

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3512196号
(P3512196)

(45) 発行日 平成16年3月29日(2004.3.29)

(24) 登録日 平成16年1月16日(2004.1.16)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 2 3 L 1/30
1/03

A 2 3 L 1/30
1/03

Z

請求項の数27(全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平9-505001

(86) (22) 出願日 平成8年7月4日(1996.7.4)

(86) 国際出願番号 P C T / J P 9 6 / 0 1 8 5 8

(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 0 0 1 9 6 8

(87) 国際公開日 平成9年1月23日(1997.1.23)

審査請求日 平成15年6月24日(2003.6.24)

(31) 優先権主張番号 特願平7-168742

(32) 優先日 平成7年7月4日(1995.7.4)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 999999999

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

(72) 発明者 五十嵐 脩

東京都墨田区東向島4丁目39番2号

(74) 代理人 999999999

弁理士 石田 敬 (外3名)

審査官 鈴木 恵理子

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

A23L 1/29 - 1/308

A23L 1/03

A61K 31/34

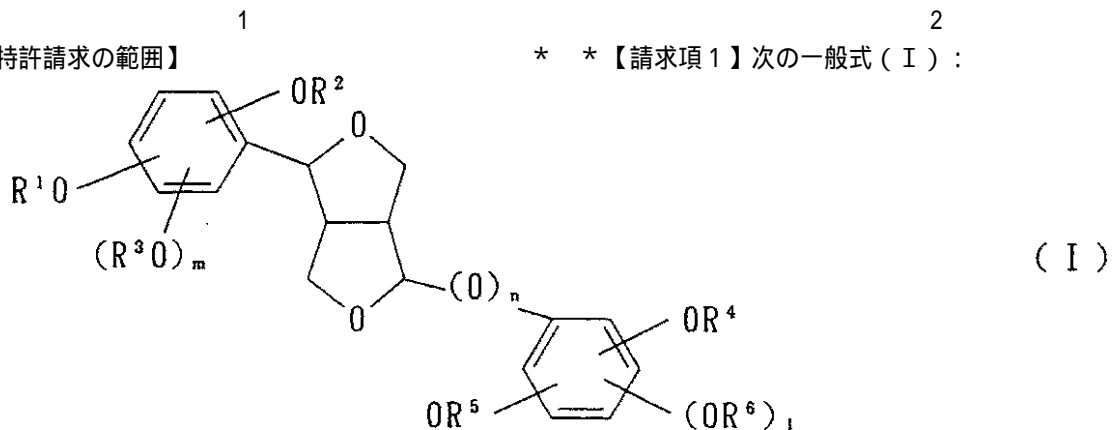
C A (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)

(54) 【発明の名称】 オメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を配合してなる食品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

* * 【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1は0又は1

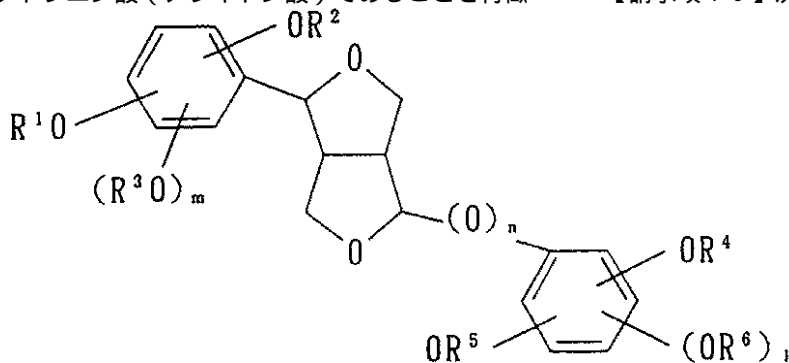
を表す)で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とするオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を配合してなる食品組成物。
【請求項2】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン

3

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、及び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〕オクタンから選ばれた少なくとも1つであることを特徴とする請求項1記載の食品組成物。

【請求項3】前記オメガ3系不飽和脂肪酸が、9,12,15 - オクタデカトリエン酸(- リノレン酸)、6,9,12,15 - オクタデカテトラエン酸、8,11,14,17 - エイコサテトラエン酸、5,8,11,14,17 - エイコサペンタエン酸、7,10,13,16,19 - ドコサペンタエン酸及び4,7,10,13,16,19 - ドコサヘキサエン酸であることを特徴とする請求項1又は2記載の食品組成物。

【請求項4】前記オメガ6系不飽和脂肪酸が、9,12 - オクタデカジエン酸(リノール酸)、6,9,12 - オクタデカトリエン酸(- リノレン酸)、8,11,14 - エイコサトリエン酸(ジホモ - - リノレン酸)、5,8,11,14 - エイコサテトラエン酸(アラキドン酸)であることを特徴*



(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1は0又は1を表す)で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とするオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤。

【請求項11】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、及び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〕オクタンから選ばれた少な

4

*とする請求項1~3のいずれか1項記載の食品組成物。

【請求項5】前記オメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を、オメガ6系不飽和脂肪酸及び/又はオメガ3系不飽和脂肪酸含有食品に配合してなる1~4のいずれか1項記載の食品組成物。

【請求項6】前記食品組成物が、機能性食品、栄養補助食品、未熟児用調製乳、乳児用調製乳、幼児用食品、妊産婦用食品又は老人用食品であることを特徴とする請求項1~5のいずれか1項記載の食品組成物。

10 【請求項7】前記オメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤が、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体とともに抗酸化剤を有効成分として含有することを特徴とする請求項1~6のいずれか1項記載の食品組成物。

【請求項8】前記抗酸化剤がトコフェロール類であることを特徴とする請求項7記載の食品組成物。

【請求項9】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、胡麻種子、胡麻油、胡麻油製造過程の副産物、五加皮、桐木、白果樹皮、ヒハツ、細辛から分離して得られる該ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体含有物であることを特徴とする請求項1~8のいずれか1項記載の食品組成物。

【請求項10】次の一般式(I)：

(I)

くとも1つであることを特徴とする請求項10記載のバランス調節剤。

【請求項12】前記オメガ3系不飽和脂肪酸が、9,12,15 - オクタデカトリエン酸(- リノレン酸)、6,9,12,15 - オクタデカテトラエン酸、8,11,14,17 - エイコサテトラエン酸、5,8,11,14,17 - エイコサペンタエン酸、7,10,13,16,19 - ドコサペンタエン酸及び4,7,10,13,16,19 - ドコサヘキサエン酸であることを特徴とする請求項10又は11記載のバランス調節剤。

40 【請求項13】前記オメガ6系不飽和脂肪酸が、9,12 - オクタデカジエン酸(リノール酸)、6,9,12 - オクタデカトリエン酸(- リノレン酸)、8,11,14 - エイコサトリエン酸(ジホモ - - リノレン酸)、5,8,11,14 - エイコサテトラエン酸(アラキドン酸)であることを特徴とする請求項10~12のいずれか1項記載のバランス調節剤。

50 【請求項14】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン

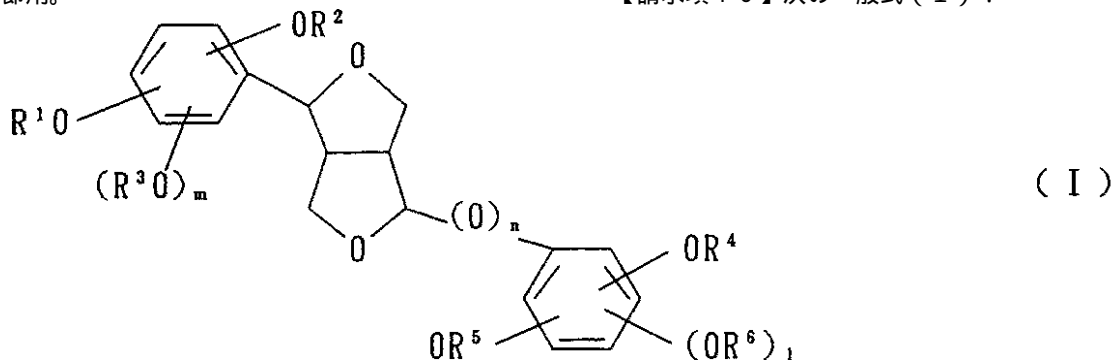
5

6

ン誘導体とともに抗酸化剤を有効成分として含有することを特徴とする請求項10～13のいずれか1項記載のバランス調節剤。

* 【請求項15】前記抗酸化剤がトコフェロール類であることを特徴とする請求項14記載のバランス調節剤。

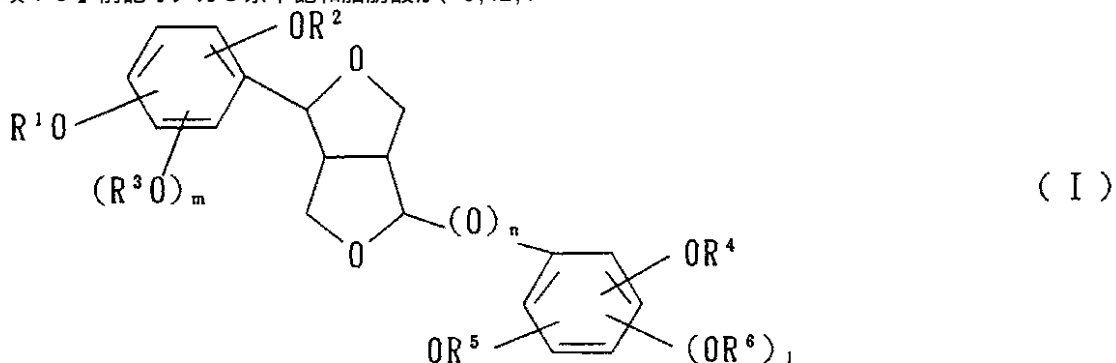
* 【請求項16】次の一般式(I)：



(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 R^4 又は 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1は0又は1を表す)で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とするオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸の、バランス調節剤としての使用。

【請求項17】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、及び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〕オクタンから選ばれた少なくとも1つであることを特徴とする請求項16記載の使用。

【請求項18】前記オメガ3系不飽和脂肪酸が、9,12,1



(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 R^4 又は 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1は0又は1を表す)で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を投与することを含んで成るオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節方法。

5-オクタデカトリエン酸(-リノレン酸)、6,9,12,15-オクタデカテトラエン酸、8,11,14,17-エイコサテトラエン酸、5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸、7,10,13,16,19-ドコサペンタエン酸及び4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸であることを特徴とする請求項16又は18記載の使用。

20 【請求項19】前記オメガ6系不飽和脂肪酸が、9,12-オクタデカジエン酸(リノール酸)、6,9,12-オクタデカトリエン酸(-リノレン酸)、8,11,14-エイコサトリエン酸(ジホモ- -リノレン酸)、5,8,11,14-エイコサテトラエン酸(アラキドン酸)であることを特徴とする請求項16～18のいずれか1項記載の使用。

【請求項20】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体とともに抗酸化剤を有効成分として使用することを特徴とする請求項16～19のいずれか1項記載の使用。

30 【請求項21】前記抗酸化剤がトコフェロール類であることを特徴とする請求項14記載の使用。

【請求項22】次の一般式(I)：

【請求項23】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、

及び 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〕オクタンから選ばれた少なくとも 1 つであることを特徴とする請求項 22 記載の方法。

【請求項 2 4】前記オメガ 3 系不飽和脂肪酸が、9,12,15 - オクタデカトリエン酸 (- リノレン酸)、6,9,12,15 - オクタデカテトラエン酸、8,11,14,17 - エイコサテトラエン酸、5,8,11,14,17 - エイコサペンタエン酸、7,10,13,16,19 - ドコサペンタエン酸及び 4,7,10,13,16,19 - ドコサヘキサエン酸であることを特徴とする請求項 22 記載の方法。

【請求項 2 5】前記オメガ 6 系不飽和脂肪酸が、9,12 - オクタデカジエン酸 (リノール酸)、6,9,12 - オクタデカトリエン酸 (- リノレン酸)、8,11,14 - エイコサトリエン酸 (ジホモ - - リノレン酸)、5,8,11,14 - エイコサテトラエン酸 (アラキドン酸) であることを特徴とする請求項 22 記載の方法。

【請求項 2 6】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体とともに抗酸化剤を有効成分として含有することを特徴とする請求項 22 記載の方法。

【請求項 2 7】前記抗酸化剤がトコフェロール類であることを特徴とする請求項 26 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とするオメガ 6 系・オメガ 3 系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を配合してなる食品組成物、並びにオメガ 6 系・オメガ 3 系不飽和脂肪酸のバランス調節剤に関するものである。

背景技術

多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸でもあるため、従来から栄養的な観点から必要量を満たすための摂取量が問題にされてきた。しかし摂取量が十分となった現在では、むしろ血清脂質低下効果が注目され、摂取脂肪の不飽和脂肪酸 / 飽和脂肪酸比が重視される状況である。他方、不飽和脂肪酸には代表的な 2 つの系列、オメガ 3 系とオメガ 6 系があり (オメガとは、脂肪酸のメチル基末端から数えて最初の二重結合がある炭素までの数を示している)、最近ではこのオメガ 6 系不飽和脂肪酸 / オメガ 3 系不飽和脂肪酸比が重要視されるようになった。

オメガ 6 系のリノール酸、ジホモ - - リノレン酸及びアラキドン酸と、オメガ 3 系の - リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸などの各種脂肪酸がそれぞれ異なった生理作用を呈することが確認されているが、同時に重要なことは、これら 2 系列の不飽和脂肪酸がそれぞれ互いに相手の生理作用に対して強い影響を与えることであり、さらにこれらの脂肪酸はいずれも体内では生合成ができず、しかも両系列間では相互交換がなく、体内におけるオメガ 3 系とオメガ 6 系不飽

和脂肪酸との比率は食物のそれに反映している。

このような中、特開平 3 - 53869 号公報では食品中の脂肪酸組成をオメガ 3 系脂肪酸とオメガ 6 系脂肪酸との比が 1:1 ~ 1:5 になるように調整した食品が開示され、また日本人の栄養調査の結果から、1994 年の日本人の栄養所要量の改訂 (厚生省・第 5 次改訂日本人の栄養所要量、pp56 - 58.1994) において、オメガ 6 系不飽和脂肪酸とオメガ 3 系不飽和脂肪酸との比率を 4:1 程度にするのが望ましいとされた。しかし日常生活において、オメガ 6 系とオメガ 3 系の脂肪酸比率が調整された食品のみを摂取することは困難であり、また常にオメガ 6 系とオメガ 3 系不飽和脂肪酸の摂取比率を考えることも事実上、困難である。

また最近の日本人の食生活は欧米化が進み、肉類を中心とした食事の機会が大幅に増え、オメガ 3 系に比べオメガ 6 系の脂肪酸の摂取が増加し、それに伴って動脈硬化性疾患である心筋梗塞や脳血栓などの死亡率が急激に増加するようになった。この状態を改善するために、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸のようなオメガ 3 系不飽和脂肪酸を高濃度に濃縮して添加した食品や栄養補助剤などが開発されている。しかし、実際の食生活を考えた場合、摂取している脂肪酸が 1 種類だけということはありません、特に、オメガ 3 系あるいはオメガ 6 系の不飽和脂肪酸の生理機能を期待して、どちらか一方の不飽和脂肪酸を多量摂取することは危険である。

例えば、オメガ 6 系不飽和脂肪酸の多量摂取に伴って起こると考えられている代謝障害として、(1) エイコサノイド産生のバランスの乱れ (血栓生成、動脈硬化、アレルギー反応などの促進)、(2) 胆石形成の亢進、(3) ガン細胞の増殖促進 (乳ガン、結腸ガンなど)、(4) 免疫機能抑制、食細胞機能の低下などを挙げることができる。また、オメガ 3 系不飽和脂肪酸 (特にエイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸を含む魚油) の多量摂取に伴って起こると考えられている代謝障害として、(1) 心筋壊死、(2) 肝臓の障害、機能の低下、(3) カテコールアミン感受性の亢進、(4) 長鎖モノエン酸による心筋リピドーシス、出血時間延長、血小板の減少による易出血、難凝固性などを挙げることができる。

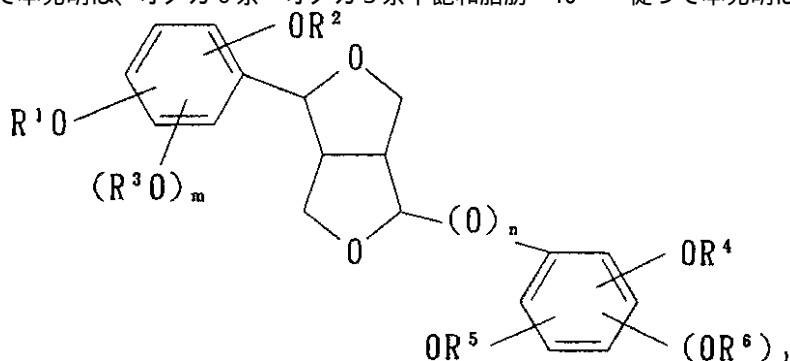
以上のように、不飽和脂肪酸といえば、オメガ 6 系あるいはオメガ 3 系というのではなく、生体の恒常性維持と疾患の予防のため、不飽和脂肪酸の中のオメガ 6 系とオメガ 3 系の摂取比率はバランスの取れたものにしなければならない。また通常の食事から摂取できるオメガ 6 系不飽和脂肪酸の中心はリノール酸であるのに対して、オメガ 3 系不飽和脂肪酸の中心は - リノレン酸あるいは魚油由来のエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸である。

このことは、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸がリノール酸からジホモ - - リノレン酸やアラキ

ドン酸（オメガ6系エイコサノイドの前駆体）への変換を抑制することが知られており、実施の摂取比率以上に生体内の脂肪酸組成に影響を与える。したがって、生体内での動態を考慮した摂取比率およびその量を考えることは非常に難しい。そこで、生体の恒常性維持と疾病の予防のために、生体内でのオメガ6系不飽和脂肪酸とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率を適切に調整し、かつ安全な物質の開発が強く望まれていた。

発明の開示

従って本発明は、オメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪 * 10

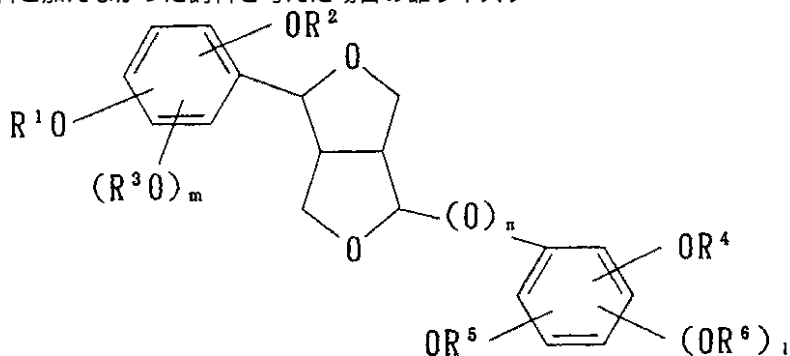


(I)

（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1は0又は1を表す）で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とするオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸バランス調節剤、又はこれを配合してなる食品組成物を提供しようとするものである。

図面の簡単な説明

図1は、リノール酸群、 γ -リノレン酸群、EPA群の調製脂質とともにセサミンとエピセサミンの混合物を加えた飼料と加えなかった飼料を与えた場合の雄ウイスタ



(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1は0又は1を表す）で表される化合物であり、ここで、炭素数1～3個のアルキル基とは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基等を挙げることができる。

さらに具体的な化合物としては、セサミン、セサミノ

* 酸のバランス調節剤を配合してなる食品組成物、並びにオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を提供しようとするものである。

本発明者等は、上記の目的を達成するため種々研究した結果、胡麻種子、胡麻油及び胡麻油製造過程の副産物より分離した又は合成により得たジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節作用を有する上に安全性が高いことを見出し本発明を完成した。

従って本発明は、次の一般式（I）：

一系ラットの肝臓、肺、心臓、腎臓、脳のオメガ3系不飽和脂肪酸とオメガ6系不飽和脂肪酸の割合を示すグラフである。

図2は、リノール酸群、AA群の調製脂質とともにセサミンとエピセサミンの混合物を加えた飼料と加えなかった飼料を与えた場合の雄ウイスター系ラットの肝臓、肺、心臓、腎臓、脳のオメガ3系不飽和脂肪酸とオメガ6系不飽和脂肪酸の割合を示すグラフである。

具体的な説明

本発明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、次の一般式（I）：

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、及び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る。これらの化合物は、配糖体の形であってもよく、また光学活性体や異性体も本願発明に含まれる。

本発明では、前記ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体（以下「本発明の誘導体」という）を、単独で、又は2種以上を組み合わせ使用することができる。また本発明において本発明の誘導体は高純度精製物に限ったものではなく、本発明の誘導体を含有する天然物から抽出や水蒸気蒸留、分子蒸留等の分離操作（例えば特公平7-25764、特開平6-169784に記載の方法）によって得られる本発明の誘導体含有物も使用することができる。本発明の誘導体を含有する天然物としては、胡麻油、胡麻油製造過程の副産物（例えば胡麻種子の脱脂粕、胡麻油の脱臭スカム等）、胡麻種子、五加皮、桐木、白果樹皮、ヒハツ、細辛、又は胡麻から誘導した増殖性細胞を培養して得られる培養物（特開昭63-207389）等を挙げることができる。

また本発明の誘導体含有物は、本発明の誘導体を0.2重量%以上、好ましくは2.0重量%以上、より好ましくは10.0重量%以上含有しているものがよく、特にセサミン、エピセサミン、セサミノール、エピセサミノール、セサモリンの含有量の合計が0.1重量%以上、好ましくは1.0重量%、より好ましくは5.0重量%以上が望ましい。

例えば胡麻油から、抽出により本発明の誘導体含有物を得るには、胡麻油とは実質的に非混和性であり且つ本発明の誘導体を抽出・溶解することができる種々の有機溶剤（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）を用いて抽出・濃縮することができる。その一例として、胡麻油と上記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る方法が挙げられ、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た後、-80°で一晩放置し、その結果油成分が沈殿となり、濾過により得た濾液からアセトンを留去し、本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得る。

また、胡麻油と熱メタノール又は熱エタノールとを混合した後、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る方法が挙げられ、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）で激しく混合した後、室温で静置、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、本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得る。さらに超臨界ガス抽出を利用して抽出物を得ることもできる。使用する胡麻油は精製品であっても、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あってもよい。

また胡麻種子あるいは胡麻種子の脱脂粕（残油分8~10%）から、抽出により本発明の誘導体含有物を得るには、胡麻種子あるいは脱脂粕を必要により破碎した後、任意の溶剤、例えば前述の胡麻油からの抽出において用いられているのと同じ溶剤を使用し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。

本発明の誘導体は、前述の方法等によって分離された本発明の誘導体含有物から、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、目的の化合物を単離することができる。

さらに具体的には、逆相カラム（5C₁₈）、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、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、及び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〕オクタン等の本発明の誘導体を得られる。なお、本発明の誘導体や該誘導体含有物を得る方法及び精製方法は、これらに限られるものではない。

また本発明の誘導体は、常法に従って合成により得ることもできる。

例えば、セサミン、エピセサミンについてはBerozaraの方法〔J. Am. Chem. Soc. 78, 1242 (1956)〕で合成することができる他、ピノレシノール（一般式(I)においてR¹=R⁴=H, R²=R⁵=CH₃, 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R¹=R⁴=H, R²=R³=R⁵=R⁶=CH₃, 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。

さらに本発明の誘導体は、抗酸化剤と組み合わせ使用することができる。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、あるいはブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（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-タアシャリ-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ができる。

抗酸化剤の中でも特にトコフェロール類が好ましく、トコフェロール類としては例えば、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 ϵ -トコフェロール、 ζ -トコフェロール及びトコフェロールエステル (酢酸トコフェロール等) 等を挙げるができる。さらに、カロチノイド類では例えば、 α -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ができる。

本発明の誘導体と抗酸化剤との配合比率については特に制限はないが、本発明の誘導体 1 重量部に対して抗酸化剤が 0.001 ~ 1000 重量部が望ましい。さらに 0.01 ~ 100 重量部の範囲が好ましく、0.1 ~ 100 重量部の範囲がさらに好ましい。

本発明において「オメガ 6 系・オメガ 3 系不飽和脂肪酸のバランス」又は単に「バランス」とは、生体内のオメガ 3 系不飽和脂肪酸とオメガ 6 系不飽和脂肪酸の比率をいい、例えば肝臓又は血清中に存在するオメガ 3 系不飽和脂肪酸とオメガ 6 系不飽和脂肪酸の比率を指標とすることができる。ここでオメガ 3 系不飽和脂肪酸とは、9,12,15-オクタデカトリエン酸 (ω -リノレン酸、「LLA」ともいう)、6,9,12,15-オクタデカテトラエン酸、8,11,14,17-エイコサテトラエン酸、5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸 («EPA」ともいう)、7,10,13,16,19-ドコサペンタエン酸及び4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸「DHA」ともいう)であり、オメガ 6 系不飽和脂肪酸とは、9,12-オクタデカジエン酸 (リノール酸)、6,9,12-オクタデカトリエン酸 (ω -リノレン酸、「GLA」ともいう)、8,11,14-エイコサトリエン酸 (ジホモ- ω -リノレン酸、「DGLA」ともいう)、5,8,11,14-エイコサテトラエン酸 (アラキドン酸、「AA」ともいう)をいう。

また「バランスの調節」とは、オメガ 3 系不飽和脂肪酸又はオメガ 6 系不飽和脂肪酸の過剰摂取によって崩れたバランスを、本来、生体内で保たれるべき正常なバランスに近付ける作用を意味し、本来、生体内で保たれるべき正常なバランスとは、オメガ 6 系不飽和脂肪酸 ($n-6$) とオメガ 3 系不飽和脂肪酸 ($n-3$) を、 $n-6/n-3 = 1 \sim 5$ 、好ましくは 2 ~ 4 の比率で摂取している時の生体内のオメガ 3 系不飽和脂肪酸とオメガ 6 系不飽和脂肪酸のバランスであり、例えば肝臓中のバランスが、 $n-6/n-3 = 1 \sim 6$ 、好ましくは 2 ~ 5 である。しかしながら個人差があるため必ずしもこの数値に限定されるものではない。

このようなバランス調節は、オメガ 3 系不飽和脂肪酸に偏った食事や健康食品等の摂取によって、正常値よりも高くなったオメガ 3 系不飽和脂肪酸レベルを下げ、正常値よりも低くなったオメガ 6 系不飽和脂肪酸レベルを

上げることによって行われると考えられ、またオメガ 6 系不飽和脂肪酸に偏った食事や健康食品等の摂取によって、正常値よりも高くなったオメガ 6 系不飽和脂肪酸レベルを著しく下げ、正常値からの著しいオメガ 3 系不飽和脂肪酸レベルの低下を抑制することによって行われると考えられる。このような本発明の有効成分による調節作用は、体内での最終プロダクトである EPA や DHA、又は DGLA や AA を過剰に摂取した場合により効果的に発揮される。

10 従って本発明のバランス調節剤又は食品組成物は、魚類又は肉類に偏った食事を取っている人やオメガ 3 系不飽和脂肪酸及び / 又はオメガ 6 系不飽和脂肪酸を豊富に含有する食品を摂取している人にはより有効である。日頃、魚類又は肉類に偏りがちな場合、本発明のバランス調節剤又は食品組成物を食事の前や後にあるいは食事中に服用又は摂取したり、またオメガ 3 系不飽和脂肪酸又はオメガ 6 系不飽和脂肪酸がいずれかに偏った健康食品の場合、本発明のバランス調節剤を該健康食品に添加したり、また本発明のバランス調節剤又は食品組成物を該健康食品と併用することもできる。

20 例えば、魚油を精製して得られる EPA 及び DHA を含有するオイルのソフトカプセルが EPA 製品として販売されているが、このような製品において、EPA の過剰摂取による生体への悪影響を抑制するために、本発明の有効成分を該 EPA 製品に添加したり、本発明の有効成分を含有するソフトカプセルを該 EPA 製品とともに摂取することができる。また近年、DHA を添加する目的で、魚油添加調製粉乳が上市されてきているが、該調製粉乳に本発明のオメガ 6 系・オメガ 3 系不飽和脂肪酸のバランス調節剤を添加することもできる。

30 本発明の誘導体を医薬品として用いる場合、投与形態は、経口投与または非経口投与が都合よく行われるものであればどのような剤形のものであってもよく、例えば注射液、輸液、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、腸溶剤、トローチ、内用液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、外用液剤、湿布剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤、軟膏剤、ローション剤、坐剤、経腸栄養剤等を挙げることができる。これらを症状に応じてそれぞれ単独で、または組み合わせて使用することができる。

40 これら各種製剤は、常法に従って目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。例えば注射液を調製する場合、非イオン界面活性剤等の医薬品の可溶性剤を利用することができ、さらに具体的には、本発明の誘導体を 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る。また必要に応じて適宜等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤を加えてもよい。

また外用剤としては基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン、マクロゴール等を用い、通常の方法によって軟膏剤、クリーム剤等を調製することができる。またその投与量は、投与の目的や投与対象者の状況（性別、年齢、体重等）により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり1mg~10g、好ましくは1mg~2g、さらに好ましくは1mg~200mgの範囲で、また非経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.1mg~1g、好ましくは0.1mg~200mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で適宜調節して投与することができる。

また本発明の誘導体は、抗酸化剤、特にトコフェロール類とともに投与することにより、そのオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節作用が増強されるため、本発明の誘導体の投与量は、投与の目的や投与対象者の状況（性別、年齢、体重等）により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.1mg~2g、好ましくは0.1mg~500mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で、また非経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.01mg~200mg、好ましくは0.01mg~50mg、さらに好ましくは0.01mg~20mgの範囲で、かつ本発明の誘導体と抗酸化剤との配合比率は、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、さらに好ましくは0.1~100重量部の範囲で、適宜調節して投与することができる。

本発明の誘導体は、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る。また、7週令のIRC雄性マウスに対し、セサミン2.14g/day/kgを2週間連続投与（経口投与）したところ、何ら異常な症状は認められなかったことから明らかである。

本発明のバランス調節剤を配合してなる食品組成物としては、一般食品の他、機能性食品、栄養補助食品、未熟児用調製乳、乳児用調製乳、幼児用食品、妊産婦用食品又は老人用食品等を挙げることができる。

食品形態は、特に限定されていないが、粉末あるいは液状の未熟児用又は乳幼児用の調製乳であっても、また一般の固形又は液状の食品、又は油脂を含む食品であってもよい。油脂を含む食品としては、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、天ぷら、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に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げ時に油脂を噴霧又は塗布した食品等を挙げることができる。

しかし、油脂を含む食品に限定しているわけではな

く、例えばパン、めん類、ごはん、菓子類、豆腐およびその加工食品などの農産食品、清酒、薬用酒などの醸造食品、みりん、食酢、醤油、味噌、ドレッシング、ヨーグルト、ハム、ベーコン、ソーセージ、マヨネーズなどの畜産食品、かまぼこ、揚げ天、はんぺんなどの水産食品、果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料、アルコール飲料、茶などの飲料等も挙げることができる。

また本発明のバランス調節剤を健康食品、機能性食品、栄養補助食品等として用いる場合は、その形態は、上記医薬製剤や飲食品の形態でもよく、例えば本発明の有効成分と植物油や魚油、微生物油（例えばEPA及び/又はDHAを含有する微生物油や、GLAを含有する微生物油、DGLA及び/又はAAを含有する微生物油）等との混合物をカプセル化したものや粉末又は顆粒状としたもの、また蛋白質（蛋白質源としてはアミノ酸バランスのとれた栄養価の高い乳蛋白質、大豆蛋白質、卵アルブミン等の蛋白質が最も広く使用されるが、これらの分解物、卵白のオリゴペプチド、大豆加水分解物等の他、アミノ酸単体の混合物も使用される）、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、乳化剤、香料等が配合された自然流動食、半消化態栄養食および成分栄養食や、ドリンク剤、経腸栄養剤等の加工形態であってもよい。

また本発明の食品組成物は、健康な人だけでなく、病気に人にも、例えば医師の指示に基づく栄養士の管理下、本発明のバランス調節剤を添加した食事として用いることができる。

本発明の食品組成物は、本発明のバランス調節剤と食品原料（特に本発明の有効成分を実質的に含有しない原料）を用いて、一般の製造法により加工製造することができる。本発明のバランス調節剤の配合量は剤形、食品の形態性状により異なるが、一般には0.001%以上、好ましくは1.4%以上、より好ましくは2%以上が望ましいが、特に限定されるものではない。

本発明において、本発明の有効成分を実質的に含有しない食品原料とは、例えば胡麻以外の食品原料が挙げられるが、胡麻を食品原料として用いても、最終製品中の本発明の有効成分含量が極微量であって、その製品の1日摂取量あたり、本発明の有効成分の総含有量が0.1mg未満、好ましくは0.8mg以下のもの、あるいはその製品の1日摂取量あたり、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、及び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〕オクタンの総含有量が0.1mg未満、好ましくは0.8mg以下のものは、本発明の誘導体を実質的に含有しない食品原料に含まれる。

本発明の食品組成物は、偏った食事等により崩れたオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランスを、正常な値に調節することを目的として、目安として1日あたり本発明の誘導体の総量が1mg~10g、好ましくは1mg~2g、さらに好ましくは1mg~200mgの範囲で経口摂取されることが望ましい。

さらに本発明の食品組成物において、本発明のバランス調節剤が本発明の誘導体と抗酸化剤を有効成分としている場合、バランスの調節作用が増強されるため、目安として1日あたり本発明の誘導体の総量が0.1mg~2g、好ましくは0.1mg~500mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で、かつ本発明の誘導体と抗酸化剤の配合比率は、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、さらに好ましくは0.1~100重量部の範囲で、経口摂取されることが望ましい。

なお本発明の誘導体は実質的に含有しないが、抗酸化剤、特にトコフェロール類を含有している食品原料に、本発明の誘導体を添加する場合には、最終製品における発明の誘導体と抗酸化剤の含有比率が、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、さらに好ましくは0.1~100重量部の比率となるよう、本発明の誘導体を添加することができる。この際必要に応じて抗酸化剤をさらに添加することも可能である。

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例

実施例1.

3週令の雄ウィスター系ラット(埼玉実験動物(株))を固形飼料(CE-2、日本クレア(株))で1週間予備飼育を行い、1群6匹とし、6群に分けた。20%カゼイン、15%コーンスターチ、25%シュクロース、

25%グルコース、0.3% DL-メチオニン、5%セルロース、0.2%重酒石酸コリン、3.5%ミネラル混合物、1%ビタミン混合物、5%調製脂質からなる標準飼料(エーザイ(株)にて調製)で飼育した。そして、セサミン投与群は、標準飼料に精製したセサミン及びエピセサミン混合物(セサミン:51.3%、エピセサミン:47.8%)を0.5重量%加えた飼料で飼育した。以下、各群に使用した調製脂質並びにセサミン添加の有無を記載する。

1群 リノール酸群

10 ナタネ油:ダイズ油=7:3(オメガ6:オメガ3=3:1)

2群 リノール酸+セサミン群

ナタネ油:ダイズ油=7:3(オメガ6:オメガ3=3:1)

3群 -リノレン酸群

シソ油:サフラワー油=7:3(オメガ6:オメガ3=1:

3)

4群 -リノレン酸+セサミン群

シソ油:サフラワー油=7:3(オメガ6:オメガ3=1:

3)

5群 エイコサペンタエン酸(EPA)群

20 ナタネ油:EPA=3:2

6群 エイコサペンタエン酸(EPA)+セサミン群

ナタネ油:EPA=3:2

なお、EPA群ではEPAとして5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸エチルエステル(97%)を使用し、-リノレン酸群の-リノレン酸の量とほぼ同量がEPAに置き換わるように調製した。上記に各群に使用した調製脂質の脂肪酸組成を表1に示す。各群の飼料で27日間飼育し、1日絶食後、屠殺し、肝臓、血清、腎臓、肺、心臓、脳を採取し、Folch法にて脂質を抽出した後、常法に従い、脂肪酸メチルエステルを調製し、ガスクロマトグラフィーにて脂肪酸組成を定量した。各実験群の肝臓中の脂肪酸組成を表2に、また各実験群の肝臓中のオメガ6系とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率を表3に示す。

表1 調製脂質の脂肪酸組成

	(%)					
	16:0	18:0	18:1 (n-9)	18:2 (n-6)	18:3 (n-3)	20:5 (n-3)
リノール酸群(n-6:n-3=3:1) ナタネ油:ダイズ油=7:3	5.9	2.3	48.5	31.2	9.9	
α -リノレン酸群(n-6:n-3=1:3) シソ油:サフラワー油=7:3	6.7	2.1	36.7	14.1	40.3	
EPA 群 ナタネ油:EPA=3:2	2.4	1.0	35.2	13.1	6.5	40.0

16:0 : パルミチン酸

18:0 : ステアリン酸

18:1(n-9): オレイン酸

18:2(n-6): リノール酸

18:3(n-3): α -リノレン酸

20:5(n-3): 5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸

EPA : 5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸

エチルエステル (97%)

表2 肝臓中の脂肪酸組成におけるセサミンおよび摂取脂肪酸の影響

($\mu\text{mol/g}$)

セサミン	リノール酸		α -リノレン酸		EPA	
	-	+	-	+	-	+
16:0	21.7 \pm 3.42	25.2 \pm 4.53	22.5 \pm 2.45	29.0 \pm 2.03	31.4 \pm 5.03	32.3 \pm 4.09
18:0	17.6 \pm 2.67	18.9 \pm 2.65	18.2 \pm 2.01	22.3 \pm 1.57	23.4 \pm 2.99	24.3 \pm 2.71
18:1(n-9)	19.1 \pm 4.13	17.4 \pm 5.83	15.1 \pm 2.31	15.8 \pm 2.02	23.4 \pm 5.22	20.3 \pm 3.26
18:2(n-6)	10.7 \pm 2.04	8.36 \pm 1.60	14.8 \pm 3.50	13.8 \pm 0.99	11.1 \pm 1.57	11.4 \pm 1.02
18:3(n-3)	0.83 \pm 0.21	0.22 \pm 0.23***	6.53 \pm 2.16	2.25 \pm 0.34***	1.30 \pm 0.54	0.32 \pm 0.08***
20:3(n-6)	0.55 \pm 0.11	1.09 \pm 0.20***	0.77 \pm 0.06	1.60 \pm 0.19***	0.73 \pm 0.12	1.70 \pm 0.22***
20:4(n-6)	21.1 \pm 3.39	24.7 \pm 2.51	16.1 \pm 2.25	25.6 \pm 2.05***	9.18 \pm 0.76	13.6 \pm 1.54***
20:5(n-3)	0.31 \pm 0.26	0.03 \pm 0.06*	2.40 \pm 0.49	0.88 \pm 0.08***	25.4 \pm 9.15	11.5 \pm 2.12***
22:5(n-3)	0.78 \pm 0.17	0.78 \pm 0.33	1.73 \pm 0.25	2.02 \pm 0.17	8.10 \pm 1.60	5.96 \pm 1.38
22:6(n-3)	6.19 \pm 1.53	7.14 \pm 0.76	6.94 \pm 0.93	9.15 \pm 0.48	9.29 \pm 1.95	7.54 \pm 0.88
Total	98.9 \pm 16.0	103.7 \pm 18.0	105.1 \pm 14.6	122.6 \pm 8.57*	143.4 \pm 25.6	129.0 \pm 15.2

22

同じ摂取脂肪酸群のなかでセサミン投与有無による有意差 * $p < 0.025$, *** $p < 0.005$
 16:0=パルミチン酸、18:0=ステアリン酸、18:1(n-9)=オレイン酸、18:2(n-6)=リノール酸、
 18:3(n-3)= α -リノレン酸、20:3(n-6)=ジホモ- γ -リノレン酸、20:4(n-6)=アラキドン酸、
 20:5(n-3)=エイコサペンタエン酸、22:5(n-3)=ドコサペンタエン酸、22:6(n-3)=ドコサヘキサ
 エン酸
 (n-3):オメガ3系不飽和脂肪酸、(n-6):オメガ6系不飽和脂肪酸

表3 肝臓中の²³n-6・n-3バランスにおける²⁴EPAとセサミン投与の影響

		(μmol/g)		
	セサミン	n-6 不飽和脂肪酸含量	n-3 不飽和脂肪酸含量	n-6/n-3
リノール酸	-	32.4±5.41	8.10±1.74	3.76±0.27
	+	34.1±4.18	8.15±1.15	4.20±0.20**
α-リノレン酸	-	31.7±5.65	17.6±3.23	1.81±0.16
	+	41.2±2.90***	14.3±0.88*	2.87±0.13***
EPA	-	21.1±2.19	44.1±12.5	0.50±0.08
	+	26.7±2.47***	25.3±4.13***	1.07±0.11***

同じ食事性脂肪酸投与群内でセサミン添加とセサミン未添加群間の有意差 * p<0.025, ** p<0.01, *** p<0.005

オメガ3系不飽和脂肪酸添加群である - リノレン酸およびEPA群において、肝臓中のアラキドン酸含量が低下し、特に、EPA添加群で著しい低下が認められたが、セサミン投与により有意に改善された。次に、図1に肝臓、肺、心臓、腎臓、脳の各組織のオメガ3系不飽和脂肪酸とオメガ6系不飽和脂肪酸の割合を示した。リノール酸群はオメガ6系とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率が3:1と摂取脂質として望ましいものであり、この群の各組織のオメガ3系とオメガ6系不飽和脂肪酸の比率が正常レベルと見なされる。

この正常時のバランスは各組織においてセサミン投与による影響は認められなかった。一方、オメガ3系不飽和脂肪酸摂取群である - リノレン酸およびEPA群では各組織中のオメガ6系不飽和脂肪酸の割合が低下し、より不飽和度の高いEPA群でより顕著に認められた。しかし、セサミン投与によりオメガ6系不飽和脂肪酸の割合が上昇し改善された。

そして、セサミンの改善の程度は、オメガ6系不飽和脂肪酸の割合の著しい低下が認められたEPA群でより発揮された。以上のことより、セサミンは生体の恒常性維持と疾病の予防のために、生体内の各組織の適切なオメガ6系不飽和脂肪酸とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率になるように脂肪酸バランスを調節していることが明らかとなった。

実施例2.

3週令の雄ウィスター系ラット(埼玉実験動物(株))を固形飼料(CE-2、日本クレア(株))で1週間予備飼育を行い、1群6匹とし、7群に分けた。そ

して、実施例1で用いた標準飼料で飼育した。1群は実施例1のリノール酸群と同じで調製脂質にナタネ油:ダイズ油=7:3を用いた。そして、残りの6群は実施例1のEPA群と同じ調製脂質(ナタネ油:EPA=3:2)を用いた。ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体として、すでに出願している特許(特願昭63-53642)に従って、精製胡麻油より精製したセサミノール(化合物A)、粗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-ジオキサピシクロ〔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-ジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン(化合物D)、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(化合物E)を0.5重量%加えて使用した。以下、各群に使用した調製脂質並びに添加したジオキサピシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を示す。

1群 リノール酸群

ナタネ油:ダイズ油=7:3(オメガ6:オメガ3=3:1)

2群 EPA群

ナタネ油:EPA=3:2

3群 EPA+化合物A群

ナタネ油:EPA=3:2

4群 EPA+化合物B群

ナタネ油:EPA=3:2

5群 EPA+化合物C群

ナタネ油:EPA = 3:2
 6群 EPA + 化合物D群
 ナタネ油:EPA = 3:2
 7群 EPA + 化合物E群
 ナタネ油:EPA = 3:2

各群の飼料で27日間飼育し、1日絶食後、屠殺し、肝臓を採取し、Folch法にて脂質を抽出した後、常法に従い、脂肪酸メチルエステルを調製し、ガスクロマトグラフィーにて脂肪酸組成を定量した。1群から7群までの肝臓中のアラキドン酸含量は、それぞれ21.1±3.39, 9.18±0.76, 12.8±1.10, 11.8±0.98, 10.9±1.07, 12.1±1.20, 11.5±0.49 (μmol/g) となった。

EPA摂取によって、肝臓中のアラキドン酸含量に著しい低下が認められたが、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体投与により有意に改善された。以上のことより、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体には生体の恒常性維持と疾病の予防のために、生体内の各組織において正常なオメガ6系不飽和脂肪酸とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率になるように調節する作用を有することが明らかとなった。

* 実施例3.
 調製脂質以外は実施例1と同様の材料及び操作により、ラットを飼育した。以下に各群に使用した調製脂質並びにセサミン添加の有無を記載する。

- 1群 リノール酸群
 ダイズ油 : シソ油 = 5:1 (オメガ6:オメガ3 = 2.7:1)
- 2群 リノール酸 + セサミン群
 ダイズ油 : シソ油 = 5:1 (オメガ6:オメガ3 = 2.7:1)
- 3群 アラキドン酸群
 シソ油 : パーム油:AA = 2:1:2 (オメガ6:オメガ3 = 3.6:1)
- 4群 アラキドン酸 + セサミン群
 シソ油 : パーム油:AA = 2:1:2 (オメガ6:オメガ3 = 3.6:1)

なお、アラキドン酸群ではAAとしてアラキドン酸エチルエステル(99%)を使用し、オメガ6系不飽和脂肪酸の総量は、アラキドン酸群とリノール酸群で同等にし、リノール酸群中のリノール酸の大部分がアラキドン酸に置き換わるようにアラキドン酸群を調製した。各群に使用した調製脂質の脂肪酸組成を表4に示す。

表4 調製脂質の脂肪酸組成

	16:0	18:0	18:1 (n-9)	18:2 (n-6)	18:3 (n-3)	20:4 (n-6)
リノール酸群(n-6:n-3=2.7:1) ダイズ油 : シソ油=5:1	9.53	3.44	22.55	46.25	17.21	0
アラキドン酸群(n-6:n-3=3.6:1) シソ油 : パーム油 : AA=2:1:2	18.82	2.12	18.54	6.66	12.88	40.0

AA:アラキドン酸エチルエステル (99%)

各群の飼料で27日間飼育し、1日絶食後、屠殺し、肝臓、血清、腎臓、肺、心臓、脳を採取し、Folch法にて脂質を抽出した後、常法に従い、脂肪酸メチルエステルを調製し、ガスクロマトグラフィーにて脂肪酸組成を定

量した。各実験群の肝臓中の脂肪酸組成を表5に、また各実験群の肝臓中のオメガ6系とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率を表6に示す。

表5 肝臓中の脂肪酸組成におけるセサミンおよび摂取脂肪酸の影響

脂肪酸	(μmol/g tissue)			
	リノール酸		アラキドン酸	
	-	+	-	+
18:0	25.9±4.90	24.0±2.09	23.6±2.86	22.2±0.73
18:1(n-9)	26.4±6.78	17.0±5.17	17.2±4.32*	13.1±0.87***
18:2(n-6)	28.3±7.27	15.9±2.16**	3.85±0.64***	2.99±0.24***
18:3(n-6)	0.53±0.17	0.16±0.04***	0.45±0.11	0.10±0.03*** c
18:3(n-3)	4.02±1.29	0.92±0.20***	2.82±0.73	0.55±0.08*** c
20:3(n-6)	0.69±0.14	1.20±0.27***	0.61±0.17	0.42±0.10***
20:4(n-6)	29.8±5.05	32.5±3.16	71.7±14.0***	42.2±1.64*** c
20:5(n-3)	0.84±0.17	0.20±0.05***	0.47±0.19**	0.03±0.03*** c
22:5(n-3)	1.60±0.19	1.45±0.20	2.00±0.50	1.83±0.48
22:6(n-3)	9.13±1.27	9.08±1.14	5.50±1.16***	5.68±1.12***

リノール酸群に対する有意差 * p<0.025, ** p<0.01, *** p<0.005

アラキドン酸群とアラキドン酸+セサミン群との間の有意差 c; p<0.005

表6 肝臓中のn-6・n-3バランスにおけるAAとセサミン投与の影響

脂肪酸	セサミン	(μmol/g tissue)		
		n-6 不飽和脂肪酸含量	n-3 不飽和脂肪酸含量	n-6/n-3
リノール酸	-	59.7±12.0	15.8±1.79	3.78±0.61
	+	50.1±5.24	11.8±1.45***	4.27±0.33
アラキドン酸	-	82.0±16.1*	11.0±2.18***	7.58±1.09***
	+	47.6±1.83 ^f	8.24±1.52*** c, d	5.95±1.24*** b

リノール酸群に対する有意差 *** p<0.005

リノール酸+セサミン群とアラキドン酸+セサミン群との間の有意差

^b p<0.01, ^c p<0.005

アラキドン群とアラキドン酸+セサミン群との間の有意差

^d p<0.025, ^f p<0.005

リノール酸群はオメガ6系とオメガ3系不飽和脂肪酸 50 の比率が2.7:1と摂取脂質として望ましいものであり、

この群の各組織のオメガ3系とオメガ6系不飽和脂肪酸の比率が正常時のレベルと見なされる。一方、アラキドン酸群ではオメガ6系とオメガ3系不飽和脂肪酸の比率が3.6:1と摂取脂質として望ましいものであるが、アラキドン酸が過剰であり、肝臓中のアラキドン酸含量の著しい上昇及びオメガ6系不飽和脂肪酸量の上昇が認められたが、セサミン投与により有意に改善された。次に、図2に肝臓、肺、心臓、腎臓、脳の各組織のオメガ3系不飽和脂肪酸とオメガ6系不飽和脂肪酸の割合を示した。

実施例4.

バター製造工程の攪拌操作(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で使用した本発明の誘導体の混合物を2.4g加えて練圧操作(ワーキング)を行い、均等な組成として、オメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸バランスの調節作用を有するバターを得た。

実施例5.

本発明の誘導体0.5gを無水ケイ酸20.5gと混合し、これにトウモロコシデンブ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、常法通り捏和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

実施例6.

実施例1で使用した本発明の誘導体の混合物7g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3g、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。

実施例7.

本発明の誘導体2.5gを非イオン系界面活性剤であるT0-10M(日光ケミカルズ)200gに122で加熱溶解し、これに60に加熱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。

実施例8.

ゼラチン100重量部及び食添グリセリン35重量部に水を加え50~60で溶解し、粘度20000cpsのゼラチン皮膜を調製した。次に小麦胚芽油95.1%、ビタミンE油2.9%、実施例1で使用した本発明の誘導体の混合物2%を混合し、内容物を調製した。これらを用いて、常法によりカプセル成型及び乾燥を行い、1粒あたり180mgの内容物を含有するソフトカプセルを製造した。該カプセル1粒中には、本発明の誘導体の混合物が3.6mg、トコフェロールが2.34mg含まれていた。

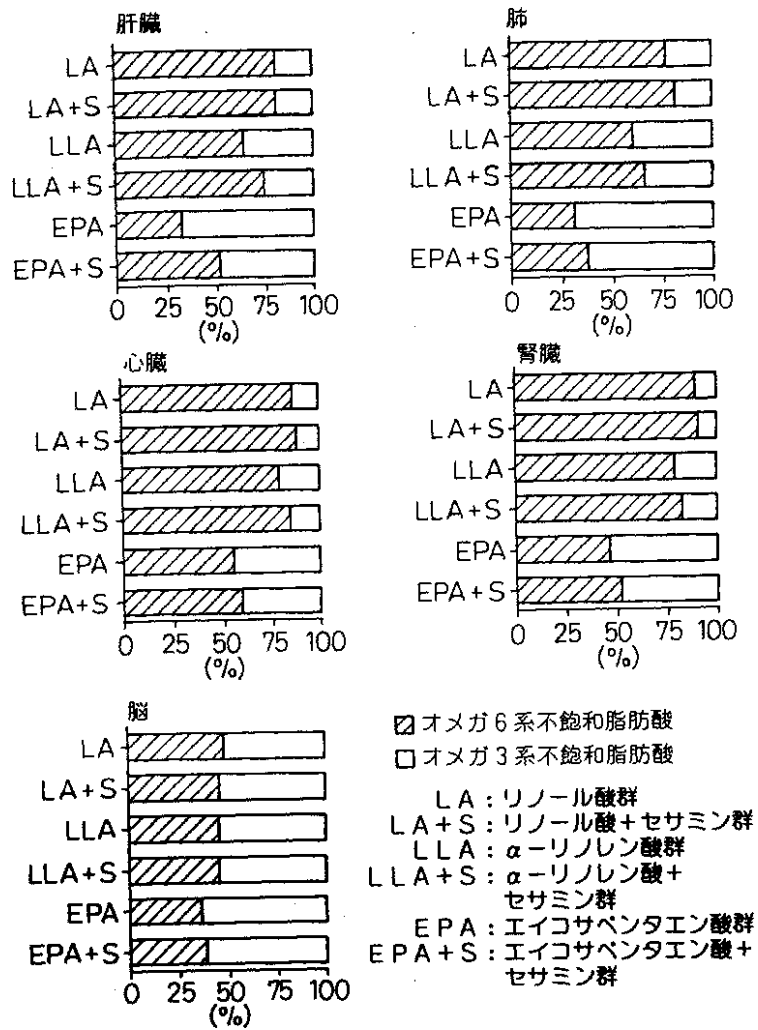
実施例9.

粉ミルク原料100gに、ツナ油(アラキドン酸=2.1%、エイコサペンタエン酸=3.6%、ドコサヘキサエン酸=15.6%)1gと、実施例1で使用した本発明の誘導体の混合物100mgを配合した常法により粉ミルクを製造した。これによりオメガ6系・オメガ3系不飽和脂肪酸のバランス調節剤が配合された調製粉乳を得た。

産業上の利用可能性

本発明のオメガ3系・オメガ6系不飽和脂肪酸のバランス調節剤は、特に食事の内容を制限しなくても、手軽にオメガ3系不飽和脂肪酸とオメガ6系不飽和脂肪酸のバランスを理想的な値に調節することができ、生体の恒常性維持や疾病の予防に有効である。また安全性にも優れ、さまざまな食品に利用することが可能である。

【第1図】



【第2図】

