

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5039305号
(P5039305)

(45) 発行日 平成24年10月3日 (2012. 10. 3)

(24) 登録日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/216 (2006. 01)
A 6 1 P 21/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/216
A 6 1 P 21/00

請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-35113 (P2006-35113)	(73) 特許権者	000000918
(22) 出願日	平成18年2月13日 (2006. 2. 13)		花王株式会社
(65) 公開番号	特開2006-265231 (P2006-265231A)		東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1
(43) 公開日	平成18年10月5日 (2006. 10. 5)		〇号
審査請求日	平成21年1月6日 (2009. 1. 6)	(74) 代理人	110000084
(31) 優先権主張番号	特願2005-54532 (P2005-54532)		特許業務法人アルガ特許事務所
(32) 優先日	平成17年2月28日 (2005. 2. 28)	(74) 代理人	100068700
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 予防的抗ストレス剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3-カフェイルキナ酸、4-カフェイルキナ酸、5-カフェイルキナ酸、3, 4-ジカフェイルキナ酸、3, 5-ジカフェイルキナ酸、4, 5-ジカフェイルキナ酸、3-フェルリルキナ酸、4-フェルリルキナ酸、5-フェルリルキナ酸及び3-フェルリル-4-カフェイルキナ酸からなる群より選択される1種以上のクロロゲン酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする過労の予防又は改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、精神的疲労の代表的原因であるストレスを予防するための薬剤及び食品に関する。

【背景技術】

【0002】

過労死は、長時間過密の働きすぎによる突然死であると定義されており、大きな社会問題となっている。過労死は、医学的、社会的にも重要であると認識されているが、その発生メカニズムはほとんど解明されていない（非特許文献1、2）。

【0003】

過労死の原因の一つに疲労感やストレスが挙げられているが、ストレスを軽減させることのできる薬物はほとんど知られていない。

【0004】

また、慢性疲労症候群（CFS）とは、これまで健康に生活していた人に原因不明の強い全身倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神神経症状等が起こり、長期にこの状態が続いて健全な社会生活が送れなくなるという病気であり、CDC（米国疾病対策センター）により1988年に提唱された比較的新しい疾患概念である。1999年、厚生労働省研究班（旧厚生省、班長：木谷照夫）が一般地域住民4,000名を対象に疲労に関する疫学調査（有効回答数3015）を行ったところ、59.1%の人が疲労を感じ、その半数の人では疲労が半年以上続くか繰り返していることが明らかになった。慢性的な疲労を感じている人の半数近くの人では自覚的な作業能力が低下しており、CFS診断基準に該当する人も8/3015（0.27%）認められた。したがって、原因の明らかなでない慢性的な疲労の診療はプライマリケアを担っている医療機関においても重要な課題であるとともに、CFSを含めた原因不明の慢性疲労は医学的観点のみならず経済的損失という観点からも大きな社会問題となってきた。

10

【0005】

クロロゲン酸類については、例えば抗高血圧作用、自律神経機能向上作用や血管内皮機能改善作用などが報告されているが、抗ストレス効果、中枢性疲労（慢性疲労）や過労に対する効果の報告はない（例えば、特許文献1～3参照）。

【特許文献1】特開2002-53464号公報

【特許文献2】特開2002-145765号公報

【特許文献3】特開2003-261444号公報

20

【非特許文献1】医学のあゆみ vol.204, No.5, p362-364(2003.2.1)

【非特許文献2】脳21 vol.7, No.1, p41-45(2004)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は抗ストレス効果及び中枢性疲労改善効果を有する薬剤及び食品を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

そこで本発明者は、疲労度を評価するためのモデルとされている水浸負荷モデルラットによる遊泳試験を用いて種々の物質について評価してきたところ、クロロゲン酸類に優れた予防的抗ストレス効果及び中枢性疲労改善効果があることを見出した。

30

【0008】

すなわち、本発明は、クロロゲン酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする予防的抗ストレス剤、中枢性疲労予防改善剤、抗ストレス飲食品及び中枢性疲労予防改善用飲食品を提供するものである。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、ストレスによる疲労、中枢性疲労、中枢性疲労症候群、過労を防止又は予防することができる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明で用いるクロロゲン酸類は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することもでき、化学合成により工業的に製造することもできる。

【0011】

本発明におけるクロロゲン酸類には、立体異性体が存在し、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。本発明におけるクロロゲン酸類には、具体的には、3-カフェイルキナ酸、4-カフェイルキナ酸、5-カフェイルキナ酸、3,4-ジカフェイルキナ酸、3,5-ジカフェイルキナ酸、4,5-ジカフェイルキナ酸、3-フェルリルキナ酸、4-フェルリルキナ酸、5-フェルリルキナ酸及び3-フェルリ

50

ルー 4-カフェイルキナ酸等が含まれる（中林ら，コーヒー焙煎の化学と技術，弘学出版株式会社，p166-167）。

【0012】

クロロゲン酸類は、塩にすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。これらの塩としては、薬学的に許容される塩であればよい。このような塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明においては、これらの塩を調製してから、その他の成分からなる組成物中に添加したものでよいし、クロロゲン酸類等と塩形成成分とを別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成せしめたものでよい。

10

【0013】

クロロゲン酸類を含有する天然物抽出物としては、例えば、コーヒー、キャベツ、レタス、アーチチョーク、トマト、ナス、ジャガイモ、ニンジン、リンゴ、ナシ、プラム、モモ、アプリコット、チェリー、ヒマワリ、モロヘイヤ、カンショ、南天の葉、ブルーベリー、小麦などの植物から抽出したものが好ましい。

【0014】

クロロゲン酸類は、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果等の植物体から抽出したものが好ましく、さらにアカネ科コーヒー（*Coffee arabica* LINNE）の種子より、温時アスコルビン酸、クエン酸酸性水溶液又は熱水で抽出して得たものがより好ましい。具体的には、生コーヒー豆抽出物としては、長谷川香料（株）「フレーバーフォールダー」、リンゴ抽出物としては、ニッカウキスキー（株）「アップルフェノン」、ヒマワリ種抽出物としては、大日本インキ化学工業（株）「ヘリアント」などが挙げられる。

20

【0015】

本発明の予防的抗ストレス剤とは、ヒトのストレスに起因する疲労を防止するもの又は脳のストレスによる疲労を予防するものをいう。ここで疲労とは、身体的あるいは精神的負荷を連続して与えられたときにみられる一時的な身体的および精神的パフォーマンスの低下現象である。パフォーマンスの低下は、身体的および精神的作業能力の質的あるいは量的な低下である。また、本発明でいう疲労は、主として脳のストレスによる疲労を意味する。

30

【0016】

本発明における中枢性疲労、中枢性疲労症候群及び過労は、慢性疲労及び慢性疲労症候群（CFS）を意味する。

慢性疲労の定義は、以下の通りである。疲労があると答えたもののうち、疲労の原因別に内科的・精神的な病気によって疲労が起きたもの（病気による疲労）、仕事・スポーツなど原因が明確なもの（明確な原因）、疲労の原因に思い当たるものがないもの（原因不明の疲労）として。さらに疲労を感じた期間を5か月以下、6か月以上、子供の時から疲労がある、の3つにわけた。このうち、6か月以上疲労があるものを慢性疲労とした。疲労が過去一年にもないものを、疲労のないものと定義した。Idiopathic chronic fatigue、慢性疲労症候群様疲労の定義は以下の通りである。原因不明の慢性疲労のうち、疲労の程度（Performance status）が3以上の程度の悪いもの、すなわち全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働が出来ず、自宅にて休息が必要である、という疲労の程度より悪いものを選択し、さらに症状項目1．集中力・思考力の低下、2．咽頭痛、3のどのリンパ節の腫れや痛み、4．筋痛、5．多関節痛、6．頭痛、7．すっきりしない睡眠、8．軽い労作後に24時間続く全身倦怠感の症状の内4つ以上当てはまるものを慢性疲労症候群様疲労とした。さらに症状項目のうち3つの項目が当てはまり、疲労の程度が3以上のものをidiopathic chronic fatigueとした。

40

【0017】

50

本発明の抗ストレス剤及び中枢性疲労予防改善剤の有効成分であるクロロゲン酸類等は、そのまま服用してもよいが、好ましくは薬学的に許容されうる塩の形で、賦形剤、担体等の薬品及び食品分野で慣用の補助成分、例えば乳糖、ショ糖、液糖、蜂蜜、ステアリン酸マグネシウム、オキシプロピルセルロース、各種ビタミン類、クエン酸、リンゴ酸、香料、無機塩などとともに、カプセル剤、錠剤、粉末剤、顆粒剤、ドリンク剤、注射剤、点滴剤等にすることができる。

【0018】

ドリンク剤及び食品の場合、必要に応じ、他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香味剤等を混合することも可能である。また、緑茶系飲料、烏龍茶系飲料、紅茶系飲料、コーヒー系飲料、アイソトニック系飲料とすることもできる。

10

【0019】

本発明の食品は、予防的抗ストレス作用を有する、ストレスを感じる方へ、肉体疲労感を感じる方へ、精神作業疲労感を感じる方へ、中枢性疲労を感じる方へ、慢性疲労を感じる方へ、疲労を感じる方へ等と表示して使用することができる。

【0020】

本発明の予防的抗ストレス剤及び中枢性疲労予防改善剤の服用量は成人1日あたりクロロゲン酸類又はその薬学的に許容される塩として30～14000mg、より好ましくは50～10000mg、さらに好ましくは200～7600mg、特に250～3000mgが好ましい。抗ストレス効果をより有効に発現させるためには、毎日継続して服用することが好ましいと考えられる。

20

【実施例】

【0021】

実施例1

SDラット（♂、7週齢、 $n = 4 \sim 12$ ）を水深1.5cm（ $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ）に設定したケージで5日間飼育（1匹／1ケージ）し疲労ラットを作成した。尚、ケージ内の水は毎日交換した。1日目より1日1回腹腔内に試験試料若しくは対照として生理食塩水をそれぞれ投与した。また、通常床敷にて飼育したものを健常ラットとし、1日目より1日1回腹腔内に生理食塩水を投与した。5日間の飼育終了後、6日目に尾部に体重の8%のおもりを付け、 23°C の水中で遊泳させ、10秒以上鼻が水没するまでの時間を計測し、それをストレスによる疲労度として評価した。

30

試験群はクロロゲン酸（CQA 300mg/kg）を用い、対照群は生理食塩水を用いた。

【0022】

その結果、図1に示すように、クロロゲン酸の前投与によりストレスによる疲労度が減弱されることが判明した。

【0023】

実施例2

SDラット（♂、6週齢、 $n = 3 \sim 6$ ）に試験試料もしくは対照として蒸留水を1週間、飲用水として投与した。その後、ラットを水深1.5cm（ $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ）に設定したケージで3日間飼育（1匹／1ケージ）し疲労ラットを作成した。尚、ケージ内の水は毎日交換した。また、通常床敷にて飼育したものを健常ラットとした。3日間の飼育終了後、4日目に尾部に体重の8%のおもりを付け、 23°C の水中で遊泳させ、10秒以上鼻が水没するまでの時間を計測し、それを中枢性疲労（慢性疲労）による疲労度として評価した。

40

なお、このモデルは中枢性疲労のモデルとして知られている（非特許文献1及びNeurosci. Lett. 352(2003), 159-162）。

試験群は0.25%（W/V）クロロゲン酸（370mg/kg/day）を用い、対照群は蒸留水を用いた。

【0024】

その結果、図2に示すように、クロロゲン酸の経口投与により中枢性疲労の疲労度が減弱されることが判明した。

【図面の簡単な説明】

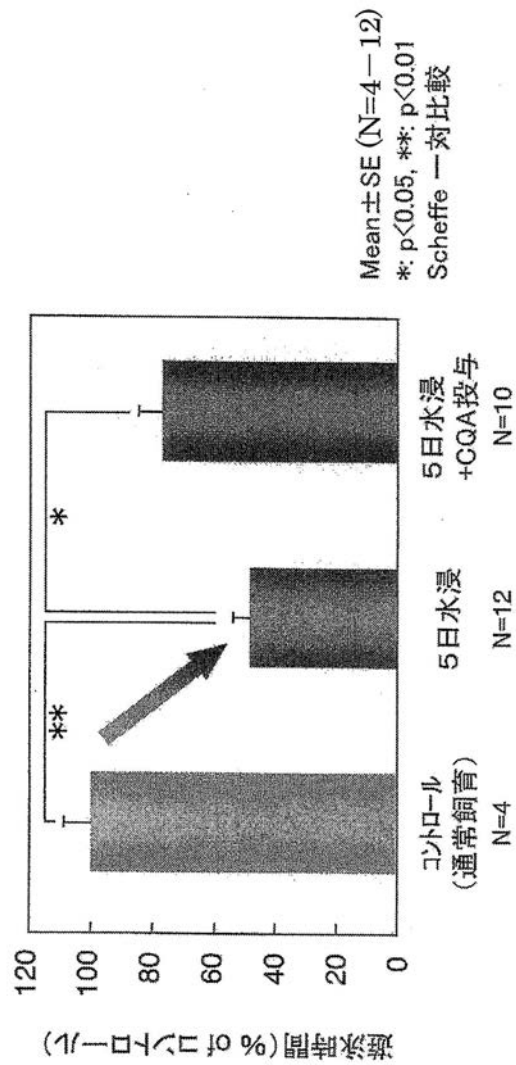
50

【0025】

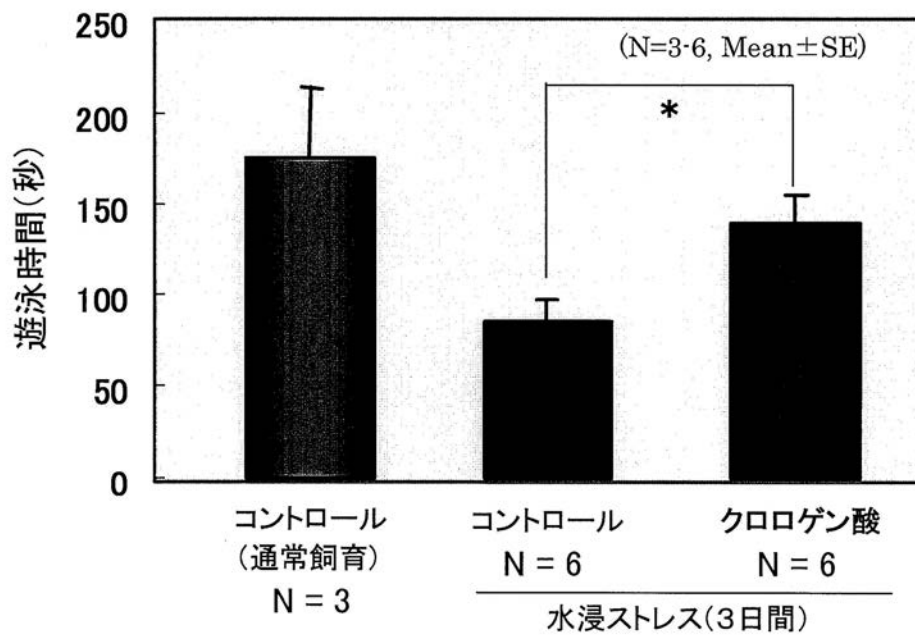
【図1】クロロゲン酸投与による遊泳時間の延長作用（抗ストレス度）を示す図である。

【図2】クロロゲン酸経口投与による遊泳時間の延長作用（中枢性疲労改善度）を示す図である。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
- (74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
- (72)発明者 落合 龍史
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 山▲崎▼ 良恵
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内
- (72)発明者 藤井 明彦
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

審査官 小松 邦光

- (56)参考文献 特開2002-154977 (JP, A)
特開2003-212782 (JP, A)
特開2002-145765 (JP, A)
特開2002-053464 (JP, A)
特開2003-261444 (JP, A)
Ina H, et al., Effects of Benzyl Glucoside and Chlorogenic Acid from Prunus mume on Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and Catecholamine Levels in Plasma of Experimental Menopausal Model Rats, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2004年 1月, Vol. 27, No. 1, p. 136-137
大和孝子, et al., ラットにおける拘束ストレスに伴う神経伝達物質放出に対するコーヒーの抑制作用, 日本栄養・食糧学会誌, 2002年, Vol. 55, No. 2, p. 85-91
Nishibe S, et al., Phenolic Compounds from Stem Bark of Acanthopanax senticosus and Their Pharmacological Effect in Chronic Swimming Stressed Rats, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990年 6月25日, Vol. 38, No. 6, p. 1763-1765
武田秀勝, エゾウコギ茎皮水エキスとその主成分投与がラットの遊泳運動における疲労の発現, 肝・筋グリコーゲン量および血中諸指標に及ぼす影響, 東邦医学会雑誌, 1990年 9月, Vol. 37, No. 3, p. 323-333

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/216

A61P 21/00

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)