

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-160721

(P2006-160721A)

(43) 公開日 平成18年6月22日(2006.6.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 B O 1 8
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 11 頁)		

(21) 出願番号	特願2005-48198 (P2005-48198)	(71) 出願人	000000918
(22) 出願日	平成17年2月24日 (2005.2.24)		花王株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2004-324516 (P2004-324516)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1
(32) 優先日	平成16年11月9日 (2004.11.9)		〇号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			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			

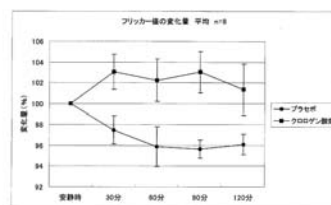
(54) 【発明の名称】 大脳疲労回復剤

(57) 【要約】

【課題】 大脳疲労に基づく計算能力低下等の大脳疲労を回復する薬剤の提供。

【解決手段】 クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる1種以上を有効成分とする大脳疲労回復剤。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる 1 種以上を有効成分とするヒトの脳疲労回復剤。

【請求項 2】

精神的活動に基づく脳疲労を軽減するものである請求項 1 に記載の脳疲労回復剤。

【請求項 3】

クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる 1 種以上を有効成分とするヒトの脳疲労回復用食品。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ヒトに固有の精神的活動（例えば計算能力）による疲労すなわち脳疲労を回復させるための薬剤及び食品に関する。

【背景技術】**【0002】**

疲労は、通常、精神疲労と肉体疲労に大きく分類される。現代社会においては、肉体的疲労よりも精神的な疲労がもたらす影響の方がとりわけ深刻になってきている。疲労回復剤としては各種ビタミンやミネラル等の栄養補給剤が用いられているが、実際上は肉体疲労時の栄養補給を目的としている。一方、精神疲労に対する効果効能をもった疲労回復剤については未だ知られていない。

【0003】

クロロゲン酸類については、例えば抗高血圧作用や血管内皮機能改善作用などが報告されているが、長時間コンピュータを使用した場合や連続した思考による脳疲労（思考能力の低下）を回復させる効果の報告はない（例えば、特許文献 1、2 参照）。

【特許文献 1】特開 2002 - 53464 号公報

【特許文献 2】特開 2003 - 261444 号公報

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

本発明の目的はヒトに固有の精神的活動（例えば計算能力、連続思考等）による疲労を回復させる剤、すなわち脳疲労回復剤を提供するものである。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

そこで本発明者は、視覚の疲労を通じて脳疲労の度合いを評価するフリッカーテストと脳疲労を生じさせる計算負荷作業とを組み合わせ、作業継続による計算能力等の低下、すなわち脳疲労を回復させる成分を探索したところ、クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる 1 種以上に脳疲労回復効果があることを見出した。

【0006】

すなわち、本発明は、クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩から選ばれる 1 種以上を有効成分とするヒトの脳疲労回復剤又は脳疲労回復用食品を提供するものである。

【発明の効果】**【0007】**

本発明によれば、長時間コンピュータ使用後、計算やその他の思考による精神疲労（脳疲労）による能力低下を回復させることができる。また、脳疲労が想定される精神的活動の作業前に服用しておくことで脳疲労を軽減することができる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0008】**

10

20

30

40

50

本発明で用いるクロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸は、これを含む天然物、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。

【0009】

本発明におけるクロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸には、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-フェルリル-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）。

10

【0010】

クロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸は、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。

20

【0011】

クロロゲン酸類、カフェ酸を含む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。

例えば、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（*Coffea 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。

【0012】

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、ニッカウヰスキー（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。

30

【0013】

フェルラ酸を含む天然物抽出物、特に植物抽出物としては、例えば、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ、トウモロコシ、大麦、小麦、コメ等が好ましく、特にコメが好ましい。本発明におけるコメとは、イネ科イネ（*Oryza sativa* LINNE）の種実等の生又は乾燥物を意味する。

【0014】

植物からフェルラ酸を抽出する方法としては、例えば、コメの糠より得られた米糠油を、室温時弱アルカリ性下で含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られたフェルラ酸エステルを、加圧下熱時硫酸で加水分解し、精製して得る方法が挙げられる。また、細菌（*Pseudomonas*）を、フトモモ科ショウジノキ（*Syzygium aromaticum* MERRILL et PERRY）のつぼみ及び葉より水蒸気蒸留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることもできる。

40

【0015】

またフェルラ酸は化学合成、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応によって製造することもできる（*Journal of American Chemical Society*, 74, 5346, 1952）。

【0016】

50

本発明のヒトの脳疲労回復剤とは、ヒトの精神的活動に基づく脳疲労を回復させるもの及び該脳の疲労を軽減させるものである。ヒトの精神的活動とは、ヒトの論理的理解力を伴う精神的活動のことをいう。ヒトの精神的活動の具体的な内容としては、思考作業、計算作業、コンピューター作業等が挙げられる。また、上記のヒトの精神的活動に基づく脳疲労とは、個人差もあるが、パソコン作業等については、1～2時間後の状態をいう。

【0017】

精神的活動に基づく脳疲労は、クレペリンテスト、ATMT、計算負荷作業等により生じた精神疲労をフリッカーテスト等を実施し評価できる。

クレペリンテストは、本来は精神検査を目的として用いられている連続加算作業であり、具体的には、横に並んだ隣り合わせの一桁の数字を順に足していく作業であり、高度な精神的活動の作業に基づく脳疲労発生作業として位置づけることができる。ここでクレペリンテストは計算能力、コンピューター作業、連続思考等のモデル系として、定量化のために用いることができる。

【0018】

ATMTは、本来は精神機能検査法として用いられるもので、タッチパネル上に提示されたターゲットとなる数字を順に押していく視覚探索課題で、ターゲット毎の探索反応時間を記録でき、反応毎にターゲットを再配置させたり、あるいは新規に追加発生させることができる。そのため、課題遂行中のワーキングメモリーや疲労度を測定することも可能である。

【0019】

計算負荷作業は、英数字検出課題、数字加算課題、短期記憶課題を被験者に与えるものである。英数字検出課題は、固定された数字あるいは英文字が提示された場合、マウスを左クリックし、それ以外であれば、右クリックする課題である。数字加算課題は、提示された2桁2段の数字を全て加算した値をキーボードから入力する課題である。短期記憶課題は、最初に左側に提示された4つの数字に合致した数字が右側に提示された場合に左クリックし、合致しない場合には右クリックする課題であり、3つの課題は精神的活動の作業に基づく脳疲労発生作業として位置づけることができる。

【0020】

フリッカーテストとは、任意の間隔で点滅する光源に対する視覚反応を測定する方法であるが、直接的には視器を通して脳皮質の活動状態（疲労状態）を評価するものである。

【0021】

脳の疲労度回復効果を計測するために、フリッカーテストを実施するが、さらに、精神的反応を測定するために指尖容積脈波測定（カオス解析）を計測することが好ましい。指尖容積脈波測定（カオス解析）は、脈の動態がカオスであることより指先から身体全体の状態を数値化できるものである。カオスは複数のカオスの絡み合いにより生じ、局所でひとつのカオスを形成する特徴を持つ。従って、この理論を用いた解析を行えば、身体の一部のみからの情報で身体全体の状態を数値として把握できるものと考えられる。

【0022】

また、主観的な疲労感を調べるために、多面的感情状態尺度、自覚症状しらべ、及び疲労に関する質問紙を用いることが好ましい。

【0023】

本発明品の疲労回復効果としては、精神疲労（脳疲労）として示されるフリッカーテスト値の低下がクロロゲン酸類等の摂取によって回復及び軽減されることにある。

なお、本発明のヒトの脳疲労回復剤で回復され得る脳疲労は、主としてヒトが仕事や勉強の場面で行うデスクワーク等に基づく疲労である。

【0024】

本発明のヒトの脳疲労回復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、例えば塩酸塩の形で、賦形剤、担体等

10

20

30

40

50

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。

【0025】

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、食品としては、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が好ましい。

【0026】

本発明のヒトの脳疲労回復剤及び脳疲労回復用食品は、主にコンピュータ使用等に基づく計算能力の低下等の脳機能低下の回復に有用であり、その服用量は成人1日あたりクロロゲン酸類、カフェ酸、フェルラ酸又はそれら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。脳疲労回復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。また、本発明のヒト脳疲労回復用食品は、脳疲労を感じる方へ、脳機能低下の回復に、等と表示することができる。

【実施例】

【0027】

実施例1

健常人8名が、温湿度一定の部屋に入室し、10分間馴化した後、安静状態のフリッカーテストを行ない、つぎに計算負荷作業（英数字検出課題3分、数字加算課題5分、短期記憶課題3分）を行なった後再びフリッカーテストを行なった。最後のフリッカーテスト後、主観的アンケート（多面的感情状態尺度短縮版）を用いてその時点での精神状態・疲労感を聞いた。5分間休憩後、再びフリッカーテスト、計算負荷作業、フリッカーテストの順に試験を行なった。その後クロロゲン酸主成分とする生コーヒー豆抽出物組成（クロロゲン酸類300mg）の飲料あるいは水（プラセボ）をのんで、再びフリッカーテストを行なった。同時に飲料を飲む前後で主観的アンケートを用いてその時点での精神状態・疲労感を聞いた。クロロゲン酸主成分とする生コーヒー豆抽出物組成の飲料あるいは水をのんで30分後、60分後、90分後、120分後に同様にフリッカーテスト、計算負荷作業、フリッカーテスト、主観的アンケートを行い、各時間での計算負荷作業後のフリッカーテストと主観的アンケート得点の変化を評価した。主観的アンケートは、複数の感情の主観的状态を同時に測定するための質問紙であり、抑鬱・不安（気がかりな、不安な、悩んでいる、自信がない、くよくよした）、倦怠（つまらない、疲れた、退屈な、だるい、無気力な）、活動的快（活気のある、元気いっぱい、気力に満ちた、はつらつとした、陽気な）、非活動的快（のんびりした、ゆっくりした、のどかな、おっとりした、のんきな）、集中（慎重な、ていねいな、丁寧な、思慮深い、注意深い）の5項目についてどの程度感じているか4段階（1．全く感じていない、2．あまり感じていない、3．少し感じている、4．はっきり感じている）でチェックするものである。

【0028】

フリッカーテストの結果を図1に示した。クロロゲン酸類を服用した場合、プラセボを服用した場合に比べ、フリッカー値の低下は抑制されていた。二元配置分散分析（Two factor factorial ANOVA）を用いて検討した結果、サンプル（プラセボとクロロゲン酸類）間の変動に有意な差が認められた（ $p < 0.01$ ）。また、一元配置分散分析（One factor ANOVA）、下位検定の多重比較検定として、Fisher's PLSDを用いて比較した結果、サンプル飲用後の経過時間30分後、60分後、90分後は有意な差が認められた（ $p=0.02$, $p=0.04$, $p<0.01$ ）。また、図2、3に示すように主観的アンケートにおいては、倦怠と活動的快の点においてサンプル（プラセボとクロロゲン酸類）間の変動に有意な差が認められた（ $p=0.04$, $p=0.05$ ）。

10

20

30

40

50

【0029】

実施例 2

健常人 8 名が、温湿度一定の部屋に入室し、10 分間馴化した後、安静状態のフリッカーテストを行ない、つぎに計算負荷作業（英数字検出課題 3 分、数字加算課題 3 分、短期記憶課題 3 分、A T M T）を行なった後再びフリッカーテストを行なった。後のフリッカーテスト後、主観的アンケート（多面的感情状態尺度短縮版）を用いてその時点での精神状態・疲労感を聞いた。5 分間休憩後、再びフリッカーテスト、計算負荷作業、フリッカーテストの順に試験を行なった。その後クロロゲン酸主成分とする生コーヒー豆抽出物（クロロゲン酸類 600 mg、成分；クロロゲン酸類 47.9%、カフェイン 1.1%）の粉末 1.25 g あるいはプラセボ 644 mg（成分；クロロゲン酸類 0.8%、カフェイン 0%）を合計 5 包のオブラートに分けて包み、水 190 mL で飲用し、再びフリッカーテストを行なった。同時にサンプルを飲む前後で主観的アンケートを用いてその時点での精神状態・疲労感を聞いた。クロロゲン酸主成分とする生コーヒー豆抽出物あるいはプラセボをのんで 15 分後、30 分後、60 分後、90 分後、120 分後に同様にフリッカーテスト、計算負荷作業、フリッカーテスト、主観的アンケートを行い、各時間での計算負荷作業後のフリッカーテストと主観的アンケート得点の変化を評価した。主観的アンケートは、複数の感情の主観的状态を同時に測定するための質問紙であり、抑鬱・不安（気がかりな、不安な、悩んでいる、自信がない、くよくよした）、倦怠（つまらない、疲れた、退屈な、だるい、無気力な）、活動的快（活気のある、元気いっぱい、気力に満ちた、はつらつとした、陽気な）、非活動的快（のんびりした、ゆっくりした、のどかな、おっとりした、のんきな）、集中（慎重な、ていねいな、丁寧な、思慮深い、注意深い）の 5 項目についてどの程度感じているか 4 段階（1. 全く感じていない、2. あまり感じていない、3. 少し感じている、4. はっきり感じている）でチェックするものである。

【0030】

フリッカーテストの結果を図 4 に示した。クロロゲン酸類を服用した場合、プラセボを服用した場合に比べ、フリッカー値の低下は抑制されていた。二元配置分散分析（Two factor factorial ANOVA）を用いて検討した結果、サンプル（プラセボとクロロゲン酸類）間の変動に有意な差が認められた（ $p < 0.01$ ）。また、図 5、6 に示すように主観的アンケートにおいては、倦怠と活動的快の点においてサンプル（プラセボとクロロゲン酸類）間の変動に有意な差が認められた（ $p=0.05$, $p < 0.01$ ）。また、下位検定の多重比較検定として、Fisher's PLSD を用いて比較した結果、活動的快の点においてサンプル飲用後の経過時間 15 分後は有意な差が認められた（ $p=0.03$ ）。さらに、サンプル飲用後の経過時間 90 分後、120 分後ではサンプル間で差の傾向が認められた（ $p=0.08$, $p=0.08$ ）。

また、計算負荷課題の結果を図 7、8、9 に示した。図に示すように英数字検出課題、短期記憶課題においては、サンプル間の変動に有意な差がみとめられた（ $p=0.03$, $p < 0.01$ ）。また、数字加算課題においてはサンプル間で差の傾向が認められた（ $p=0.08$ ）。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図 1】クロロゲン酸類服用後のフリッカー値の変化量を示す図である。

【図 2】クロロゲン酸類の倦怠に対する作用を示す図である。

【図 3】クロロゲン酸類の活動的快に対する作用を示す図である。

【図 4】クロロゲン酸類服用後のフリッカー値の変化量を示す図である。

【図 5】クロロゲン酸類の倦怠に対する作用を示す図である。

【図 6】クロロゲン酸類の活動的快に対する作用を示す図である。

【図 7】クロロゲン酸類の英数字検出課題に対する作用を示す図である。

【図 8】クロロゲン酸類の数字加算課題に対する作用を示す図である。

【図 9】クロロゲン酸類の短期記憶課題に対する作用を示す図である。

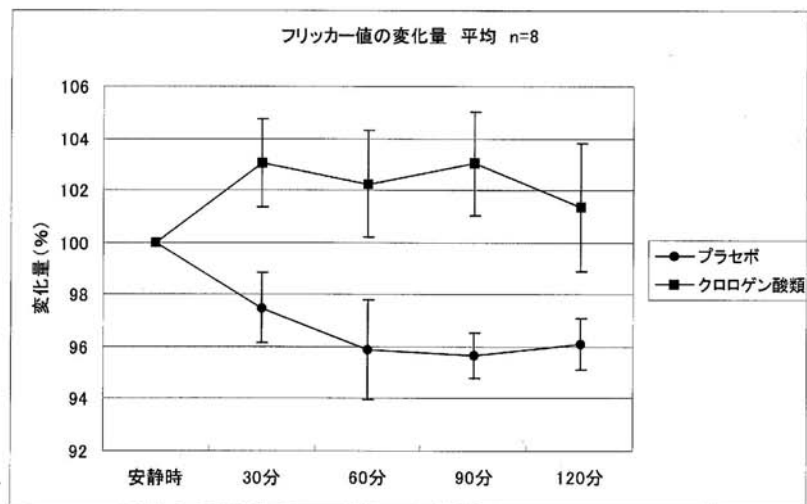
10

20

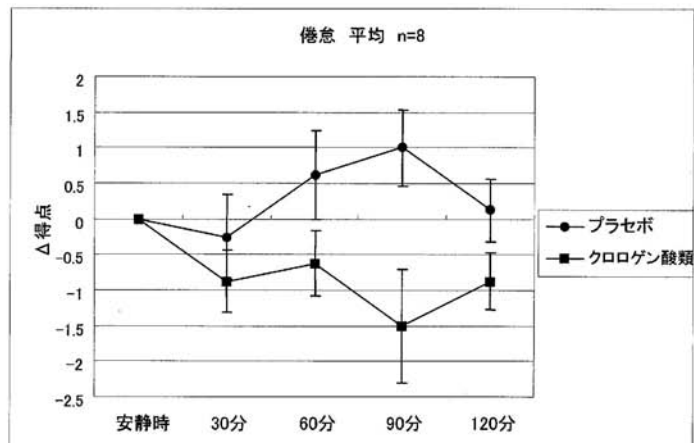
30

40

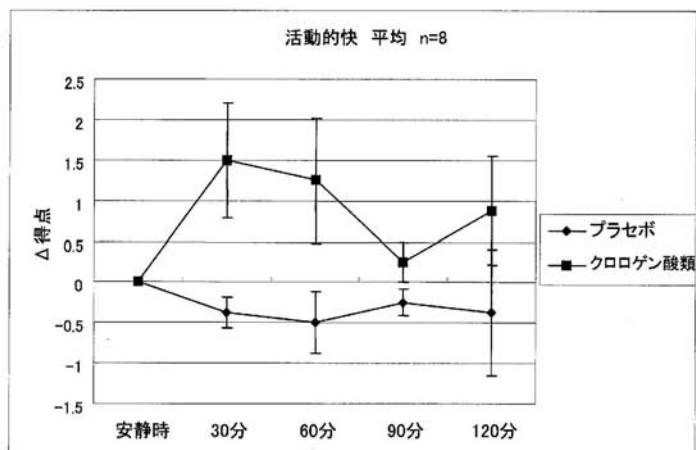
【 図 1 】



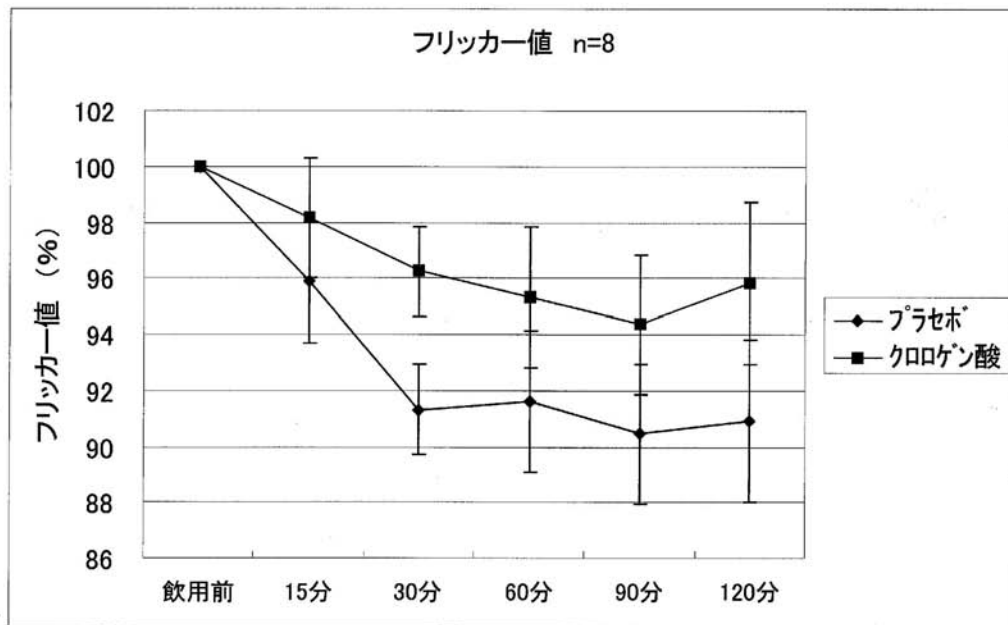
【 図 2 】



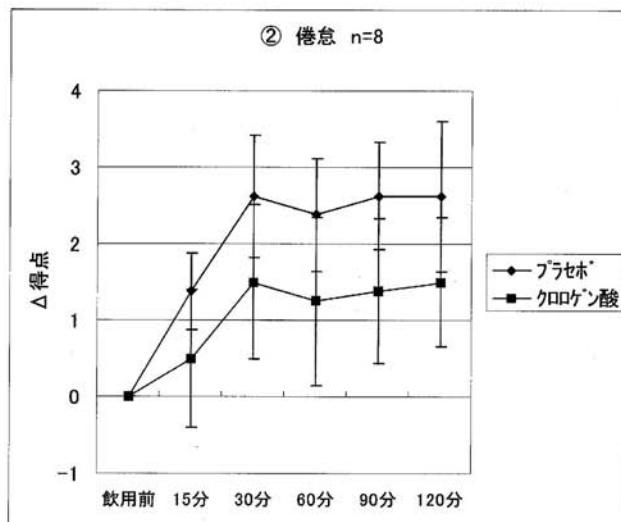
【 図 3 】



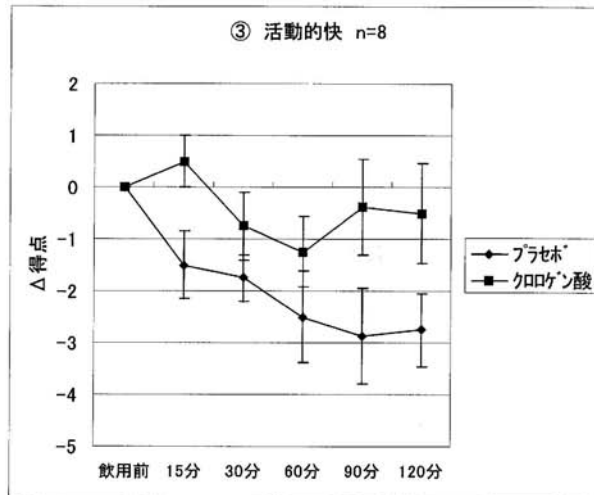
【 図 4 】



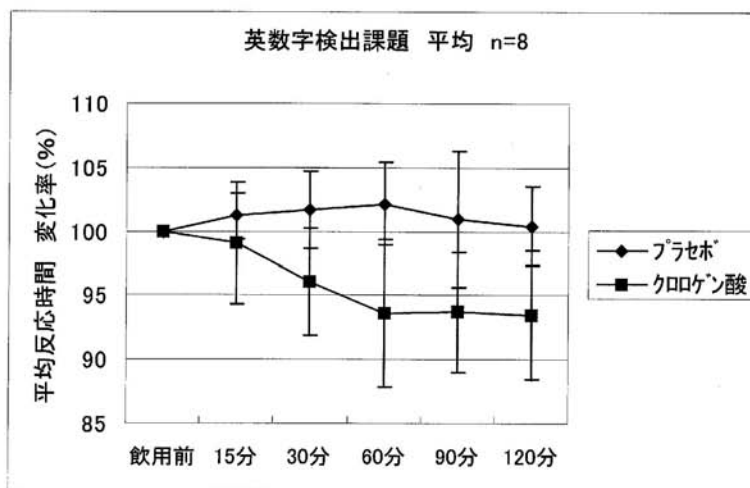
【 図 5 】



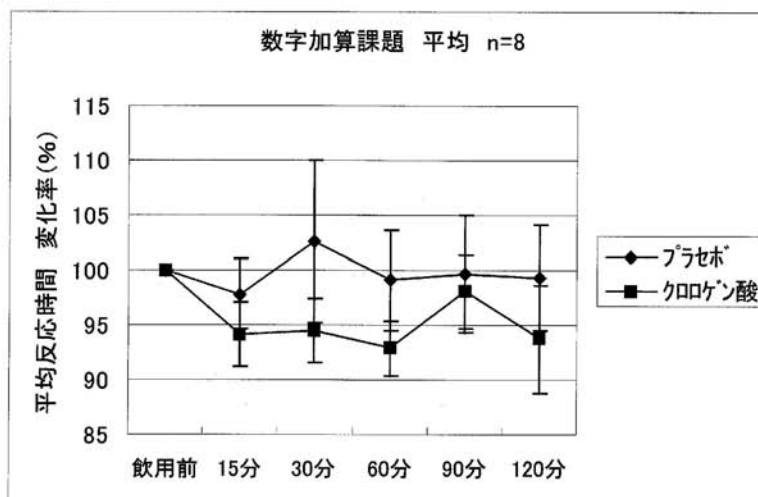
【図 6】



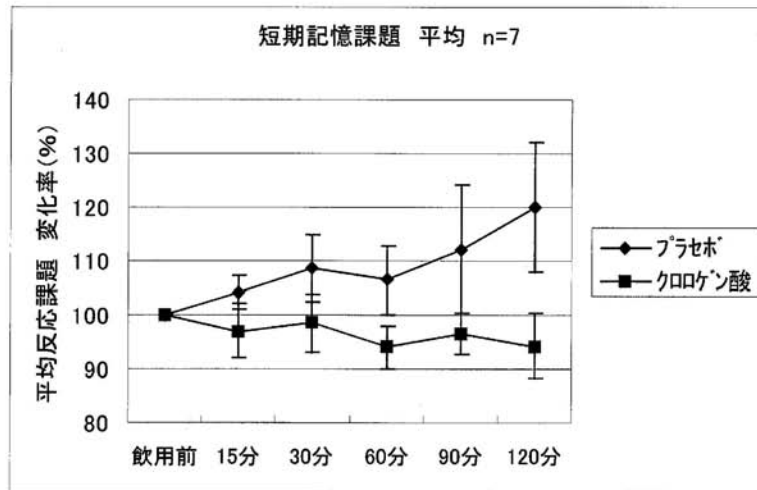
【図 7】



【図 8】



【 図 9 】



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 左達 秀敏

東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内

(72)発明者 永嶋 義直

東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内

(72)発明者 渡辺 卓也

東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内

F ターム(参考) 4B018 MD09 ME14

4C206 AA01 AA02 DA21 DB20 DB56 KA01 MA01 MA04 MA72 MA90

NA14 ZA02 ZC21 ZC54