がさらに上昇する。

【 0 0 5 5 】

また、ウアリ抽出物は、乾燥したウアリから抽出した抽出物を分画した分画物を用いることにより、より優れた効果を発現する。好ましくは、前記ウアリ抽出物は、ウアリメチルクロライド分画物である。

10

【 0 0 5 6 】

具体的には、乾燥した天然物を粉碎するステップ、有機溶媒を用いて前記粉碎物を浸出させるステップ、試料を浸出後に乾燥させるステップ、乾燥した試料を有機溶媒を用いて再浸出させるステップ、試料を浸出後に乾燥させるステップ、水を用いて浸出させるステップ、及び浸出するステップを含んで、天然抽出物を得ることができる。

【 0 0 5 7 】

前記天然物は、ウアリ、タンポポ、ノキシノブ、コマツナギ、ヤマアジサイ、栗皮、オオバコ、オタカラコウ及びメタカラコウからなる群より選択することができる。

【 0 0 5 8 】

前記有機溶媒を用いて抽出した天然抽出物を、有機溶媒を用いて分画を行うステップをさらに含むことができる。

20

【 0 0 5 9 】

前記抽出物を製造する方法は、超音波抽出法、浸出法及び還流抽出法等、当業界における通常の抽出方法であってよい。具体的には、洗浄及び乾燥により異質物が除去された天然物を、水、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6のアルコール又はこれらの混合溶媒を用いて抽出した抽出物であってもよく、前記溶媒を試料に順次適用して抽出した抽出物であってもよい。

【 0 0 6 0 】

前記還流抽出法は、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6のアルコール100mLを基準に、天然物の粉碎物10g～30g、還流時間1時間～3時間及び50%～100%の炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6のアルコールによるものである。より具体的には、炭素数1～6のアルコール100mLを基準に、天然物の粉碎物10g～20g、還流時間1時間～2時間及び70%～90%の炭素数1～4のアルコールによるものである。

30

【 0 0 6 1 】

前記浸出法は、15～30、24時間～72時間及び50%～100%の炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6のアルコールによるものである。より具体的には、20～25、30時間～54時間及び70%～80%の炭素数1～6のアルコールによるものである。

【 0 0 6 2 】

前記超音波抽出法は、30～50、0.5時間～2.5時間及び50%～100%の炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6のアルコールによるものである。具体的には、40～50、1時間～2.5時間及び70%～80%の炭素数1～6のアルコールによるものである。

40

【 0 0 6 3 】

前記抽出溶媒は、試料の重量基準に2倍～50倍を用いることができ、より具体的には2倍～20倍である。抽出のために、試料は抽出溶媒に浸出のために1時間～72時間放置され、より具体的には24時間～48時間放置される。

【 0 0 6 4 】

抽出後、抽出物は、新しい分画溶媒を順次適用して分画することができる。分画時に用

50

いられる分画溶媒は、水、ヘキサン、ブタノール、エチル酢酸、エチルアセテート、メチレンクロライド及びこれらの混合物からなる群より選択されたいずれか1つ以上であり、好ましくは、エチルアセテート又はメチレンクロライドである。

【0065】

抽出物又は分画物を得た後には、濃縮又は凍結乾燥等の方法をさらに使用できる。

【0066】

本発明の認知機能改善用組成物は、トウガラシ (*Capsicum annuum*) 抽出物をさらに含むことができる。

【0067】

より好ましくは、前記トウガラシ抽出物は、トウガラシ果柄抽出物である。該トウガラシ果柄抽出物は、トウガラシの実から果柄部を分離し、それを乾燥して粉末化した後、前記天然抽出物の製造方法と同様の方法を利用して抽出する。

10

【0068】

トウガラシ果肉又はトウガラシ全体を用いる場合に比べて、トウガラシ果柄から抽出物を抽出した後、それを認知機能改善用組成物の成分として用いる場合、トウガラシ果柄に含まれた有効成分により、認知機能の改善作用が倍増される。

【0069】

そこで、好ましくは、本発明のウアリ抽出物を有効成分として含む認知機能改善用組成物は、ウアリ抽出物を第1天然抽出物として含み、タンポポ抽出物、ノキシノブ抽出物、コマツナギ抽出物、ヤマアジサイ抽出物、栗皮抽出物、オオバコ抽出物、オタカラコウ抽出物、メタカラコウ抽出物及びこれらの混合物からなる群より選択された第2天然抽出物を含み、トウガラシ果柄抽出物をさらに含むことができる。

20

【0070】

より好ましくは、前記認知機能改善用組成物は、ウアリ抽出物100重量部に対して、タンポポ抽出物50重量部～100重量部、ノキシノブ抽出物40重量部～60重量部、コマツナギ抽出物40重量部～60重量部、ヤマアジサイ抽出物40重量部～60重量部、栗皮抽出物40重量部～60重量部、オオバコ抽出物40重量部～60重量部、オタカラコウ抽出物40重量部～60重量部、メタカラコウ抽出物50重量部～80重量部、及びトウガラシ果柄抽出物30重量部～50重量部をさらに含むことができる。前記範囲内で天然抽出物を用いる場合、各構成成分間の混合作用によって、認知機能の改善効果をさらに向上させることができる。

30

【0071】

本発明の組成物が適用される疾患の具体的な例は、神経退行性疾患、虚血又は再かん流による疾患及び精神疾患等を含むが、これらに限定されるものではない。より具体的には、痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病及び筋萎縮性側索硬化症のような神経退行性疾患；脳卒中（特に、虚血性脳卒中）等の虚血又は再かん流による神経細胞の損傷による疾患；精神分裂症、うつ病及び心的外傷後ストレス障害のような精神疾患等の予防又は治療に利用できる。

【0072】

本発明の一実施形態による、天然複合抽出物を含む組成物は、虚血又は再かん流による神経細胞の損傷による疾患（例えば、脳卒中）の予防又は治療に特に有用である。

40

【0073】

前記のような効能は、概して本発明の認知機能改善用組成物の神経細胞の保護作用を通じて現れる。前記天然複合抽出物を含む組成物による神経細胞の保護作用は、様々なメカニズムにより発揮され、例えば、神経細胞の死滅を抑制することによって発揮され、このような神経細胞の死滅は、神経細胞の壊死 (*necrosis*) 及びアポトーシスを含む。神経細胞のアポトーシスを抑制する場合、本発明の天然複合抽出物を含む組成物のターゲットのうちの1つはカスパーゼ (*caspase* , *Guy et al.* , *Cell* 91: 443 - 446 1987) であり、前記酵素の活性を抑制してアポトーシスを抑制する。

50

【 0 0 7 4 】

前記天然複合抽出物を含む組成物は、認知機能 (c o g n i t i v e f u n c t i o n) の増進にも非常に優れた効能を示す。本発明の天然複合抽出物を含む組成物は、認知機能の増進を裏付ける様々な指標、例えば、記憶指数 (M Q)、学習スロープ、記憶維持度、想起効率性、描き / 記憶一致度、言語 / 視覚一致度、知能 / 記憶一致度、そして短期記憶と注意集中力の全てに優れた効能を発揮して、全体的に人間の認知機能を大幅に増進する作用をする。

【 0 0 7 5 】

また、本発明の一実施形態による、天然複合抽出物を含む組成物は、前記神経性疾患に伴う認知機能の悪化を改善するか又は予防するのに優れた効能を示す。

10

【 0 0 7 6 】

特に、天然複合抽出物を含む組成物は、脳でのアセチルコリン量の減少を抑制して認知機能の増進を達成する。

【 0 0 7 7 】

また、天然複合抽出物を含む組成物は、脳卒中により発生する神経細胞の死滅を抑制して認知機能の損傷を防止する。

【 0 0 7 8 】

本発明の一実施形態によれば、本発明の天然複合抽出物を含む組成物により発揮される認知機能の改善は、学習能力、記憶能力及び / 又は集中力の増進である。

【 0 0 7 9 】

20

アセチルコリンの濃度を増加させると、認知能力の向上と痴呆進行を防いで痴呆の治療及び予防に卓越した効果があることが知られており、患者を対象にコリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害剤が用いられている。現在まで開発された薬物には、アセチルコリン前駆体 (a c e t y l c h o l i n e p r e c u r s o r) としてレシチン (L e c i t h i n)、受容体作動薬 (R e c e p t o r a g o n i s t) として R S - 8 6 及びニコチン等があり、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (a c e t y l c h o l i n e s t e r a s e i n h i b i t o r) として F D A の承認を受けて国内でも市販中のタクリン (T a c r i n e) と最近承認を受けたアリセプト (A r i c e p t) 等があるが、効果が一時的で微弱であり、深刻な毒性のため、未だにその使用に論議の余地が多い状態である。

30

【 0 0 8 0 】

しかし、本発明の天然複合抽出物を含む組成物は、人体に対する毒性が極めて微弱であるので、認知機能を増進するための医薬又は機能性食品として非常に有用である。

【 0 0 8 1 】

本発明の薬剤学的組成物に含まれる薬剤学的に許容される担体は、製剤時に通常用いられるものであって、炭水化物類化合物 (例えば、ラクトース、アミロース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、セルロース等)、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、塩溶液、アルコール、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム及びミネラルオイル等を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の薬剤学的組成物は、前記成分の他に、潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤等をさらに含むが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 8 2 】

本発明の薬剤学的組成物は、経口又は非経口で投与してもよく、非経口投与の場合は、静脈内注入、皮下注入、筋肉注入等で投与してもよい。

【 0 0 8 3 】

本発明の薬剤学的組成物の好適な投与量は、製剤化方法、投与方式、患者の年齢、体重、性別、病的状態、食べ物、投与時間、投与経路、排泄速度及び応答感度等の要因によっ

50

て様々であり、通常の熟練した医師であれば、所望の治療又は予防に効果的な投与量を容易に決定及び処方することができる。本発明の好ましい実現例によれば、好適な投与量は、成人基準に、1日に1回50mg～10gである。

【0084】

本発明の薬剤学的組成物は、当該発明が属する技術分野における通常の知識を有した者が容易に実施できる方法により、薬剤学的に許容される担体及び/又は賦形剤を用いて製剤化することによって、単位容量形態で製造されるか、又は多用量容器内に入れて製造できる。このとき、剤形は、オイル又は水性媒質中の溶液、懸濁液又は乳化液の形態であるか、又はエキス剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤又はカプセル剤の形態であってもよく、分散剤又は安定化剤をさらに含むことができる。

10

【0085】

一方、本発明の機能性食品組成物は、食品製造時に通常添加される成分を含み、例えば、タンパク質、炭水化物、脂肪、栄養素及び調味剤を含む。例えば、ドリンク剤に製造される場合には、本発明の天然複合抽出物を含む組成物の他に、クエン酸、異性化糖、砂糖、ブドウ糖、酢酸、リンゴ酸、果汁、トチュウ抽出液、ナツメ抽出液、甘草抽出液等をさらに含むことができる。食品に対する容易な接近性を考慮すれば、本発明の食品組成物は、神経性疾患の治療又は予防、酸化ストレスによってもたされる疾患の治療又は予防及び認知機能の改善に非常に有用である。

【0086】

本発明の組成物は、前記のごとき様々な効能を示すだけでなく、天然物を有効成分として含んでいるので、人体に対する副作用が化学的合成医薬と比較して極めて少ない。

20

【実施例】

【0087】

以下に、本発明が属する技術分野における通常の知識を有した者が容易に実施できるように、本発明の実施例について詳細に説明する。ただし、本発明は種々の互いに異なる形態に実現できるものであって、ここで説明する実施例に限定されるものではない。

【0088】

[製造例1：天然抽出物の製造]

1. ウアリ抽出物(E1)の製造

1) 試料の抽出

乾燥したウアリを、70%エタノールを用いて各々常温で48時間浸出させた後に、試料を濾過(f i l t e r)して濃縮した。

30

【0089】

2) 分画物(E2)の獲得

70%エタノールで抽出したウアリ抽出物1gを、蒸留水30mLに溶解させた後、ヘキサンを用いて3回分画を実施し、分離した水層を再び3回分画した。前記3回分画ステップにおいて、ウアリ抽出物はメチルクロライドを用いて分画した。3回分画した後、分離した水層を再びエチルアセテートを用いて3回分画し、分離した水層を再びn-ブタノールを用いて3回分画し、得られた溶液を濃縮して各分画物を確保した。

【0090】

2. 天然抽出物の製造

タンポポ(E3)、ノキシノブ(E4)、コマツナギ(E5)、ヤマアジサイ(E6)、栗皮(E7)、オオバコ(E8)、オタカラコウ(E9)、メタカラコウ(E10)、トウガラシの実(E11)、及びトウガラシ果柄(E12)を、前記ウアリ抽出物と同様の方法を利用して濃縮物を製造した。その後、各濃縮物1gを蒸留水30mLに溶解させて天然抽出物を製造した。

40

【0091】

[製造例2：認知機能改善用組成物の製造]

下記表1に示す組成により、構成成分を混合してS1～S7の認知機能改善用組成物を製造した。

50

【 0 0 9 2 】

【表 1】

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
E1	100	100	100	100	—	—	—
E2	—	—	—	—	100	100	100
E3	40	50	80	120	50	100	100
E4	30	40	50	80	40	60	60
E5	30	40	50	80	40	60	60
E6	30	40	50	80	40	60	60
E7	30	40	50	80	40	60	60
E8	30	40	50	80	40	60	60
E9	30	40	50	80	40	60	60
E10	30	40	50	80	40	60	60
E11	—	—	—	—	—	—	40
E12	20	30	40	60	30	40	—

(単位:重量部)

10

【 0 0 9 3 】

[実験例 1 : 虚血の動物モデル実験]

20

前記製造例で製造した認知機能改善用組成物（天然複合抽出物を含む組成物）が、虚血による脳梗塞面積に及ぼす影響を確認するために、下記の実験を行った。

【 0 0 9 4 】

実験例 1 - 1 : 局所的な虚血誘導動物モデル

A . 薬物処理及び局所的な虚血誘導動物モデルの作製

体重 200 g ~ 250 g の雄ラット (Sprague - Dawley rat) を利用して、局所的な虚血誘導動物モデルを作製した。薬物は、実験番号 S 1 ~ S 7 1 g / k g を虚血誘導の 1 時間前に 1 回又は虚血誘導の 1 時間後に 1 回口腔投与した (口腔投与群、n = 6)。実験動物にケタミン (ketamine) 30 mg / k g ~ 40 mg / k g を筋肉注射して麻酔させた後に、仰臥位で頸部に皮膚切開を加え、頸動脈 (common carotid artery)、外頸動脈 (external carotid artery) 及び内頸動脈 (internal carotid artery) を探して周囲組織と分離した。まず、外頸動脈の分枝である上部の上甲状腺動脈と喉頭と動脈を電気焼灼し、内頸動脈の分枝である翼突口蓋 (pterygopalatine) 動脈を電気焼灼し、外頸動脈を切って 4 - 0 ナイロン糸 (ETHICON、INC) を外頸動脈を通して内頸動脈に挿入した後、頸動脈分枝においてナイロン糸が 16 mm ~ 18 mm 入るように位置させ、中大脳動脈 (Middle Cerebral Artery) 起始部を閉塞した。

30

【 0 0 9 5 】

B . 虚血による脳梗塞部位の減少効果の実験

40

虚血誘導 6 時間後、動物を断頭して脳を摘出した。摘出した脳は、前極 (anterior pole) から 2 mm 間隔で切片し、2 % トリフェニルテトラゾリウムクロライド (triphenyl tetrazolium chloride : TTC、Sigma 社) 溶液で 37 ° にて 30 分間反応させた後、4 % パラホルムアルデヒド (Sigma 社) 溶液に入れて固定させた。染色された組織切片を撮影した後、写真を MCID image processing system (Imaging Research Inc .) を利用して、赤色で染色された正常部位とは異なり脳梗塞が発生して白色に変わった部位の面積を測定し、全体脳切片の面積に対する脳梗塞の面積の比率を求めた後に、平均値を計算した。また、各々の脳切片の全体体積で脳梗塞部位が占める体積の比率を測定した。

50

【 0 0 9 6 】

本発明の認知機能改善用組成物は、虚血による脳梗塞部位を、対照群に対して有意性のあるレベルにまで減少させている。図 1 のとおり、脳切片の全体体積に対する脳梗塞の体積の比率を測定してみた結果、S 2、S 3、S 5 及び S 6 の前処理が、局部的虚血による脳梗塞部位の減少により有意な効果を示した。

【 0 0 9 7 】

特に、S 5 及び S 6 が有意な効果を示すことを確認した。また、前記実験を通じて、トウガラシの実を用いた場合 (S 7) に比べて、トウガラシ果柄を用いた場合、その効果に優れることを確認した。なお、図 1 における各測定値は、平均 ± 標準誤差を示す。

【 0 0 9 8 】

[実験例 2 : うつ病の動物モデル実験]

実験例 2 - 1 : 実験動物の準備

実験動物は雄ラット (Sprague Dawley、140 g ~ 180 g、デハン実験動物センター) であって、これらは一定の環境 (室内温度 25 ± 1 、相対湿度 $60 \pm 10\%$) で 1 週間、1 つの飼育ボックスあたりに 4 匹ずつ入れ、水と飼料を制限なしに摂取するようにして環境に適応させた後に、実験に使用した。ラットのうち、一般の飼育状態で動きが少なく発育状況が低下し、強制水泳で非正常的な常同的な行動を見せたり、水泳能力が顕著に落ちるものは除外し、本実験では総 50 匹を使用した。

【 0 0 9 9 】

実験例 2 - 2 : うつ病の動物モデル実験

本実験では、絶望行動検査 (behavioral despair test) とも言われる、標準化された検査法である強制水泳検査 (forced swimming test : FST) を利用した。ラット類は生態学的に水を嫌うため、水に露出される場合、その環境から脱するために特徴的な行動をする。すなわち、実験動物は水から脱するために強制的に水泳をし、一定時間が経過すると、これ以上水泳をしなくなる。この原理を利用した強制水泳検査法は、薬物開発時の抗うつ効果を確認する基本的な実験として知られている。FST の過程は、最初の提案者である Porsolt ら (Porsolt et al., Eur. J. Pharmacol. 51 (3), 291 - 294, 1978) の方法に従って、次のように実施した。

【 0 1 0 0 】

まず、高さ 40 cm 及び直径 18 cm の透明なアクリル円筒形の水槽に、25 の水を 15 cm の高さまで満たし、そこに前記実験例 2 - 1 のラットを強制的に落とした後に 15 分間放置した。初めての数分間は、そこを脱するためにラットが激しい抵抗を見せるが、時間が経過するほど、不動時間 (immobilization time) を示す時間が次第に増加し、最後の数分間はほぼ不動状態に体を維持した。典型的な不動状態とは、ラットが顔の一部だけを水面に出したまま、体の均衡を維持するために若干の動きをするだけであって、水上に浮かんでいる状態である。強制水泳が終わったラットは、体の水気を拭いた後、37 の乾燥器で体を 30 分間乾燥させ、再び飼育ボックスに戻した。

【 0 1 0 1 】

一次強制水泳後、二次強制水泳は 24 時間後に試みた。本実験において、二次強制水泳は、一次強制水泳と同様の条件で 5 分間だけ水槽にいるようにし、この期間中の総不動時間を測定した。二次強制水泳時、ラットは、学習された絶望 (learned helplessness) の結果、大半が一次強制水泳時よりも長い時間、不動状態を示す。強制水泳モデルにおいて、うつ病の症状指標と見なされる不動状態の増加は、抗うつ剤の処置によって再び減少するため、このような不動状態の減少が抗うつ剤の作用と関連があると考えられている。強制水泳検査において、幾つかの薬物の場合、薬物の急性処置時にはその効果が現れないが、長期処置時に効果が現れる場合があるので、本実験では、7 日間薬物処置をした後に、二次強制水泳を試みた。一般に、抗うつ剤の抗うつ効果は、少なくとも 2 週間の薬物投与後に得られるため、この方法は強制水泳検査で多く利用されている。不動状態の計測は、二次強制水泳時の全過程をビデオ撮影をしておき、不動時間を測定

10

20

30

40

50

して、対照群と実験群との間の不動時間を比較評価した。ビデオ画面分析を通じて、3人の訓練された評価者が不動時間を秒時計で計測し、評価者間の平均値を求めて分析資料として利用した。

【0102】

投与方法

本発明のS1～S7を、100mg/mLの溶液に調製して口腔投与した。全ての試料は蒸留水に溶解させて口腔投与した。1回投与時には、二次強制水泳の1時間前に投与し、7日間に亘る長期繰り返し投与をする場合には、一次強制水泳が終了してから30分後の投与を7日間繰り返した。

【0103】

1回急性処置時の抗うつ効果

本発明のS1～S7の1回急性処置時(1g/kg)の抗うつ効果を確認した。投与量は、既存の研究結果(Eur. J. Pharmacol. 138(3)、413-416、1987; Neuropsychopharmacology 28(3)、229-233、1989)を参照して、1回投与時に20mg/kgとした。実験結果は図2に示すとおりである。

【0104】

図2に示すように、急性処置による平均不動時間は、S2、S3、S5及びS6を投与した実験群において有意に短縮されたことが分かる(**、 $P < 0.05$)。なお、図2における各測定値は、平均±標準偏差を示す。

【0105】

長期繰り返し処置時(7日間)の抗うつ効果

本発明のS1～S7の長期繰り返し処置時の抗うつ効果を確認した。S1～S7を50mg/kgで1日に1回、7日間口腔投与して、1回処置時と同様の実験を行った。実験結果は図3に示すとおりである。

【0106】

図3に示すように、長期処置による平均不動時間は、S2、S3、S5及びS6の投与によって短縮された($P < 0.1$)。なお、図3における各測定値は、平均±標準偏差を示す。

【0107】

[実験例3：ストレスの予防及び改善効果]

実験例3-1：実験動物の準備

4週齢のICR雄マウス(Samtako Bio Korea、韓国)を、1週間の適応期間を経た後、12時間の単位で照明の点灯及び消灯が繰り返され、室内温度18～23℃、湿度60%が維持される空間で飼育した。固形飼料を供給し、ストレスを誘導する過程の他には、飼料及び給水を制限しなかった。

【0108】

実験例3-2：ストレスの誘発

ストレス誘発方法として、Willnerら(Willner et al., Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, 1987)の方法を修正して利用した。具体的には、断食、断食後の食餌制限(少量の飼料供給)、断水、断水後の空の水筒の提供、傾いた飼育場、1つの飼育場内に多数の実験動物を飼育、輝く明かり、冷たい部屋、持続的な明かり等の、予想できない様々な精神的なストレス状況を生み出してストレスを誘発した。

【0109】

1. 血中コルチゾール(Cortisol)量の比較

前記準備した実験動物にS1～S7の認知機能改善用組成物を投与して、血中コルチゾール量を測定した。

【0110】

10

20

30

40

50

投与方法

本発明のS1～S7を、50mg/kgで1日に1回、7日間口腔投与した。全ての試料は蒸留水に溶解させて口腔投与し、7日間に亘る長期間繰り返し投与した。

【0111】

長期繰り返し処置時(7日間)の血中コルチゾール量

本発明のS1～S7を長期間に亘って繰り返し処置して、血中コルチゾール量を測定した。実験結果は図4に示すとおりである。

【0112】

図4に示すように、S2、S3、S5及びS6を投与した実験群において、平均コルチゾール量が有意に減少していることが分かる。なお、図4における各測定値は、平均±標準偏差を示す。

【0113】

2. ドーパミン抑制防止効果

ドーパミンは、中枢神経系の神経伝達物質であって、ノルエピネフリンの前駆物質であり、認知と注意集中力、補償、運動機能の調節等に関与する。慢性ストレス状況ではドーパミン分泌が抑制されることが知られているため、ドーパミン測定実験を通じて、本発明の認知機能改善用組成物によるストレスの予防及び改善効果を確認した。

【0114】

high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD) 方法を利用してドーパミン濃度を測定した。その結果について、正常対照群のドーパミン濃度と比較した値(% of normal control)を、平均と標準誤差で示した。Student's T-testを利用した統計処理により有意性を検証し、S1～S7の認知機能改善用組成物投与群及びストレス対照群を比較して、 $p < 0.05$ のときに有意であるとみなした。その結果を図5に示す。

【0115】

図5のとおり、ストレスを受けた実験動物の海馬で測定されたドーパミン濃度は、正常対照群に比べて顕著に低いことが分かる。一方、S1～S7の認知機能改善用組成物投与群は、ストレス対照群に比べて、ドーパミン濃度が高く維持されたことが分かる。特に、S2、S3、S5及びS6を投与した実験群は、ドーパミンの低下を抑制する効果に優れると言える。

【0116】

3. セロトニン改善効果

その結果について、正常対照群のセロトニン濃度と比較した値(% of control)を、平均と標準誤差で示した。Student's T-testを利用した統計処理により有意性を検証し、S1～S7の認知機能改善用組成物投与群及びストレス対照群を比較して、 $p < 0.05$ のときに有意であるとみなした。その結果を図6に示す。

【0117】

図6のとおり、ストレスを受けた実験動物の海馬で測定されたセロトニン濃度は、正常対照群に比べて顕著に低いことが分かる。一方、S1～S7の認知機能改善用組成物投与群は、ストレス対照群に比べて、セロトニン濃度が高く維持されたことが分かる。特に、S2、S3、S5及びS6を投与した実験群は、セロトニンの低下を抑制する効果に優れると言える。

【0118】

したがって、前記範囲による場合、ストレスによるセロトニンの低下を抑制してストレスの解消効果を示すことが分かる。

【0119】

[実験例4：嗜好性テスト]

1. 官能性評価試験

S1～S7の認知機能改善用組成物を薄めて茶飲料を製造した。前記茶飲料を10人の

10

20

30

40

50

試飲者が試飲し、味と香りを 1 ～ 10 の指数で示した。その平均値（0.05 四捨五入の適用）を下記表 2 に示す。前記指数は、その数字が大きいほど嗜好度が高い。

【0120】

【表 2】

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
味	6.0	6.5	6.5	6.0	7.0	7.5	6.0
香り	6.0	6.5	6.5	6.5	7.5	7.5	6.5
総合嗜好度 (平均)	6.0	6.5	6.5	6.3	7.3	7.5	6.3

(単位: 指数)

10

【0121】

表 2 に示すとおり、認知機能改善用組成物 S2、S3、S5 及び S6 による場合、特に嗜好度が上昇することが分かる。

【0122】

したがって、認知機能改善用組成物 S2、S3、S5 及び S6 による場合、より嗜好度の高い香りと味で、ストレス解消及び抗うつ効果に優れた認知機能改善用の機能性食品を提供することができる。

【0123】

以上、本発明の好ましい実施形態及び実施例について詳細に説明したが、本発明の権利範囲はこれらに限定されるものではなく、以下の特許請求の範囲で定義している本発明の基本概念を用いた当業者の様々な変形及び改良の形態も、本発明の権利範囲に属するものである。

20

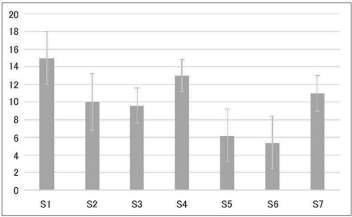
30

40

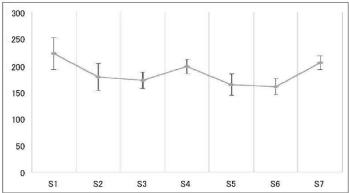
50

【図面】

【図 1】

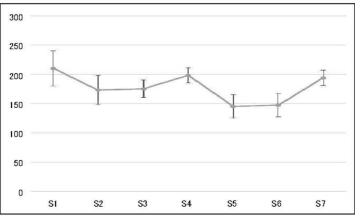


【図 2】

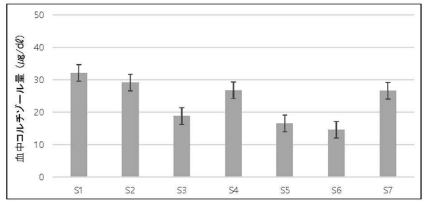


10

【図 3】

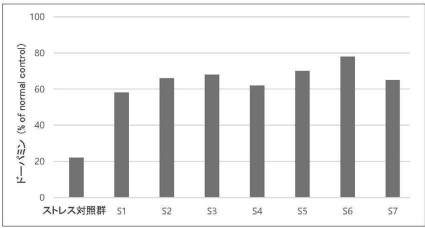


【図 4】

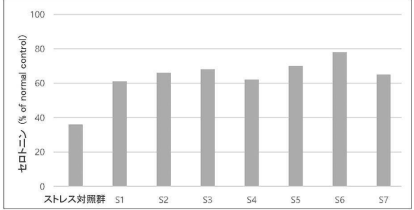


20

【図 5】



【図 6】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	36/49	(2006.01)	A 6 1 K	36/49
A 6 1 K	36/68	(2006.01)	A 6 1 K	36/68
A 6 1 K	36/28	(2006.01)	A 6 1 K	36/28
A 6 1 K	36/81	(2006.01)	A 6 1 K	36/81
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 2 3 L	33/105	(2016.01)	A 2 3 L	33/105

(56)参考文献

韓国公開特許第 2 0 1 6 - 0 0 5 8 9 9 2 (K R , A)
 韓国公開特許第 2 0 0 6 - 0 0 7 2 6 4 2 (K R , A)
 韓国公開特許第 2 0 1 1 - 0 0 8 0 4 7 0 (K R , A)
 特開 2 0 0 7 - 0 9 9 6 6 0 (J P , A)
 特開 2 0 1 7 - 1 3 2 7 4 7 (J P , A)
 韓国公開特許第 2 0 1 4 - 0 1 3 0 2 8 6 (K R , A)
 韓国公開特許第 2 0 0 8 - 0 0 6 2 4 3 2 (K R , A)
 特開 2 0 1 5 - 0 9 6 9 4 8 (J P , A)
 韓国公開特許第 2 0 1 8 - 0 0 5 8 0 7 2 (K R , A)
 特開 2 0 1 2 - 1 7 1 9 0 9 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 1 6 4 1 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 4 - 5 3 2 8 1 1 (J P , A)
 Kor J Pharmacogn , 2017年 , Vol.48, No.2 , pp.119-124

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8
 A 6 1 P 2 5 / 0 0 - 2 5 / 3 6
 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)