

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 特 許 公 報 ( B 2 )

(11) 特許番号

特許第3283274号  
(P3283274)

(45) 発行日 平成14年 5 月20日 (2002. 5. 20)

(24) 登録日 平成14年 3 月 1 日 (2002. 3. 1)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K	31/34	A 6 1 K	31/34
A 2 3 L	1/03	A 2 3 L	1/03
	1/30		1/30
			B
			Z
	3/37	3/37	Z

請求項の数15(全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-143715	(73) 特許権者	000001904 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 1 番40号
(22) 出願日	平成 3 年 6 月15日 (1991. 6. 15)	(72) 発明者	中林 文子 京都府京都市右京区西院下花田町25
(65) 公開番号	特開平4-368326	(72) 発明者	北川 義徳 大阪府茨木市双葉町16-16 10号
(43) 公開日	平成 4 年12月21日 (1992. 12. 21)	(72) 発明者	秋元 健吾 大阪府三島郡島本町広瀬 1 -12-22
審査請求日	平成10年 5 月12日 (1998. 5. 12)	(72) 発明者	菅野 道廣 福岡県福岡市東区名島 5 -38-23
		(74) 代理人	100065798 弁理士 青木 朗 (外4名)
		審査官	森井 隆信

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規組成物

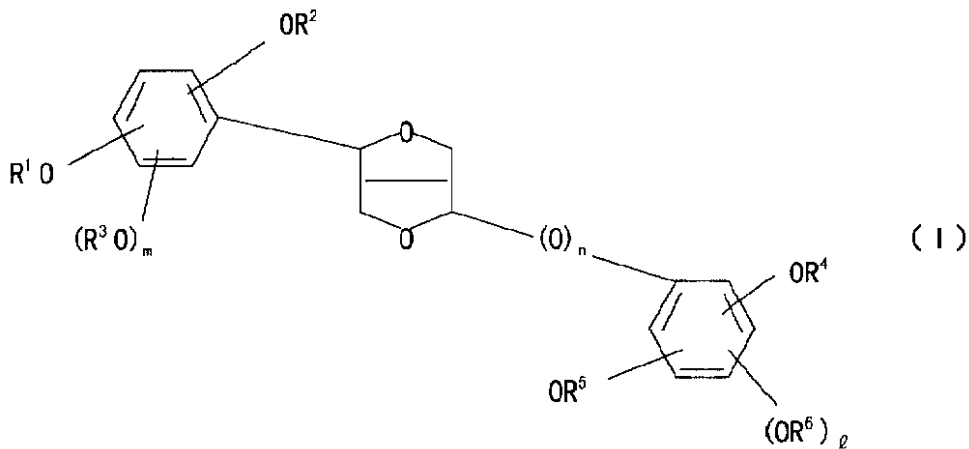
1

2

(57) 【特許請求の範囲】

【化 1】

【請求項 1】 次の一般式 ( I ) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体とトコフェロール類とを含有することを特徴とするコレステロール低下医薬組成物。

【請求項2】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒ\*

\* ドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

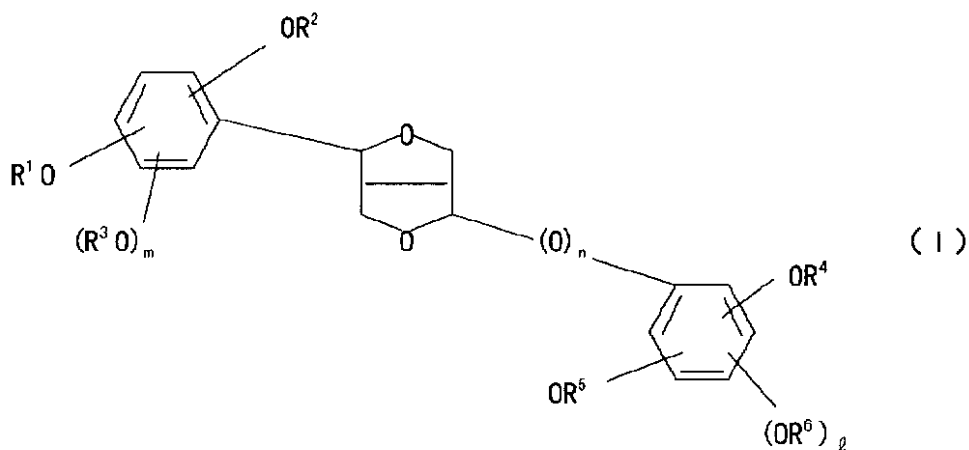
20 【請求項3】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、セサミン及び/又はエピセサミンである、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 前記トコフェロール類が - トコフェロールであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と前記トコフェロール類との割合が、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1重量部に対し、トコフェロール類が0.1～2.0重量部であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】 次の一般式(I)：

【化2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基で

5

あり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と、トコフェロール類とを、前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1重量部に対して前記トコフェロール類が0.1~20重量部となる量で含有することを特徴とする食品添加組成物。

【請求項7】 前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキ\*

6

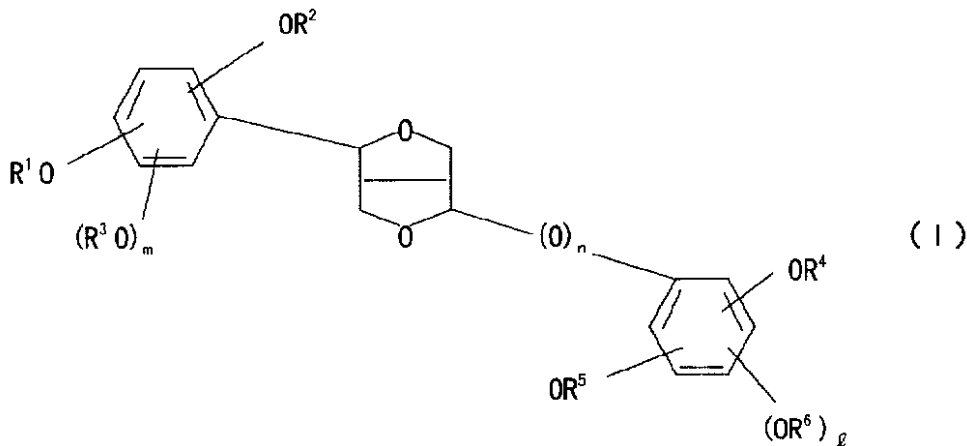
\*シ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項6記載の食品添加組成物。

【請求項8】 前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、セサミン及び/又はエピセサミンである、請求項6又は7に記載の食品添加組成物。

10 【請求項9】 前記トコフェロール類がトコフェロールである、請求項6~8のいずれか1項に記載の食品添加組成物。

【請求項10】 次の一般式(I)：

【化3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と、トコフェロールとを、前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1重量部に対して前記トコフェロールが0.1~20重量部となる量で含有することを特徴とする飲食物。

【請求項11】 前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-

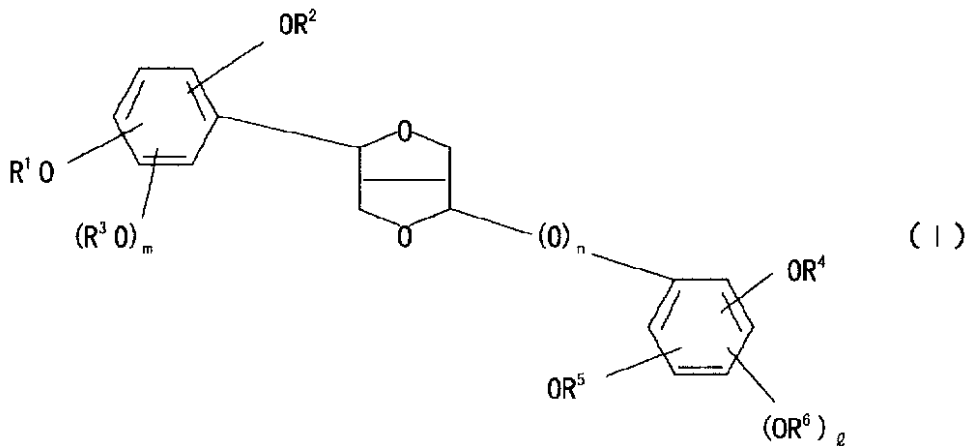
30 ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項10記載の飲食物。

【請求項12】 前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、セサミン及び/又はエピセサミンである、請求項10又は11に記載の飲食物。

【請求項13】 次の一般式(I)：

【化4】

40



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品に、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1重量部に対し、トコフェロールを0.1～2.0重量部の比率で添加することを特徴とするジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用が増強された飲食物。

【請求項14】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項13に記載の飲食物。

【請求項15】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、セサミン及び/又はエピセサミンである、請求項13又は14に記載の飲食物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と抗酸化剤とを含む食品又は医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】一方、USP4427694には、セサミンがアルコール中毒やアルコールや煙草の禁断症状の緩和に有効

であること、また特開平2-138120号公報には、セサミノールやエピセサミノールが気管支喘息等のアレルギー症の治療・予防に有効であることが開示されている。

【0003】しかしながらジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用を増強し、かつ安全性の高い化合物は全く知られていない。そこでジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用が増強された新規な組成物の開発が強く望まれている。

【0004】

【関連技術】なお、本発明者によって、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の用途が種々開発され、現在までに<sup>5</sup>-不飽和化酵素阻害(特開平3-27319号)、肝機能改善(特願平2-234568号)やコレステロール降下(特願平2-263739号)、発癌抑制(特願平2-281839号)、悪酔防止(特願平3-104016号)の効果が確認されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、安全性が高く、かつ、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用を増強するような化合物を、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と共に含有する新規な医薬、食品添加物、及び飲食物を提供しようとするものである。

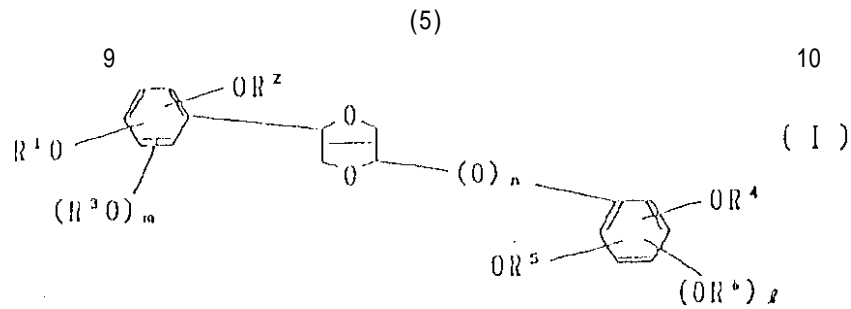
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の目的を達成するために、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用を増強する化合物を種々研究した結果、トコフェロール類等の抗酸化剤がジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の種々の作用、特にコレステロール降下作用を増強する効果を示し、その安全性が高いことを見出し本発明を完成した。

【0007】従って本発明は、次の一般式(I)：

【0008】

【化4】



【0009】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そしてn、m、及びlは0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と抗酸化剤とを含有することを特徴とする医薬組成物、食品添加組成物及び飲食物を提供しようとするものである。

【0010】

【具体的な説明】本発明組成物の有効成分となるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体としては、セサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン等を挙げることができ、これらを単独で、または混合して使用することができる。

【0011】本発明組成物の有効成分である化合物及び該化合物を主成分とする抽出物を得る方法として次の手順で行うことができる。まず、本発明組成物の有効成分である化合物を主成分とする抽出物を胡麻油から得るには、胡麻油とは実質的に非混和性であり且つ本発明組成物の有効成分である化合物を抽出・溶解することができる種々の有機溶剤を用いて抽出・濃縮することで得られる。このような有機溶剤として、例えばアセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メタノール、エタノール等を挙げることができる。

【0012】本発明組成物の有効成分である化合物を主成分とする抽出物を得るには、例えば胡麻油と上記の溶剤のいずれかをと均一に混合した後、低温において静置し、遠心分離等の常法に従って相分離を行い、溶剤画分から溶剤を蒸発除去することにより得られる。さらに具体的には、胡麻油を2~10倍、好ましくは6~8倍容量のアセトンに溶かし、-80で一晩放置する。その結果油成分が沈澱となり、濾過により得た濾液から有機溶剤を留去して、本発明組成物の有効成分である化合物を主成分とする抽出物が得られる。

【0013】あるいは、胡麻油を熱メタノール又は熱エタノールで混合した後、室温において静置し、溶剤画分から溶剤を蒸発除去することにより得られる。さらに具体的には、胡麻油を2~10倍、好ましくは5~7倍容量の熱メタノール(50以上)又は熱エタノール(50以上)で混合し激げしく抽出する。室温に静置あるいは遠心分離等の常法に従って相分離を行い、溶剤画分から溶剤を留去して、本発明化合物を主成分とする抽出物が得られる。

【0014】又超臨界ガス抽出も利用できる。この抽出物より、各々の本発明組成物の有効成分である化合物を得るためには、抽出物をカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、液々交流分配クロマトグラフィー等の常法に従って処理することにより目的とする化合物を単離すればよい。さらに具体的には、逆相カラム( $5C_{10}$ )、溶離液にメタノール/水(60:40)を使って、上記抽出物を高速液体クロマトグラフィーで分取し、溶媒を留去した後、得られた結晶をエタノールで再結晶化することでセサミン、エピセサミン、セサミノール、エピセサミノール等の各本発明組成物の有効成分である化合物が得られる。

【0015】用いる胡麻油は精製品でもよく、また胡麻油の製造過程で脱色工程前のいずれの粗製品でもよくさらに、胡麻種子あるいは胡麻粕(脱脂胡麻種子、残油分8~10%)であってもよい。この場合、胡麻種子あるいは胡麻粕を必要により破碎した後、任意の溶剤、例えば胡麻油からの抽出について前記した溶剤を用いて常法により抽出することができる。抽出残渣を分離した後、抽出液から蒸発等により溶剤を除去することにより抽出物が得られる。

【0016】このように調製された胡麻種子抽出物、胡麻粕抽出物あるいは粗製品の胡麻油抽出物からはセサミン、エピセサミン、セサミノール、エピセサミノール以外に、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンの各本発明組成物の有効成分である化合物が同様の手法で得られる。

【0017】なお、細辛から得られるセサミンも胡麻種子、胡麻粕及び胡麻油より得られるセサミンと同等の効果を有し、これら光学活性体も本願発明組成物に含まれる。さらに、胡麻油製造過程の副産物からも本発明組成物の有効成分である化合物を得ることができる。なお、本発明組成物の有効成分である化合物の精製法及び抽出物を得る方法は、これに限られるものではない。さらに、上記本発明組成物の有効成分化合物及び本発明組成物の有効成分である化合物を主成分とする抽出物は胡麻油、胡麻粕、及び胡麻種子から得たものに限定したわけではなく、上記本発明組成物の化合物を含む天然物をすべて使用できるのは明らかであり、例えば五加皮、桐木、白果樹皮、ヒハツ、細辛等をあげることができる。

【0018】また、合成により本発明組成物の有効成分である化合物を得る方法としては、以下のものが挙げられる。例えば、セサミン、エピセサミンについては、Berzaらの方法〔J. Am. Chem. Soc., 78, 1242(1956)〕で合成することができる他、ピノレスノール（一般式 I において  $R_1 = R_4 = H$ ,  $R_2 = R_5 = CH_3$ ,  $n = m = 1 = 0$ ）は、Freundenbergらの方法〔Chem. Ber., 86, 1157(1953)〕によってシリンガレシノール（一般式 I において  $R_1 = R_4 = H$ ,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = CH_3$ ,  $n = 0$ ,  $m = 1 = 1$ ）はFreundenbergらの方法〔Chem. Ber., 88, 16(1955)〕によって合成することができる。

【0019】さらに、本発明組成物の有効成分である化合物は、配糖体の形で使用することもできる上、これらを単独で、または適宜組み合わせる組成物の成分とすることもできる。本発明組成物はその有効成分であるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体と、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体のコレステロール降下作用に有意な増強効果を示す抗酸化剤との組み合わせに基づく。なお、本発明における増強効果の中には、相乗効果も含まれる。

【0020】本発明において抗酸化剤としては、例えば、トコフェロール類、フラボン誘導体、フィロズルシン類、コウジ酸、没食子酸誘導体、カテキン類、フキ酸、ゴシポール、ピラジン誘導体、セサモール、グアヤコール、グアヤク脂、P-クマリン酸、ノールジヒドログアヤレチック酸、ステロール類、テルペン類、核酸塩基類、カロチノイド類のような天然抗酸化剤およびブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキソトルエン (BHT)、モノタアシャリブチルヒドロキノン (TBHQ)、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-タアシャル-ブチルフェノール (HMBP) に代表されるような合成抗酸化剤を挙げることができる。

【0021】トコフェロール類では例えば、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、 $\epsilon$ -トコフェロール、 $\zeta$ -トコフェロール、 $\eta$ -トコフェロールおよびトコフェロールエステル（酢酸トコフェロール等）等を挙げることができ

る。さらに、カロチノイド類では例えば、 $\alpha$ -カロチン、カンタキサンチン、アスタキサンチン等を挙げることができる。

【0022】本発明組成物において、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンと抗酸化剤の割合については特に制限はないが、特にコレステロール降下作用を増強する場合には、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン/抗酸化剤比が0.001以上、1000以下が望ましい。さらに0.01~10の範囲が好ましく特に0.1~10の範囲が好ましい。

【0023】本発明の組成物は、医薬又は食品の形態で提供できる。医薬は、経口投与することができ、又は非経口投与、例えば筋内注射、皮下注射、静脈内注射等により投与することもできる。投与量は、投与の目的、投与対象者の状態等により異なるが、コレステロールの降下を目的とする場合、経口投与の場合一般に1~100mg/日、非経口投与の場合は0.1~20mg/日である。例えば、注射剤を調製する場合、医薬品用の可溶性剤を、例えば、非イオン界面活性剤等を利用することができる。

【0024】さらに具体的には、本発明化合物を80倍容量のPOE(60)硬化ヒマシ油あるいは、POEソルビタンモノオレート等の非イオン界面活性剤に加熱溶解させ、生理食塩水で希釈することで調製することができ、適宜等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤を加えてもよい。さらに、必要に応じて乳液状製剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、錠剤等を調製することができる。

【0025】本発明はまた、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体及び抗酸化剤を含んで成る食品添加物に関する。食品には、これらの成分を含有しないか又は非常に少量しか含有しないものが多く、このような食品には本発明の食品添加物を添加することが有用である。本発明はさらに、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体及び/又は抗酸化剤を添加した飲食物に関する。飲食物の多くはこれらの成分を含有していないか又はその含有量が非常に少ないから、これらの食品においては、前記成分の両方を添加することにより本発明の飲食物を製造することができる。しかし飲食物の中にはジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体、例えばセサミン等をすでに十分量含有しているものもあり、これらの飲食物には抗酸化剤のみを添加すれば本発明の飲食物が得られる。本発明組成物の有効成分であるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体は、従来の食品中より見出した化合物又はその類縁化合物であるので安全性の面からも優れているのは明らかであり、又増強作用を示す抗酸化剤についても食品添加物の抗酸化剤を使用すれば、本発明組成物を食品に加えることに何ら問題はなく、無害な天然物で、嗜好に影響を与えず、しかもジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用を有する飲食物を開発することができる。

【0026】本発明の、又は本発明の食品添加組成物を

10

20

30

40

50

添加する食品の種類は特に限定されない。しかし、特にコレステロール降下作用を考慮すると、油脂を含む食品への添加が考えられる。例えば、肉、魚、ナッツ等の油脂を含む天然食品、中華料理、ラーメン、スープ等の調理時に油脂を加える食品、天プラ、フライ、油揚げ、チャーハン、ドーナツ、カリン糖等の熱媒体として油脂を用いた食品、バター、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング、チョコレート、即席ラーメン、キャラメル、ビスケット、アイスクリーム等の油脂食品又は加工時油脂を加えた加工食品、おかき、ハードビスケット、あんパン等の加工仕上時油脂を噴霧又は塗布した食品等を挙げることができる。本発明組成物の油脂への添加は容易で、上記の食品等に添加する上でも都合が良い。

【0027】しかし、本発明組成物の添加は油脂食品に限っているわけではなく、あらゆる食品に添加しジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用が増強された食品とすることができる。本発明組成物を含有する食品において、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンおよび抗酸化剤の使用量については特に制限はないが、含有する食品に対して、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1種類又は複数種類を合計0.0001重量%以上、特に0.001重量%以上が好ましく、及び抗酸化剤1種類又は複数種類を合計0.00001重量%以上、特に0.0001重量%以上が好ましい。さらに、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含有する抽出物を使用する場合には、0.0004重量%以上、特に0.004重量%以上が好ましい。

【0028】本発明組成物の有効成分であるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体は、従来の食品中より見出した化合物又はその類縁体であるので、本来ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品にはジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の種々の作用があるはずだが実際には含量及び摂取量が少なく、効能を十分得ることができなかった。

【0029】そこで、本発明組成物に対する増強効果を示す抗酸化剤をジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品に、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体1重量部に対して0.001~1000重量部、好ましくは0.01~10重量部、さらに好ましくは0.1~10重量部の比率で添加することにより、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用、特にコレステロール降下作用を強化した飲食物とすることができる。

【0030】また、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品に増強効果を示す抗酸化剤が含まれていれば、すでに含まれている抗酸化剤と合わせて1000重量部、好ましくは100重量部、さらに好ましくは10重量部の比率を上限として、抗酸化剤を添加することにより、いままで以上にジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用、特にコレステロール降下作用を

強化した飲食物とすることができる。トコフェロール類を用いた場合には、例えばジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品に増強効果を示す抗酸化剤が全く含まれていないのであれば0.01~100重量部、好ましくは0.1~10重量部の比率で添加することにより、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用、特にコレステロール降下作用を強化した飲食物とすることができる。また、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含む食品に増強効果を示す抗酸化剤が含まれていれば、すでに含まれている抗酸化剤と合わせて100重量部、好ましくは10重量部の比率を上限として添加することにより、いままで以上にジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用、特にコレステロール降下作用を強化した飲食物とすることができる。

【0031】このようなジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含有する飲食物として、例えば、胡麻、洗い胡麻、皮むき胡麻、いり胡麻、皮むきいり胡麻、胡麻ペースト、すり胡麻、練り胡麻、胡麻豆腐、胡麻サラダ油、焙煎ゴマ油、ゴマ粉を挙げることができる。しかし、本発明に由来する抗酸化剤の添加は胡麻食品に限っているわけではなく、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンを含有するあらゆる飲食物に抗酸化剤を添加しジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の作用が増強された飲食物とすることができる。

【0032】次に、実施例により、この発明をさらに具体的に説明する。

【0033】

#### 【実施例】実施例1

5週令の雄SD系ラットを1週間、普通食(固形CE-2、日本クレア)で予備飼育した後、1群6匹とし、6群に分けた。そして、20%カゼイン、10%粉末牛脂、56.75%グラニュー糖、4%セルロース、1%コレステロール、0.25%コール酸、1%ビタミン混合物(AIN-TM)及び7%ミネラル混合物(TIN-TM)からなるコレステロール食またはコレステロール食に酢酸トコロール又はノ及びセサミンを混合した実験食で13日間飼育した。そのときの実験群は、次のように設定した。

【0034】

1. コレステロール食
2. コレステロール食+1.0%酢酸トコフェロール
3. コレステロール食+0.05%セサミン
4. コレステロール食+0.05%セサミン+1.0%酢酸トコフェロール
5. コレステロール食+0.2%セサミン
6. コレステロール食+0.2%セサミン+1.0%酢酸トコフェロール

上記の酢酸トコフェロールには酢酸DL-<sup>5</sup>-トコフェロール(ナカライテクス)を、セサミンには<sup>5</sup>-不飽和

化酵素阻害剤（特開平3 - 27319）記載の方法に従って精製した、セサミン及びエピセサミン混合物（セサミン：55.2%、エピセサミン：44.4%：純度99.6%）を使用した。

【0035】13日間飼育した後、17時間絶食させ採血を行った。そして、血清中の総コレステロール、HD \*

\* L - コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOTおよびGPTを生化学自動分析装置（日立7050）で測定した。LDL - コレステロール値は計算より求めた。この結果を表1に示す。

【0036】

【表1】

	コレステロール食	コレステロール食 + 1.0%V.F.	コレステロール食 + 0.05%SES.	コレステロール食 + 0.05%SES. + V.E.	コレステロール食 + 0.2%SES.	コレステロール食 + 0.2%SES. + V.E.
TC (mg/dl) (%)	490 ± 229 / 100	460 ± 172 / 94	437 ± 187 / 89	244 ± 57 / 50 *	371 ± 68 / 76	★★★ 149 ± 21 / 30 *
LDL-C (mg/dl) (%)	456 ± 221 / 100	421 ± 174 / 92	405 ± 181 / 89	★ 213 ± 55 / 47 *	346 ± 71 / 76	★★★ 109 ± 19 / 24 *
HDL-C (mg/dl) (%)	17.8 ± 8.4 / 100	9.9 ± 0.9 / 56	10.5 ± 3.0 / 59	13.1 ± 2.4 / 74	10.3 ± 3.0 / 58	★★★ 24.2 ± 5.7 / 136
LDL-C/HDL-C	26	43	39	16	34	4.5
PL (mg/dl)	176 ± 52	186 ± 39	168 ± 43	126 ± 23	150 ± 18	★★★ 122 ± 25 *
TG (mg/dl)	79 ± 32	135 ± 49 *	91 ± 28	90 ± 44	71 ± 23	71 ± 24
GOT (IU/l)	129 ± 11	172 ± 66	157 ± 34	124 ± 8	120 ± 16	119 ± 18
GPT (IU/l)	27 ± 3	65 ± 48	37 ± 10	27 ± 3	24 ± 2	★ 34 ± 8

【0037】

TC : 総コレステロール  
LDL - C : LDL - コレステロール



17		18
HDL - C	: HDL - コレステロール	
LDL - C / HDL - C	: 動脈硬化指数	
TG	: トリグリセライド	
PL	: リン脂質	
LDL - C 計算式	: $TC - (TG / 5 + HDL - C)$	
<u>SES</u>	: セサミン	
V . E .	: 酢酸トコフェロール	
*	$p < 0 . 05$	コレステロール食に対する有意差
**	$p < 0 . 01$	
***	$p < 0 . 001$	
	$p < 0 . 05$	コレステロール食 + 0 . 2 % <u>SES</u> に対する有意差
	$p < 0 . 01$	
	$p < 0 . 001$	

コレステロール食による血清総コレステロール値の上昇がセサミンを与えることにより、濃度依存的に抑制されるが、トコフェロールを同時に与えることで総コレステロール値の上昇抑制作用が著しく増強された。しかし、トコフェロールのみを与えた群では総コレステロール値に有意な変化はなく、トコフェロールがセサミンによるコレステロール降下作用に増強効果を示すことが明らかとなった。

#### 【0038】実施例2

5週令の雄、SD系ラットを1週間、普通食（固形CE-2、日本クレア）で予備飼育した後、1群6匹とし、4群に分けた。そして、実施例1と同様のコレステロール食または、コレステロール食に酢酸トコフェロール又は/及びセサミンを混合した実験食で2週間で飼育した。そして、実験群を次のように設定した。

#### 【0039】

1. コレステロール食
2. コレステロール食 + 0.2%セサミン
3. コレステロール食 + 0.2%セサミン + 0.2%酢酸トコフェロール
4. コレステロール食 + 0.2%セサミン + 1.0%酢酸トコフェロール

20 上記の酢酸トコフェロール、セサミンは実施例1と同様のサンプルを用いた。13日間飼育した後、17時間絶食させ採血を行った。そして、血清中の総コレステロール、HDL - コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOT, GPTを生化学自動分析装置で測定した。LDL - コレステロール値は計算より求めた。この結果を表2に示す。

#### 【0040】

#### 【表2】

19

20

	コレステロール食	コレステロール食 + 0.2%SES.	コレステロール食 +0.2%SES. +0.2%V.E.	コレステロール食 +0.2%SES. +1.0%V.E.
	N = 9	N = 6	N = 6	N = 6
TC (mg/dl) (%)	492±66 100	374±157 76	243±11 49	184±32 37
LDL-C(mg/dl) (%)	471±65 100	349±156 74	217±12 46	154±29 33
HDL-C(mg/dl) (%)	7.3±1.7 100	10.0±2.6 137	12.8±4.3 175	17.7±2.8 242
LDL-C/HDL-C	64.5	34.9	17.0	8.7
PL (mg/dl)	185±32	161±41	137±18	121±12
TG (mg/dl)	67.0±25.2	71.6±27.4	64.4±21.5	63.4±34.0
GOT(IU/l)	152±28	147±29	155±17	142±18
GPT(IU/l)	39±8	34±6	41±9	34±5

## 【0041】

TC : 総コレステロール  
 LDL-C : LDL - コレステロール  
 HDL-C : HDL - コレステロール  
 LDL-C / HDL-C : 動脈硬化指数  
 TG : トリグリセライド  
 PL : リン脂質  
 LDL-C 計算式 : TC-(TG / 5 + HDL-C)  
 SES. : セサミン  
 V.E. : 酢酸トコフェロール

\* p &lt; 0.05 コレステロール食に対する有意差

\*\* p &lt; 0.01

\*\*\* p &lt; 0.001

トコフェロールによる増強効果に濃度依存性が認められ、本発明組成物の有用性が明らかとなった。

## 【0042】実施例3

特開平1-243992の記載に従って、精製胡麻油より調製したセサミノール(化合物A)、精製胡麻油より調製したセサモリン(化合物B)、又胡麻種子のアセトン抽出物より調製した2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン(化合物C)、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン(化合物D)又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒ

ドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ

〔3.3.0〕オクタン(化合物E)を以下の実験で用いた。

【0043】5週令の雄、SD系ラットを1週間、普通食(固形(E-2、日本クレア)で予備飼育した後、1群6匹とし、7群に分けた。そして、実施例1と同様のコレステロール食またはコレステロール食に酢酸トコフェロール又は/及び化合物A、B、C、D又はEを混合した実験食で2週間飼育した。そして、実験群を次のように設定した。

## 【0044】

1. コレステロール食
2. コレステロール食+0.2%セサミン
3. コレステロール食+0.2%化合物A+1.0%酢酸トコフェロール
4. コレステロール食+0.2%化合物B+1.0%酢酸トコフェロール
5. コレステロール食+0.2%化合物C+1.0%酢酸トコフェロール
6. コレステロール食+0.2%化合物D+1.0%酢酸トコフェロール
7. コレステロール食+0.2%化合物E+1.0%酢酸トコフェロール

上記の酢酸トコフェロールは実施例1と同様のサンプルを用いた。2週間飼育した後、17時間絶食させ採血を行った。生化学自動分析装置で総コレステロールの測定

を行った結果、各化合物を摂取した場合には、セサミンによるコレステロール降下作用を有意差をもって増強することが認められた。第1群のコレステロール食により血清中の総コレステロール値は  $491 \pm 153$  (mg/dl) に上昇したが、第2群のセサミン投与により  $361 \pm 128$  (mg/dl) に上昇抑制した。そして、第3, 4, 5, 6及び7群、それぞれ化合物A, B, C, D及びEにさらに酢酸トコフェロールを投与した場合には、各群それぞれ総コレステロール値は  $198 \pm 33$ ,  $204 \pm 42$ ,  $186 \pm 37$ ,  $211 \pm 61$  及び  $218 \pm 57$  (mg/dl) となり、化合物A, B, C, D及びEに酢酸コレステロールを併用することで総コレステロール値の上昇抑制作用が著しく増強された。

#### 【0045】実施例4

バター製造工程の攪動操作(チャーニング)でバターミルクが除かれた、バター脂肪 100g に実施例1で使用したセサミンとエピセサミンの混合物を1.2g、さらに酢酸トコフェロールを1.2g加えて練圧操作(ワーキング)を行い均等な組織として本発明組成物含有コレステ\*

\* ロール降下バターを得た。

#### 製剤例1

セサミン0.25g、酢酸トコフェロール0.25gを無水ケイ酸20.5gと混合し、これにトウモロコシデンブレン79gを加え、更に混合した。この化合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース・エタノール溶液 100mlを加え、常法通りねつ和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

#### 製剤例2

10 セサミン3.5g、酢酸トコフェロール0.5gを無水ケイ酸20gと混合し、これに微結晶セルロース10g、ステアリン酸マグネシウム3.0g、乳糖60gを加え混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して径7mm、重量100mgの錠剤を製造した。

#### 製剤例3

セサミン1.25g、酢酸トコフェロール1.25gを非イオン界面活性剤であるT0-10M(日光ケミカルズ)200gに122で加熱溶解し、これに60に加温した滅菌生理食塩水4.7975lを加えてよく攪拌し、これを無菌的にバイアルに分配し、密封して注射剤を製造した。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/355  
A 6 1 P 3/06  
43/00

識別記号

1 2 1

F I

A 6 1 K 31/355  
A 6 1 P 3/06  
43/00

1 2 1

(56) 参考文献

特開 昭60 - 43365 ( J P , A )  
特開 昭62 - 44145 ( J P , A )  
特開 昭60 - 41611 ( J P , A )  
特開 昭60 - 197621 ( J P , A )  
特開 昭62 - 56431 ( J P , A )  
特開 平 3 - 53866 ( J P , A )  
特開 平 3 - 27319 ( J P , A )  
特開 平 4 - 290822 ( J P , A )  
特開 昭63 - 152965 ( J P , A )  
特開 平 1 - 202278 ( J P , A )  
特表 昭58 - 501996 ( J P , A )

(58) 調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)

A61K 31/34  
A23L 1/03  
A23L 1/30  
A23L 3/37  
A61K 31/355  
A61P 3/06  
A61P 43/00  
C A ( S T N )  
E M B A S E ( S T N )  
M E D L I N E ( S T N )