

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4831540号
(P4831540)

(45) 発行日 平成23年12月7日(2011.12.7)

(24) 登録日 平成23年9月30日(2011.9.30)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 25/20 (2006.01) A 6 1 P 25/20

請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2005-245420 (P2005-245420)	(73) 特許権者	000142252
(22) 出願日	平成17年8月26日 (2005.8.26)		株式会社興人
(65) 公開番号	特開2007-55962 (P2007-55962A)		東京都中央区日本橋室町4丁目1番21号
(43) 公開日	平成19年3月8日 (2007.3.8)	(73) 特許権者	504179255
審査請求日	平成20年5月9日 (2008.5.9)		国立大学法人 東京医科歯科大学
			東京都文京区湯島1-5-45
		(72) 発明者	本多 和樹
			東京都大田区南馬込4-18-26
		(72) 発明者	濱澤 和弘
			大分県佐伯市城南町22-20
		審査官	川崎 洋祐

PMC百醫生技

仅供線上瀏覽查詢,未經同意請勿任意轉載

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口催眠剤及び催眠性飲食物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

グルタチオン又はその塩を有効成分として含有した経口催眠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口催眠剤及び催眠性飲食物に関し、詳しくは、グルタチオン又はその塩を有効成分とする、経口の催眠剤、飲食物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトを含む哺乳動物と鳥には覚醒、レム睡眠、ノンレム睡眠の3つの異なる状態が出現し、レム睡眠は大腦を活性化する眠りと捉えられ、腦の後方にある腦幹部、特に中腦橋被蓋部が重要であると考えられている。一方、ノンレム睡眠は大腦を沈静化するための眠りと考えられ、腦の前方にある前腦基底部や視索前野が重要であると考えられている。これら2種類の眠りが巧みに組み合わせられ、それぞれが異なる役割を分担しながら、覚醒中の腦活動による腦のオーバーヒートを防ぐため、腦を休息させていると考えられており、睡眠が不足すると、集中力、記憶力、思考力などの高次機能の低下や身体疲労が起こる。従って、正常な睡眠および覚醒の維持が、心身の健康に重要であることは日常的にも経験していることである。

【0003】

睡眠の異常は、一般に、入眠あるいは睡眠の持続に影響を与える睡眠障害、その結果としての睡眠に関連した異常挙動をいい、ストレスからくる過緊張、不規則な生活習慣から引き起こされる睡眠リズムのズレ、加齢によるもの、などの種々の原因が指摘されている。正常な睡眠を容易にし、かつ、睡眠の異常を治療するために、例えば、鎮静剤、催眠剤、トランクライザー、メラトニン作動薬、ベンゾジアゼピン誘導体などの、多くの化合物が報告されている。しかしながら、これらは、合成された化合物であり、副作用を伴うとともに、日中の機能にも影響が残ったり、記憶不全、レム反跳、悪夢の出現などを含めた多くの問題を有しており、より生理学的な睡眠を強化するものが望まれている。

【0004】

睡眠物質は、睡眠欲求の高い動物の脳内あるいは体液中に出現し、生理的睡眠を誘発あるいは維持させる内因性物質の総称であり、現在までに、数十の睡眠物質あるいはその候補が見いだされている。これら睡眠物質は、体内に存在する化合物であり、副作用がなく、自然な眠りをもたらすことが期待されている。しかしながら、脳内で作用するためには、血液脳関門を通過する必要があるため、これら睡眠物質を利用する経口の催眠剤等についての報告はほとんどない。

10

【0005】

グルタチオンは酵母及び動物の肝臓等に広く分布しているトリペプチドであり、その形態として還元型グルタチオン（以下、GSHと略称する。）と、2つの還元型グルタチオンがシステイン残基でジスルフィド結合した酸化型グルタチオン（以下、GSSGと略称する。）が存在する。両者とも生体内で生合成されており、酸化還元反応において重要な働きをしている。グルタチオンは、また、睡眠物質としても知られており、脳内へ直接投与した場合は睡眠促進効果が強く認められ（特許文献1）、また、投与経路としてグルタチオンを含有した点眼組成物が、抗健忘効果を発揮すること、レム睡眠を誘発して健忘を改善するものと考えられること、が報告（特許文献2）されている。しかしながら、ペプチドであり、かつ、内因性であるため生体内で容易に代謝を受けるグルタチオンが、経口投与によって睡眠促進作用を呈することは知られていない。

20

【特許文献1】特開平4-9336号公報 未經同意請勿任意轉載

【特許文献2】特開平4-74135号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

本発明は、かかる従来の問題点を解決することにより、睡眠物質であるグルタチオン又はその塩を有効成分とする、副作用のない、生理的睡眠を誘発あるいは維持させる、経口の催眠剤あるいは催眠性飲食物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、各種睡眠物質の作用機作、投与経路等を検討中、グルタチオンを経口投与しても、睡眠促進作用を呈し、有意に睡眠量を増加させることを見だし、本発明を完成するに至った。

40

すなわち本発明は、

- (1) グルタチオン又はその塩を有効成分として含有した経口催眠剤、
 - (2) グルタチオン又はその塩を有効成分として含有した催眠性飲食物、
- を提供するものである。

【発明の効果】

【0008】

本発明が提供する経口催眠剤あるいは催眠性飲食物は、睡眠物質であるグルタチオン又はその塩を有効成分とするため、副作用はなく、かつ、グルタメート作動性ニューロンの神経伝達活動をシナプスレベルで抑制し、生理的睡眠を誘発あるいは維持させ、特に、全睡眠量（ノンレム睡眠+レム睡眠）及びノンレム睡眠量を有意に増加させることができる。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の有効成分であるグルタチオンは、還元型のGSH、酸化型のGSSG、あるいはこれらの混合物であり、その由来は特に制限はないが、精製GSH、精製GSSG、GSHあるいはGSSGを含有した酵母エキスが好ましく、GSSGを含有した酵母エキスは、例えば、特開2004-283125号公報に記載の方法により容易に製造することができる。

また、グルタチオンは、医薬的に許容される塩としても使用することができる。これらの塩の種類は特に制限されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機塩や、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機塩、あるいはアルカリ金属塩（例えばナトリウム、カリウム等）等を例示することができる。

10

【0010】

本発明の経口催眠剤は、固体剤形、あるいは液体剤形のいずれでもよく、公知の方法により調製することができる。

例えば、固体剤形としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等が挙げられ、有効成分は、医薬上許容し得る不活性担体、例えばラクトース、スターチ等と混合される。さらに、通常に使用される他の物質、例えば潤滑剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤等を添加することもできる。

また、液体剤形としては、医薬上許容し得る不活性希釈剤を含み、潤滑剤、保存剤等を添加することもできる。

20

【0011】

製剤中の有効成分は、投与対象、所望の催眠効果などにより適宜変更されるが、一般的には、成人の場合、一回当たりの投与量がグルタチオンとして10mg~20g、好ましくは50mg~5g、となるように選択することが望ましい。

【0012】

本発明の催眠性飲食物は、経口で摂取できる形態に調製されたものであればよく、有効成分の催眠作用を損なわないものであれば組成は任意である。

飲食物の種類としては、パン類、クッキー、ゼリー等の菓子類、ヨーグルト等の食品、飲料水、牛乳などの飲料を例示することができる。

30

調製方法も任意であり、例えば、食品・飲料組成物中に有効成分を配合してパン類、菓子類、飲料水等の飲食物を調製したり、ヨーグルト、飲料水、牛乳等の飲食物に添加剤として有効成分を添加・配合して調製することもできるが、グルタチオンの融点以上の温度で処理することは好ましくない。

また、栄養補助食品としてもよく、有効成分の他、ビタミン類、ミネラル、酸化防止剤、フレーバー、生理学的に許容し得る担体、あるいは他の栄養補助食品等を添加することができる。

【0013】

本発明の催眠性飲食物中の有効成分の量は、一回当たりグルタチオンとして10mg~20g程度、好ましくは50mg~5g程度、摂取できるよう、調製することが望ましい。

40

【0014】

本発明の経口催眠剤あるいは催眠性飲食物は、通常、1日1回もしくは2回、就寝の1時間~30分前に服用または摂取することが望ましい。

【実施例】

【0015】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

実施例1

脳波及び筋電図用電極を装着したSprague-Dawley系雄ラット（体重300g、60-70日令）5匹を用い、睡眠データ記録用飼育ゲージ（幅25cm、高さ3

50

6 cm、奥行き35 cm)に移し6日間飼育環境に馴らした後、GSHあるいは対照としてVehicle(蒸留水)を経口投与した。飼育環境は、明期を06:00-18:00、暗期を18:00-06:00、室温を 25 ± 1 、湿度を $60 \pm 6\%$ とした。

GSH(50 mg/ml/rat)あるいはVehicle(1 ml)は、暗期の始まる20分前に経口投与し、暗期の始まる18:00から暗期の終わる06:00まで12時間にわたり脳波、筋電図、行動量を連続記録した。

睡眠状態の判定は、覚醒(W)、ノンレム睡眠(NREM)及びレム睡眠(REM)の3状態を脳波、筋電図の連続記録から自動判定した後、さらに視察判定した。

その結果、GSH投与群ではVehicleに比べて統計的有意($P < 0.05$)な全睡眠量(NREM+REM)及びノンレム睡眠量の増加を示した。

図1に、暗期12時間の全睡眠量(a)、ノンレム睡眠量(b)、レム睡眠量(c)を示す。

【0016】

実施例2

実施例1において、GSHにかえて、GSSG、GSH含有酵母エキス(興人製、ハイチオンエキスYH-15、GSH含有量15%、GSSG含有量1%)、GSSG含有酵母エキス(特開2004-283125号公報実施例2に準じて製造したもの、GSSG含有量15%、GSH含有量10%)を用いた以外、実施例1と同様に実施した(投与量、いずれも50 mg/ml/rat)。なお、対照となるVehicleは、全実験工程の最初(Vehicle1)、中間(Vehicle2)及び全ての試料投与を終えた後(Vehicle3)の3回投与した。

図2に、暗期12時間の全睡眠量(a)、ノンレム睡眠量(b)、レム睡眠量(c)を示す。

【0017】

実施例3

澱粉25重量部、粉糖10重量部、ステアリン酸マグネシウム4重量部及びGSH50重量部を均一に混合し、次に澱粉シロップ(17%)を適量添加し、顆粒化、乾燥して、本発明の経口催眠剤(顆粒剤)(活性成分:GSH)を得た。

【0018】

実施例4

微結晶性セルロース69.5重量部、ステアリン酸マグネシウム0.4重量部及びGSSG25重量部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉砕し、これにカルボキシメチルセルロースカルシウム5重量部及びステアリン酸マグネシウム0.1重量部を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200 mgの本発明の経口催眠剤(錠剤)(活性成分:GSSG)を得た。

【0019】

実施例5

果糖ブドウ糖液糖5.0重量部、クエン酸ナトリウム0.6重量部、L-アスコルビン酸3.0重量部、GSSG含有酵母エキス5重量部を水86.4重量部に溶解し、本発明の清涼飲料水を得た。

【産業上の利用可能性】

【0020】

以上説明してきたように、本発明によると、副作用がなく、生理的な睡眠を誘発あるいは維持させ、有意に全睡眠量及びノンレム睡眠量を増加させる、経口催眠剤あるいは催眠性飲食物が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】GSHを経口投与したラットの、暗期12時間の、(a)全睡眠量、(b)ノンレム睡眠量、(c)レム睡眠量を示す図である。なお、図中、(1)はGSHを、(2)はVehicleを表す。

10

20

30

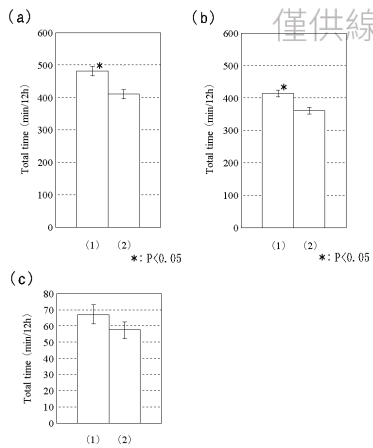
40

50

【図2】GSSG、GSH含有酵母エキスあるいはGSSG含有酵母エキスを経口投与したラットの、暗期12時間の、(a)全睡眠量、(b)ノンレム睡眠量及び(c)レム睡眠量を示す図である。なお、図中、(3)はVehicle 1を、(4)はGSSGを、(5)はGSSG含有酵母エキスを、(6)はGSH含有酵母エキスを、(7)はVehicle 3を、それぞれ表す。

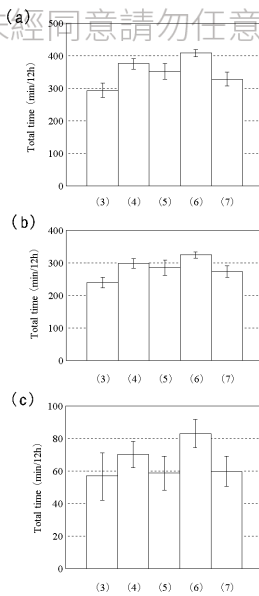


【図1】



【図2】

僅供線上瀏覽查詢，未經同意請勿任意轉載



フロントページの続き

(56)参考文献 特表2002-542191(JP,A)
特開平04-009336(JP,A)
特開平10-265402(JP,A)
特開平04-074135(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 37/00 - 37/66
A61K 41/00 - 45/08
A61K 48/00
A61P 1/00 - 43/00, 171

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)



PMCBioMedTech

僅供線上瀏覽查詢，未經同意請勿任意轉載