

(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2005-306761

(P2005-306761A)

(43) 公開日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/60	A 6 1 K 35/60	4 B O 1 8
A 2 3 L 1/30	A 2 3 L 1/30	A 4 C O 8 7
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-124208 (P2004-124208)	(71) 出願人	596175050 信田缶詰株式会社 千葉県銚子市三軒町2番地の1
(22) 出願日	平成16年4月20日 (2004. 4. 20)	(71) 出願人	504157851 永田 勝太郎 静岡県浜松市新津町578-1-604
		(74) 代理人	100082304 弁理士 竹本 松司
		(74) 代理人	100088351 弁理士 杉山 秀雄
		(74) 代理人	100093425 弁理士 湯田 浩一
		(74) 代理人	100102495 弁理士 魚住 高博
最終頁に続く			

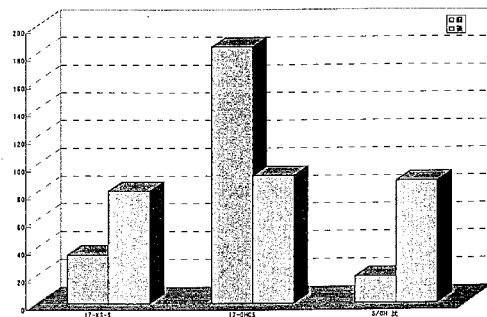
(54) 【発明の名称】 抗コルチゾール剤及び抗コルチゾール剤を含有する機能性食品

(57) 【要約】

【課題】 生体が過剰なストレスを受けた場合、生体内コルチゾールの分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン(DHEA)の分泌を促進させ、ストレス対応力(S/OH比)を向上し得る、安価で調製が容易で、しかも安全な抗コルチゾール剤及びこの抗コルチゾールを含有する機能性食品の提供。

【解決手段】 抗コルチゾール剤は、熱変性をおこさず超微粉末に粉碎した魚鱗粉末を含有する。また、機能性食品は、この抗コルチゾール剤を含有する。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

熱変性をおこさずに超微粉末に粉碎した魚鱗粉末を含有する抗コルチゾール剤。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗コルチゾール剤を含有する機能性食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、生体内のコルチゾール (Cortisol) の分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン (dehydroepiandrosterone sulfate: DHEA-S) の分泌を促進する抗コルチゾール剤及びこの抗コルチゾールを含有する機能性食品に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

コルチゾールの尿中代謝物は生体磨耗ホルモン (17-Hydroxycorticosteroid: 17-OHCS) であり、生体修復ホルモン (DHEA-S) の尿中代謝物は 17-KS-S (17-ketosteroid sulfate) である。近年、DHEA-S や 17-KS-S は、生体内での機能が多岐に亘り、生命維持のための抗コルチゾール物質として重要な意味を持つことが認識されるようになってきた。

## 【0003】

人間の日常はストレスに満ちている。ストレスはストレスの強さと受ける人間の感受性により決定され、ストレスの種類によらないと言われている (Selye H, Nature 138-36, 1936; 汎適応症候群 general adaptation syndrome)。生体がストレスを感受すると、視床下部・下垂体系が刺激され、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が産出される。ACTH は副腎皮質を刺激し、コルチゾールを産出して、ストレスに対し、コルチゾール交感神経系と相俟って、主要臓器を守るように作用する。

## 【0004】

コルチゾールは、副腎皮質から正常時でも分泌されていて、解糖系を刺激し、肝臓・筋などで糖新生を行い、糖 (血糖) を脳・心臓・赤血球等の重要臓器・組織での利用にあてる。その結果、コルチゾールは代謝系、消化器系、循環系、骨格系、免疫系等の様々な組織、細胞に対して、ポジティブな作用またはネガティブな副作用を与える。

すなわち、脳・心臓・赤血球等の重要臓器・組織を守るために、末梢組織を犠牲にするので、末梢組織に対して様々な副作用を与え、多くの組織に弊害を与える。これがストレスによる生体の磨耗反応である。よって、コルチゾールが生体磨耗ホルモンとも言われる由縁である。この状態は主に慢性的に持続したコルチゾールの分泌状態によりもたらされる。

## 【0005】

コルチゾールの分泌過多による生体の磨耗反応として、発病する具体的な疾患は、例えば、高血圧、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞、免疫機能の低下、癌、糖尿病、ミネラル・脂質・蛋白代謝の異常、消化管の機能障害、消化性潰瘍、肥満症 (中心性肥満)、高脂血症などがある。

こうしたコルチゾールに対抗し、生体の修復をするものが生体修復ホルモン (DHEA-S) である。DHEA-S は、ストレスにより刺激を受けた下垂体から分泌された副腎刺激ホルモン (ACTH) により副腎からコルチゾールとともに分泌されるが、ACTH に対するフィードバック機能を持たないため、必要量のみが末梢神経、肝臓等に運ばれて代謝活性ステロイドとなり、余剰分は肝臓で代謝され、17-KS-S として尿中に排泄される。

## 【0006】

生体のストレス状態は尿中の 17-OHCS により、その磨耗の程度が明確になり、1

7 - K S - S によりその修復機能が評価され、両者の比 ( 1 7 - K S - S / 1 7 - O H C S : S / O H 比 ) によりストレス対応能が明確になる。現代社会をしたたかに生きて行くためには S / O H 比の向上が必須の条件になる。

【 0 0 0 7 】

一般に、人間はストレスを受けると、本能的に休息を摂ったり、スポーツをしたり、音楽を聴いたりさまざまな方法でリラックスして、ストレスの解消に努めている。これらの方法の多くはコルチゾールの分泌を低下させるのが目的であり、尿中の生体磨耗ホルモン ( 1 7 - O H C S ) を低下させる効果はある。しかし、生体修復ホルモン ( D H E A - S ) を上昇させる効果はない。一般的に普及しているリラクゼーション・メソッドは 1 7 - O H C S の低下を狙ったものでしかないことが多い。

10

高度情報化技術が発展した現代社会は、常にストレスで満ちあふれており、「疲れやすい」、「イライラする」、「前日の疲れが残っている」等のストレス負荷の症状を簡単に解消できないのが現状である。それは、多くのリラクゼーション・メソッドは 1 7 - K S - S の上昇をもたらせないからである。

【 0 0 0 8 】

生体が過剰なストレスを受けた場合、副腎皮質からのコルチゾールの分泌を人為的に抑制するため、生薬のムイラブアマを体内コルチゾール濃度調製剤として使用しているものがある ( 例えば、特許文献 1 参照 ) 。

また、ストレス抑制剤として、絹蛋白質、ケラチン蛋白質、コラーゲン蛋白質から選ばれる 1 種以上の蛋白質分解物を使用したものがある ( 例えば、特許文献 2 参照 ) 。

20

【 0 0 0 9 】

しかし、前者のものにおいては、ムイラブアマは、アマゾン熱帯雨林を原産地とする薬草であるため、入手が困難でしかも高価であるという問題がある。

また、後者のものにおいては、蛋白質分解物を入手するには、絹蛋白質、ケラチン蛋白質、コラーゲン蛋白質を酸、アルカリ、酵母等により分解しなくてはならず、このため、製造工程が複雑で簡単に入手することができないという問題がある。

しかも、いずれも生体磨耗ホルモン ( 1 7 - O H C S ) の低下は期待できても、生体修復ホルモン ( 1 7 - K S - S ) の上昇や S / O H 比の上昇は期待できない。

【 0 0 1 0 】

一方、魚鱗は、血管や関節、素肌の老化防止などに役立つコラーゲンと、血液凝固、筋肉の収縮など体の基本的な働きを支えるハイドロキシアパタイト ( 燐酸カルシウム ) とを主成分とし、マグネシウム、マンガン、鉄等の微量元素を含有している物質としてよく知られている。

30

そして、魚鱗粉末を有効成分とする抗骨粗鬆症剤は、すでに、本発明者らにより開発されている ( 特許文献 3 参照 ) が、魚鱗を熱変成することなく超微粉末にした魚鱗粉末が、生体内コルチゾールの分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン ( D H E A - S ) の分泌を促進させる抗コルチゾール剤として有効であることは従来知られていない。

【 0 0 1 1 】

【特許文献 1】特開 2 0 0 3 - 4 0 7 8 9 号公報

【特許文献 2】特開 2 0 0 3 - 8 1 8 6 8 号公報

40

【特許文献 3】特開平 1 0 - 2 3 1 2 5 0 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

このため、安価で簡単に調製でき、安全性が高く、生体内コルチゾールの分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン ( D H E A - S ) の分泌を促進させ、ストレス対応力 ( S / O H 比 ) を向上させる抗コルチゾール剤の開発が望まれていた。

また、魚鱗は魚加工処理場から副産物として大量に発生するが、魚鱗は薄くて軽い小さな薄片で、しかもしなやかで強靱であるため、多大な衝突エネルギーが発生せず、このエネルギーを利用する粉碎方法は超微粉碎化にあたり機能しにくい。

50

## 【0013】

しかも、主成分のコラーゲンが熱エネルギーにより溶け出して、粘性の強いゼラチンとなり、粉碎部をコーティングしてしまうため、モーターの焼き付けやコラーゲンの熱変性を生じる。更に魚鱗は他物に付着しやすく、また互いに重なりやすく、一端付着したり重なったりすると、今度は分離するのが容易でないため、異物除去や洗浄殺菌が難しく、切断機や粉碎機などの加工処理機や選別機、洗浄機を用いて、加工することが困難である。このため、一部の魚鱗は他の雑魚肉と混合して粉碎し飼肥料に利用されているものの、大部分のものは用途がなく廃棄物として焼却や埋め立て処理されているのが現状で、魚鱗の有効利用の開発が望まれていた。

## 【0014】

本発明は、このような状況をふまえてなされたものであり、生体が過剰なストレスを受けた場合、生体内コルチゾールの分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン(DHEA-S)の分泌を促進させ、ストレス対応力(S/OH比)を向上し得る、安価で調製が容易で、しかも安全な抗コルチゾール剤及びこの抗コルチゾールを含有する機能性食品の提供を目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0015】

本発明者らは、副腎皮質から分泌される副腎皮質ホルモンの一つであるDHEA-Sについて鋭意研究したところ、DHEA-Sは、鬱病の改善、神経細胞機能の維持、抗糖尿病、抗肥満症、抗高脂血症、抗動脈硬化、抗潰瘍、免疫機能の亢進などをもたらすことが明らかになった。

そして、DHEA-Sの尿代謝物である17-KS-Sを上昇させ、コルチゾールの尿代謝物である17-OHCSを低下させ、S/OH比を上昇させるものとして、有効な物質を検討した結果、熱変性をおこすことなく超微粉末に粉碎した魚鱗粉末が有効であることを見出し、それにより、体内コルチゾールの分泌量の増加に伴う種々の疾患の予防や治療剤としても有効であり、また、この魚鱗粉末を使用すると、食感や色合いを損なうことなく安全性の高い抗コルチゾール作用を有する機能食品を得ることを見出し本発明を完成した。

## 【0016】

すなわち、請求項1に係る発明は、熱変性をおこさずに超微粉末に粉碎した魚鱗粉末を含有する抗コルチゾール剤であることを特徴とする。

また、請求項2に係る発明は、請求項1に記載の抗コルチゾール剤を含有する機能性食品であることを特徴とする。

## 【0017】

本発明に用いられる魚鱗は、魚種を問わずいかなる魚の鱗も使用でき、例えば、イワシ、サンマ、タイ、コイ等が掲げられる。イワシやサンマ加工品の製造に際して副産する魚鱗は、廃棄物を有効活用する観点から好ましいが、特にこれに限定されない。

本発明においては、魚鱗を、その品温を40以下に保ちながら風乾し、水分含有量を10%以下に調製して乾燥魚鱗を得、この乾燥魚鱗を、粉碎部が冷却されている2軸直交反転式粉碎機や高速気流旋回粉碎機等の超微粉碎機に投入して、品温40以下に保ちながら平均粒径4.2~50.0ミクロンに粉碎した超微粉末の魚鱗粉末を使用する。

粉碎加工時の品温が40を超えると、コラーゲンが熱変性をおこしゼラチン化するため、粉碎物は抗コルチゾール剤としての作用を奏さなくなり、また、魚鱗粉末が熱により茶褐色化して、魚鱗本来が持つ透明色や薄青色がなくなり商品価値が落ちるため、好ましくない。

## 【0018】

本発明の抗コルチゾール剤は、上記の魚鱗粉末を有効成分とするものであり、高血圧、動脈硬化、鬱病症、脳梗塞、心筋梗塞、免疫機能の低下、癌、糖尿病、ミネラル・脂質・蛋白代謝の異常、消化管の機能障害、消化性潰瘍、肥満症(中心性肥満症)、高脂血症などの予防や治療を行うため経口投与される。

10

20

30

40

50

投与に際しては、魚鱗粉末をそのままの形態で投与することもできるが、有効成分を経口投与に適した固体、液体あるいはペースト状の無毒性の担体と混合して、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形剤、溶液剤、乳剤等の液剤、凍結乾燥剤等の形態で投与することもできる。また、必要に応じて、安定剤、滑剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤等の周知の添加剤を適宜添加することもできる。

抗コルチゾール剤として投与する投与量は、症状に応じて適宜変更されるものであるが、有効成分である魚鱗粉末を1～2 g / d a yとするのが適当である。

#### 【0019】

また、本発明の機能性食品においては、上記の魚鱗粉末を飲食品へ添加できる。対象となる飲食品は、特に限定されず、種々の食品（例えばハム、ソーセージ、かまぼこ、ちくわ、パン、バター、粉乳、ガム、飴等）に添加したり、果汁、牛乳、清涼飲料などの飲み物に添加することもできる。飲食品への添加の方法は予め加えておいても、あるいは製造過程で添加しても良く、作業性を考慮して選択すればよい。また、調味料、安定化剤、乳化剤等の添加剤に添加することもできる。

10

かかる機能性食品への抗コルチゾール剤の添加量は、年齢、体重、症状、疾患の程度などにより適宜選択・決定され、例えば、1日当たり0.017 g～0.033 g / k g体重程度とされる。

#### 【0020】

魚鱗粉末が、生体内のコルチゾールの分泌を抑制するとともに、生体修復ホルモン（D H E A - S）の分泌を促進する作用機序のメカニズムは十分に明らかではなく、今後の説明が待たれる。魚鱗粉末は、平均粒径が4.2～50.0ミクロンの範囲内の超微粉末であるが、各粉末は、コラーゲンとハイドロキシアパタイトとの結合関係やそこに含有される成分において、天然の魚鱗と同じであり、しかもその粒径は人体に吸収可能な範囲内であることも影響していると思われる。

20

#### 【発明の効果】

#### 【0021】

請求項1に係る発明によれば、生体に過剰なストレスを受けた患者が、体内コルチゾールの分泌量の増加に伴う高血圧、鬱病症、免疫機能の低下、癌、ミネラル・脂質・蛋白代謝の異常、消化管の機能障害、消化性潰瘍、肥満症（中心性肥満症）、高脂血症、糖尿病、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞の発病などの予防や治療に有効である。

30

また、これまで廃棄物として焼却あるいは埋め立て処理されていた魚鱗を、有効に活用することができる。

#### 【0022】

請求項2に係る発明は、請求項1に係る発明の効果に加え、魚鱗粉末が熱変性していない超微粉末であるので、添加された飲食品の食感に違和感がなく、また、魚鱗粉末の色は、魚鱗本来が持つ透明色や薄青色を呈しているため、添加された飲食品の色合いを著しく変化させない。このため、商品価値が高く、人体への吸収性が優れ、且つ安全性の高い抗コルチゾール剤を含有する機能性食品を提供できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

40

（熱変性をおこさない魚鱗粉末の調製方法）

雑物を排除し洗浄、殺菌されたサンマの鱗を品温40以下に保ちながら風乾し、水分含有量が10%以下の乾燥魚鱗を調製する。その後、乾燥魚鱗15Kgを2軸直交反転粉碎機で、粉碎部を40以下に冷却しながら粉碎処理し、平均粒径4.2～50.0ミクロンの魚鱗微粉末14.1Kgを入手した。

この魚鱗微粉末125mgに乳糖、ビタミンC、ビタミンD及びショ糖脂肪酸エステルを加え250mgの小三角形の錠剤を調製した。

#### 【0024】

50

## ( 試験方法 )

低アルブミン血症のため浮腫があり、歩行困難な70歳女性(身長150cm、体重72kg)に、上記調製方法で調製した錠剤を、毎食後、1日3回、各5錠ずつを3ヶ月間(2003年11月~2004年1月)服用させ、上記女性の投与開始前における尿中の17-KS-S及び17-OHCS、S/OH比の各値と、3ヶ月経過後の各値とを比較した。

表1は投与開始前と3ヶ月経過後の各値の実測値を示し、図1は表1の各値の実測値を棒グラフで表わしたものである。

【0025】

【表1】

	17-KS-S	17-OHCS	S/OH
投与前	35	185	19
投与後	81	92	88

10

【0026】

なお、17-KS-Sおよび17-OHCSは、上記女性から午前尿(起床時から昼食前までの畜尿)を80ml採取して測定し、年齢・性別で標準化した。標準値は100である。尿は-10℃で凍結保存した。測定は西風修らの方法(Iwata, J. and Nishikaze, O.: A direct determination of sulfate conjugates of 17-oxosteroides in urine by use of benzyltributylammonium chloride without solvolysis and enzymatic hydrolysis, Jpn. J. Clin. Chem., 14: 204-207, 1985.)によった。

20

【0027】

表1及び図1から明らかなように、投与前の2003年11月では、ストレスによる生体磨耗状態を示す17-OHCSの数値は「185」、抗コルチゾール作用、すなわちストレスに対する修復力を示す17-KS-Sは「35」を示し、ストレス対応能(S/OH比)は「19」と極めて低値を示していた。これら各パラメーターの健常者の標準値は「100」であるから、女性には過剰なストレスが加わっていることが分かる。

30

【0028】

投与後の2004年1月では、17-OHCSの数値は「92」と低下し、17-KS-Sの数値は「81」と上昇し、S/OH比も「88」に上昇した。正常者の標準値が「100」であることから、投与後にはストレスが改善されていることが分かる。

また、S/OH比を見ると、投与前には「19」であったものが、投与後には「88」を示しており、標準値が「100」であることから、潜在的なストレスに対しては十分な対応力を持つに改善されていることが分かる。事実、浮腫が改善され歩行可能となった。

さらに、自覚症状においても、一般的血液・生化学・尿所見・心電図においても、副作用は全く認められなかった。

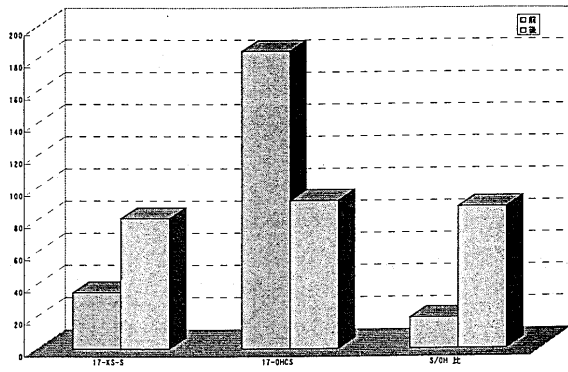
40

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】本発明の抗コルチゾール剤の試験結果を示す図。

【 図 1 】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/12	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 5/46	A 6 1 P 5/46	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100112302

弁理士 手島 直彦

(72)発明者 永田 勝太郎

静岡県浜松市新津町578-1-604

(72)発明者 信田 臣一

千葉県銚子市三軒町2-1 信田缶詰株式会社内

(72)発明者 伊東 芳則

千葉県銚子市三軒町2-1 信田缶詰株式会社内

Fターム(参考) 4B018 MD74 ME03 ME04

4C087 AA01 AA02 BB29 CA03 MA52 NA14 ZA01 ZA03 ZA12 ZA36  
 ZA40 ZA42 ZA45 ZA66 ZA68 ZA70 ZB09 ZB26 ZC02 ZC21  
 ZC33 ZC35