

(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2015-137249

(P2015-137249A)

(43) 公開日 平成27年7月30日(2015.7.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 5	
	A 6 1 K 41/00	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2014-9286 (P2014-9286)
 (22) 出願日 平成26年1月22日 (2014.1.22)

特許法第30条第2項適用申請有り 発行日 平成25年11月2日 刊行物名 日本アミノ酸学会第7回学術大会 (J S A A S 2 0 1 3) 講演要旨集 第52頁~第53頁 発行者 日本アミノ酸学会内 下村 吉治

(71) 出願人 593106918
 株式会社ファンケル
 神奈川県横浜市中区山下町89番地1
 (74) 代理人 100122954
 弁理士 長谷部 善太郎
 (74) 代理人 100162396
 弁理士 山田 泰之
 (72) 発明者 山崎 いづみ
 神奈川県横浜市戸塚区上品濃12番13号
 株式会社ファンケル総合研究所内
 (72) 発明者 安尾 しのぶ
 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号
 国立大学法人 九州大学内
 Fターム(参考) 4C084 AA11 NA05 NA14 ZA122 ZC712 ZC752

最終頁に続く

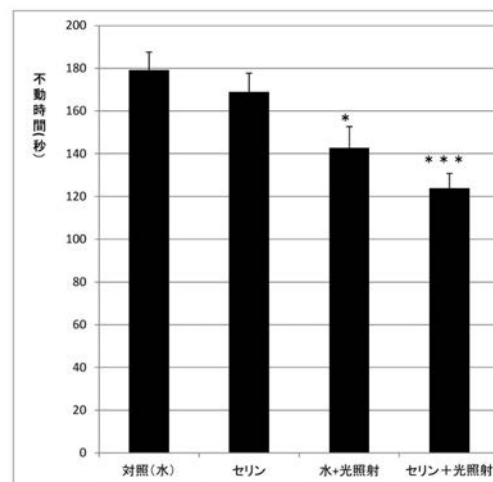
(54) 【発明の名称】 冬季うつ病の改善剤

(57) 【要約】

【課題】 冬季うつ病改善剤を提供する。

【解決手段】 L-セリンを有効成分とする冬季うつ病の改善剤。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L - セリンを有効成分とする冬季うつ病の改善剤。

【請求項 2】

L - セリンを有効成分とする光照射による冬季うつ病の改善増強剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、冬季うつ病の改善剤に関する。

【背景技術】

【0002】

冬季うつ病は、1984年に初めて発表された「季節性感情障害」の一種であり、「冬季うつ」とも呼ばれている。いわゆる通常のうつ病は、食欲が減退して体重が減り、眠れなくなる。

これに対して、冬季うつは、一年のうち秋から冬にだけ気分が落ち込む。やたらとご飯や甘いものなどの炭水化物が欲しくなり、眠くてたまらないという状態が続き、さらに通常のうつ病と同じく、気分の落ち込み、集中力や意欲の低下、疲れなどが見られる。特徴的な症状として、過食、睡眠過多、体重増加、炭水化物渴望が認められる。

患者は女性に多く、症状は十月ごろから始まり、三月には自然に快方に向かう。これが二年以上続くと、冬季うつ病の可能性が高いと診断される。冬季うつ病の患者の中には、夏は軽いそう状態を示す患者もあり、買い物をし過ぎたり、普段よりも社会的になったりする。

【0003】

冬季うつ病の原因は、日照時間や日の出から日没までの日長時間の短さに関係している。目が感じる光の刺激が減ると、神経伝達物質である脳内セロトニンと、松果体ホルモンであるメラトニンの分泌量が変化する。精神を安定させるセロトニンは減って脳の活動が低下し、うつ状態を引き起こす。一方、セロトニンの生成に必要な糖質を欲するようになり、炭水化物を中心に食欲が強くなる。睡眠を促進するメラトニンは増えて、睡眠時間が長くなる。

冬季うつ病は、緯度が高く、曇りや雨、雪の日が多い地域で起こりやすいといわれている。北欧ではよく知られた疾患として認知されており、日本では北海道や東北、北陸地方の日本海側に多く見られる。

冬季うつ病に対しては、種々の治療方法が提案されている。一般的な冬季うつ病の治療法は、明るい光を浴びる「高照度光療法」が有効とされている。専用の照明器具で二千五百～一万ルクスの光を出すものが用いられる。光が目の網膜に届かないと効果がないため、正面に器具を置いて照射し、なるべく午前中に三十分から一時間ほど浴びて治療する。

特許文献1には冬季うつ病治療のための照射器具が提案されている。特許文献2には冬季うつ病を適応症とするモノアミン再取り込み阻害剤が記載されている。

【0004】

一方、本発明者らは長年にわたってアミノ酸の一種であるセリンの研究を行ってきた。

セリンは1865年にCramerにより絹の表面蛋白質(セリシン)の加水分解によって得られた新しいアミノ酸で、甘味を有することで知られている。1902年、Fischer及びSkitaがセリシンの加水分解物から分離し、更に合成によりその構造を明らかにした。過去に蛋白質の加水分解物から抽出したり、他のアミノ酸より合成したりしていたが、近年では酵素法、発酵法などの工業的手法により生産されている。

【0005】

セリンは非必須アミノ酸であり、生体内でグリシンと相互変換し、また、細胞内でプリン、クレアチン、ポルフィンなど重要な生体成分の合成にも関与し、蛋白質やその他の様々な生体機能にとって重要な化合物の先駆体であることが知られている。特に近年、セリ

10

20

30

40

50

ンは神経栄養因子として注目されている。本発明者らはL-セリンが抗不安剤として有用であることを見出し特許出願している（特許文献3）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2008-245836号公報

【特許文献2】特表2013-530144号公報

【特許文献3】特開2011-231116号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

本発明は、冬季うつ病の改善剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は次の構成である

(1) L-セリンを有効成分とする冬季うつ病の改善剤。

(2) L-セリンを有効成分とする光照射による冬季うつ病の改善増強剤。

【発明の効果】

【0009】

本発明は、冬季うつ病の改善剤が提供される。また本発明の冬季うつ病改善剤は、光照射による冬季うつ病の改善効果を増強することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】冬季うつ病モデル動物に対するセリン投与による改善効果を示すグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、L-セリンを冬季うつ病の改善剤とするものである。

本発明に関わるL-セリンは蛋白質加水分解法、化学合成法、酵素法、発酵法の何れかの方法によって製造することができる。またL-セリンは組織の構成成分であることから、収率は低いものの動物、植物などから抽出・精製して製造することもできる。さらに、動物、植物など由来成分から、例えばホスホセリンやホスピチンなどから化学処理により生成・抽出・精製して製造することもできる。本発明に関わるL-セリンは特に製造方法を限定するものではない。また、L-セリンを50%程度含むものであれば、本発明の冬季うつ病の改善剤とすることができる。

30

【0012】

本発明の冬季うつ病改善剤を製造するには、上記の方法で製造したL-セリンを用いることができ、常法に従って公知の医薬用無毒性担体と組み合わせて製剤化すればよい。本発明に関する冬季うつ病改善剤は、種々の剤型での投与が可能であり、例えば、経口投与剤としては錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、ソフトカプセル剤等の固形剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤、凍結乾燥製剤等が挙げられ、非経口投与剤としては注射剤のほか、坐剤、噴霧剤、経皮吸収剤等が挙げられ、これらの製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。

40

医薬用担体としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アミノ酸、アルブミン、水、生理食塩水等が挙げられる。また、必要に応じて、安定化剤、滑剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤等の慣用の添加剤を適宜添加することができる。本発明に関わる冬季うつ病改善剤はL-セリンとしての投与量は、患者の年齢、体重、症状、疾患の程度、投与スケジュール、製剤形態などにより、適宜選択・決定されるが、例えば一日あたり0.1mg/kg~1000mg/kg体重程度とされ、一日数回に分けて投与してもよい。

50

【 0 0 1 3 】

また、本発明に関わるL-セリンは、食経験も豊富なことから安全性が高いと考えられ、冬季うつ病改善剤としてあるいは冬季うつ病改善作用を有する機能性食品として摂取することもできる。本発明に関わるL-セリンを含有することを特徴とする機能性食品は、特定保健用食品、栄養機能性食品、又は健康食品として位置づけることができる。機能性食品としては、例えば、L-セリンに適当な助剤を添加した後、慣用の手段を用いて、食用に適した形態、例えば、顆粒状、粒状、錠剤、カプセル剤、ペースト状等に形成したものをを用いることができる。この機能性食品は、そのまま食用に供してもよく、また種々の食品（例えばハム、ソーセージ、かまぼこ、ちくわ、パン、バター、粉乳、チョコレートなど）に添加して使用したり、水、酒類、果汁、牛乳、清涼飲料水等の飲物に添加して使用してもよい。かかる食品の形態における本発明のL-セリンの摂取量は、対象の年齢、体重、症状、摂取スケジュール、製剤形態などにより、適宜選択・決定されるが、例えば一日あたり0.1mg/kg～1000mg/kg体重程度とされる。

10

以下に実施例、試験例を示し、本発明をさらに説明する。

【 実施例 】

【 0 0 1 4 】

< L - セリン投与による冬季うつ病モデルの改善試験 >

1 . 試験動物モデル

実験動物：C57BL/6Jマウス（オス、6週齢、日本エスエルシー株式会社）、36頭

20

動物選択理由：C57BL/6Jマウスは日長条件でうつ様行動や脳内セロトニン含量が変化し、冬季うつ病モデルとして使用可能である。

【 0 0 1 5 】

2 . 試験方法：

マウスを購入後、群飼条件で3週間馴化させた。実験期間を通して、自由摂食・自由飲水とした。光条件は8時間明期16時間暗期（明期は5ルクス，冬季の日長・日照を再現した条件）とした。

マウスを以下の4群に分けた（各群n = 8 ~ 10）。

- (1) 蒸留水群
- (2) L - セリン群
- (3) 高照度光照射 + 蒸留水群
- (4) 高照度光照射 + L - セリン群

30

高照度光照射群には1000ルクスの光を明期開始1時間後から1時間ずつ、毎日照射した。

光照射開始時刻の15分前に、蒸留水あるいはL-セリン（5mmol/kg/10ml）を皮下投与した。

光照射開始から、20日目に強制水泳試験を実施した。25 ± 1 の水をいれたプラスチック容器（高さ27cm、直径17cm、水の高さ14.5cm）において、マウスを7分間泳がせてビデオ撮影し、最初の2分間を除く5分間における不動時間（泳ぐのをやめて浮かんだ状態を示した時間）を測定した。

40

【 0 0 1 6 】

3 . 試験結果

強制水泳試験の結果を表1及び図1に示す。結果はすべて平均値 ± 標準誤差で示した。対照群との比較はDunnett's testを用い、いずれも両側検定で有意水準は5%（*）、1%（**）、0.1%（***）とした。

【 0 0 1 7 】

【表 1】

	対照(水)	セリン	水+光照射	セリン+光照射
不動時間 (秒)	179.13±8.42	168.9±8.85	142.75±9.86	123.8±6.97

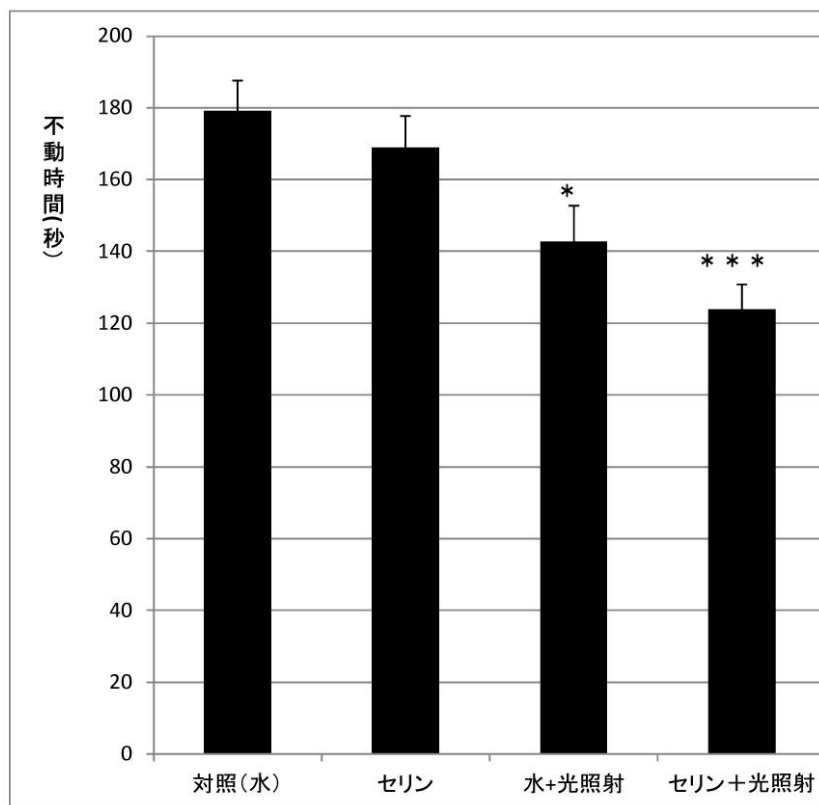
【0018】

10

光条件を8時間明期16時間暗期(明期は5ルクス, 冬季の日長・日照を再現した条件)とすることで、マウスは強制水泳試験において、顕著なうつ病様の行動(長い不動時間)を示し、冬季うつ病の症状となることが分かった。この冬季うつ病の症状を、1000ルクスの光を照射することで改善できた。セリン投与のみではわずかに冬季うつ病の症状を改善できたただけだったが、光照射にセリン投与を併用することで顕著にうつ病の症状を改善した。

以上の試験結果からL-セリンは、冬季うつ病症状を改善し、さらに光照射による冬季うつ病症状の改善を増強することが明らかとなった。

【図 1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA53 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA12 ZC71
ZC75