

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4629933号
(P4629933)

(45) 発行日 平成23年2月9日(2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日(2010.11.19)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 36/24 (2006.01) A 6 1 K 35/78 P
A 6 1 K 31/353 (2006.01) A 6 1 K 31/353
A 6 1 K 31/7048 (2006.01) A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P 25/24 (2006.01) A 6 1 P 25/24

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-329803 (P2001-329803)	(73) 特許権者	595132360
(22) 出願日	平成13年10月26日 (2001.10.26)		株式会社常磐植物化学研究所
(65) 公開番号	特開2002-201139 (P2002-201139A)		千葉県佐倉市木野子158番地
(43) 公開日	平成14年7月16日 (2002.7.16)	(74) 代理人	100089705
審査請求日	平成16年8月25日 (2004.8.25)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	特願2000-334122 (P2000-334122)	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成12年11月1日 (2000.11.1)		弁理士 増井 忠武
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100075270
前置審査			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100091638
			弁理士 江尻 ひろ子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗鬱剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

フラボノイド化合物を4～10%含み、ヒペリシン及びヒペロフォリンを含まない羅布麻抽出物を有効成分とする抗鬱剤。

【請求項2】

羅布麻抽出物中のフラボノイド化合物であるヒペロシド、イソクエルシトリンをあわせた含量が4%以上含まれる、請求項1の抗鬱剤。

【請求項3】

羅布麻抽出物がApocynum venetum L. の葉を乾燥または焙煎したものから得られる、請求項1または2に記載の抗鬱剤。

【請求項4】

請求項1-3のいずれかに記載の抗鬱剤を含有する抗鬱のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、新規な羅布麻抽出物、および前記羅布麻抽出物を含む抗鬱作用を有する食品、栄養補助食品、医薬品などの組成物、ならびに前記羅布麻抽出物を用いて鬱病を治療する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

鬱病の病因論については、多くの研究が精力的になされつつあるが、まだ充分には解明されていない。病因に関与する要因は様々であり、かつそれらが複雑に絡み合っていると想定される。神経化学的知見および遺伝学的知見などからなる生物学的要因とともに、病前性格やライフストレスなどの関わる状況因ないしは心理社会的要因が考えられている。

【 0 0 0 3 】

鬱病の症状としては、抑うつ状態、アンヘドニア（快い体験を味わえないこと）、精神運動抑制、思考／認知のゆがみ、不安と焦燥、身体（自律神経）症状などが挙げられる。

【 0 0 0 4 】

鬱病の治療薬（抗鬱薬）として現在使用されているものとしては、イミプラミン、クロミプラミン、トリミプラミンなどの三環系抗鬱薬、マプロチリン、ミアンセリンなどの四環系抗鬱薬、トリアゾロピリジン系のトラゾドン、ベンズケトオキシム系の選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンなどが挙げられる。

10

【 0 0 0 5 】

しかし、三環系あるいは類似の環状抗鬱薬では、抗コリン作用（口渇、近点がぼやける、便秘、排尿困難）、抗ヒスタミン作用（体重増加、眠気）、抗アドレナリン作用（姿勢性低血圧、めまい、ふらつき）、心毒症などの副作用や、過剰摂取による急性中毒が指摘されている。

【 0 0 0 6 】

また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬では、セロトニン症候群の発症の危険が指摘されている。従って、より副作用の少ない抗鬱作用を有する薬剤の提供が求められている。

20

【 0 0 0 7 】

最近になって、セントジョーンズワートが鬱病に有効であるとの報告がなされている（K.Lindle et al., *British Medical Journal*, 313, 253 (1996)）。セントジョーンズワートは、*Hypericum perforatum*（和名セイヨウオトギリソウ）の開花期に収穫した地上部分を乾燥させたものであって、欧州では古くから抽出したオイルを創傷や神経痛などの治療薬として使われてきたものである。

【 0 0 0 8 】

また、セントジョーンズワートに含まれるフラボノイド化合物であるヒペロシドやイソクエルシトリンが抗鬱作用に関与することが指摘されている（V.Butterweck, et al., *Planta Med.* 66, 3-6 (2000)）。

30

【 0 0 0 9 】

しかしながら、セントジョーンズワートにはヒペリシンというアントラキノンのダイマー構造を持つ化合物が含まれており、この化合物が重篤な副作用として光過敏症を示すことが知られている（B. Geoffrey, *Lancet (North American Edition)*, 352, 1121-1122, (1998)）。

【 0 0 1 0 】

また、セントジョーンズワート中の成分であるヒペルフォリンは薬物代謝酵素を誘導させ、サイクロスポリンのような医薬品の体内動態に影響を及ぼすことが知られている（F.-B. & nbsp; Adriane, *Lancet*, 355, 9198, 134-138, (2000)、L. B. Moore et al., *Proc. Natl. Acad. USA*, 97, 7500-7502, (2000)）。

40

【 0 0 1 1 】

羅布麻はその葉を中国ではお茶の葉の代わりとして利用され、解熱、高血圧、心不全、気管支炎、水腫、神経衰弱などに有効であるとされている。

【 0 0 1 2 】

最近、ラフマの葉を焙煎したお茶（羅布麻茶）がコレステロール低下作用（特開平 9 - 2 2 4 6 2 3）や感染症の予防、治療効果（特開平 1 0 - 1 6 7 9 7 8）を示すことが報告されている。

【 0 0 1 3 】

これらのお茶、すなわち羅布麻の熱水抽出物は通常 1 ~ 2 % のフラボノイドを含み、 4 %

50

以上のフラボノイド化合物を含む事はない。

【0014】

また、羅布麻抽出物として4%以上のフラボノイド化合物を含むものは報告されていない。

【0015】

さらに、羅布麻、羅布麻茶、羅布麻抽出物が抗鬱作用を示すことは全く知られてはいない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、天然物由来で、ヒペリシンもヒペロフォリンも含まない、長期に服用してもより安全な抗鬱作用を有する食品、栄養補助食品、医薬品などの組成物並びにこれを用いて鬱病を治療する方法を提供することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、より安全な抗鬱剤を発見するために鋭意検討した結果、ラフマの葉よりフラボノイド化合物を4%以上含む新規な羅布麻抽出物を調製し、この抽出物が抗鬱作用を示すことを見出し本発明を完成するに至った。

【0018】

従って、本発明は、フラボノイド化合物を4%以上含む羅布麻抽出物を提供する。

【0019】

本発明はさらに、羅布麻抽出物を含有する抗鬱作用を有する組成物を提供する。組成物は食品、栄養補助食品または医薬品の形でありうる。

【0020】

本発明はさらに、羅布麻抽出物を用いて鬱病を治療する方法を提供する。

【0021】

【発明の実施の形態】

(1) 羅布麻抽出物

羅布麻は学名 *Apocynum venetum* L. の葉を用いる。また、羅布麻は採取したままの新鮮葉、それを乾燥させたもの、または焙煎させたものいずれでもよいが、乾燥させたもの又は焙煎させたものが望ましい。

【0022】

本発明における羅布麻抽出物としては、羅布麻を水あるいはエタノールまたは含水エタノールあるいは有機溶剤で抽出、濃縮して得られる抽出物、およびここで得られる抽出物をアクリル系またはスチレン系またはメタクリル系または芳香族系合成吸着剤に吸着させ、10~95%濃度までの含水エタノールで溶出されてくる画分を濃縮して得られる抽出物、およびその抽出物を乾燥して得られる抽出物であって、フラボノイド化合物を4%以上含むものを用いる。抽出物中のフラボノイド化合物の含量は好ましくは4~50%であり、より好ましくは4~10%である。

【0023】

本発明でフラボノイド化合物というときには、2つのフェニル基がピラン環あるいはそれに類似の構造の3つの炭素原子を介して結合している物質群をいい、カルコン、フラバノン、フラボン、フラボノール、フラバノノール、フラバノール(カテキン)、イソフラボン、アントシアン類を含む。

【0024】

本発明の羅布麻抽出物としては、フラボノイド化合物であるヒペロシドとイソクエルシトリンをあわせた含量が4%以上含まれるものが好ましい。また、本発明の羅布麻抽出物としては、フラボノイド化合物であるヒペロシド、イソクエルシトリン、アストラガリンおよびトリフォリンをあわせた含量が4%以上含まれるものが好ましい。これらの化合物はいずれもフラボノールの配糖体である。

【0025】

10

20

30

40

50

羅布麻抽出物中のフラボノイド化合物の含量は、例えば高性能液体クロマトグラフィーで分析し、分光光学的に280nm~340nmの範囲で測定することができる。

【0026】

また、本発明の羅布麻抽出物はヒペリシン及びヒペロフォリンを含まない。羅布麻抽出物中のヒペロフォリンおよびヒペリシンは高性能液体クロマトグラフを用い(VonJ. Holzland E. Ostrowski, Deutche Apotecker Zeit. 127, 1227-30 (1987))、カラムYMC PAK ODS 100 X 6mm i.d.、移動層:アセトニトリル:メタノール:水:リン酸=55:45:1:0.1、1mL/min.、ヒペロフォリンは検出波長254nmでモニターすると、8.9分にピークが現れ、ヒペリシンは検出波長590nmでモニターすると、14.3分にピークが現れることにより分析することができる。

10

【0027】

本発明の羅布麻抽出物はこの方法で分析するとき、ヒペリシン及びヒペロフォリンに対応するピークを示さない。

【0028】

(2) 組成物

本発明はさらに、羅布麻抽出物を含む抗鬱作用を有する組成物を提供し、組成物は食品、栄養補助食品または医薬品の形でありうる。

【0029】

組成物に用いる羅布麻抽出物としては、上述したフラボノイド化合物の含量が4%以上であるものが好ましいが、これ以下であってもよい

20

【0030】

本発明の組成物が医薬用組成物であるときの投与方法は特に限定されるものではないが、経口投与可能な剤形が好ましい。本発明の医薬用組成物は種々の剤形とすることができる。

【0031】

例えば、経口投与のためには、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤、溶液剤、酒精剤、シロップ剤、エキス剤、エリキシル剤とすることができるが、これらに限定されない。また、製剤には薬剤的に許容できる種々の担体を加えることができる。

【0032】

例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、コーティング剤、ビタミンC、抗酸化剤を含むことができるが、これらに限定されない。

30

【0033】

本発明の医薬用組成物の投与量は、一般的には、羅布麻抽出物に換算して成人1日用量として1mg~2000mg、好ましくは1mg~1000mg、または総フラボノイドとして0.01mg~300mgを使用する。

【0034】

もちろん個別的に、投与されるヒトの年齢、体重、症状、投与経路、投与期間、治療経過等に応じて変化させることもできる。

40

【0035】

1日あたりの量を数回に分けて投与することもできる。また、他の抗鬱剤や治療法と組み合わせ投与することもできる。

【0036】

本発明の組成物は、食品又は栄養補助食品の形態とすることもできる。例えば、羅布麻抽出物を原材料に配合することにより、麺類、パン、キャンディー、ゼリー、クッキー、スープ、健康飲料の形態とすることができる。

【0037】

このような食品、栄養補助食品には羅布麻抽出物の他に、鉄、カルシウム等の無機成分、種々のビタミン類、オリゴ糖、キトサン等の食物繊維、大豆抽出物等のタンパク質、レシ

50

チンなどの脂質、ショ糖、乳糖等の糖類を加えることができる。

【0038】

また、本発明羅布麻抽出物に、高麗ニンジン抽出物、イチョウ葉抽出物、ツボクサ抽出物、エゾウコギ抽出物、オウギ抽出物、ガラナ抽出物、マカ抽出物、タンポポ抽出物、アーティチョーク抽出物、ゲンチアナ抽出物、シサンドラ抽出物、などを組み合わせることにより、精神的ストレスから陥る鬱症状の改善効果を有する食品、栄養補助食品、医薬品などの組成物が得られる。

【0039】

また、本発明羅布麻抽出物に、ブラックコホシユ抽出物、西洋カボチャ抽出物、大豆抽出物、甘草抽出物、当帰抽出物、西洋ニンジンボク抽出物、ザクロ抽出物、ヤムイモ抽出物、などを組み合わせることにより、更年期障害の症状である鬱状態の改善効果を有する食品、栄養補助食品、医薬品などの組成物が得られる。

【0040】

(3) 鬱病

鬱病の種類および分類については様々なものが提案されているが、本発明でいう鬱病とは、例えば、世界保健機構 (World Health Organization) が発表している「国際疾病分類・第10版」(International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 10th version; ICD-10) によって「鬱病」関連障害と分類されている疾患、あるいは米国精神医学会 (American Psychiatric Association, APA) が発表している「精神障害の診断と統計分類のための手引き」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) のDSM-IVによる多軸診断によって評価される「鬱病」をいうものとする。

【0041】

従って、本発明にいう「抗鬱作用を有する」とは、これらの鬱病の何らかの症状を軽減、改善もしくは予防することをいう。

【0042】

「抗鬱作用を有する」効果を示すかどうかは患者本人の改善感、医師の診断による効果などにより判断できる。

【0043】

(4) 効果

本発明の羅布麻抽出物の抗鬱作用を、抗鬱作用を評価する方法として一般的に使われているフォースト・スイミング・テスト (Porsolt et al, Nature, 266, 730-732, (1977)) に従って試験した。その結果、羅布麻抽出物は公知の三環系抗鬱薬であるイミプラミン-HCLと匹敵しうる抗鬱作用を示した。

【0044】

本発明を以下の実施例でさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されない。種々の変更、修飾が当業者には可能であり、これらの変更、修飾も本発明に含まれる。

【0045】

【実施例】

実施例1：羅布麻抽出物の調製(1)

乾燥羅布麻をラボミキサーにより粉碎し、その粉碎物1kgに6Lの70%エタノールを加え、2時間加熱環流後、ろ過し抽出液を得た。抽出残渣を再度6Lの70%エタノールにて2時間加熱環流した後、ろ過し抽出液を得た。1回目の抽出液と2回目の抽出液をあわせ、60度にて減圧濃縮し約1/10容量まで濃縮後、60度で一晩減圧乾燥を行い、固形物として290gを得た。この固形物中のヒペロシドとイソクエルシトリンの含量を、ウォーターズ社製高性能液体クロマトグラフィーマルチソルベント送液システム600E、およびウォーターズ社製2487デュアルUV/VIS検出器を用いて、分析カラムとしてSHISEIDO CAPCELL PAK C18(UG)4.6mm i.d. x 150mm、検出波長330nm、移動層0.1%トリフルオロ酢酸水：0.1%トリフルオロ酢酸と50%アセトニトリルを含む水=85：15、流速1.0ml/minの条件で定量した結果、ヒペロシド含量は0.8%、イソクエルシトリン含量は0.9%で

10

20

30

40

50

あった。

【0046】

実施例2：羅布麻抽出物の調製(2)

実施例1で得られた抽出液を、約1/20容量まで濃縮後、2倍量の水を加え懸濁させた後、硫酸によりpHを3に調整し、珪藻土を加えボディーフィードした。この液を、珪藻土を敷きつめたろ紙の上に注ぎ、ろ過し不溶物を除去した。得られたろ過液を、合成吸着樹脂HP20 1L(三菱化学社製)に通液させ、有効成分を吸着させた後、水2Lで水洗し糖質などを除去した。その後、70%エタノール2Lで脱離し有効成分を含む画分を集め、60度にて減圧濃縮し、約1/10容量まで濃縮後、80度で一晩減圧乾燥を行い、固形物として95gを得た。この固形物中のヒペロシドとイソクエルシトリンの含量を、ウォーターズ社製高性能液体クロマトグラフィーマルチソルベント送液システム600E、およびウォーターズ社製2487デュアルUV/VIS検出器を用いて、分析カラムとしてSHISEIDO CAPCELL PAK C18(UG)4.6mm i.d. x 150mm、検出波長330nm、移動層0.1%トリフルオロ酢酸水:0.1%トリフルオロ酢酸と50%アセトニトリルを含む水=85:15、流速1.0ml/minの条件で定量した結果、ヒペロシド含量2.1%、イソクエルシトリン含量2.7%であった。

10

【0047】

なお、上記固形物中のヒペルフォリンおよびヒペリシン含量を、高性能液体クロマトグラフを用い(Von J. Holzl and E. Ostrowski, Deutche Apotecker Zeit. 127, 1227-30 (1987))、カラムYMC PAK ODS 100X6mm i.d.、移動層:アセトニトリル:メタノール:水:リン酸=55:45:1:0.1、1ml/minで試験した。ヒペロフォリンは検出波長254nmでモニターすると、8.9分にピークが現れ、ヒペリシンは検出波長590nmでモニターすると、14.3分にピークが現れるが、上記固形物はこの方法で分析するとき、ヒペリシン及びヒペルフォリンに対応するピークを示さなかった。

20

【0048】

実施例3：羅布麻抽出物の抗鬱作用(急性投与)

抗鬱作用を評価する方法として一般的に使われているフォースト・スイミング・テスト(Porsolt et al, Nature, 266, 730-732, (1977))に従って以下のように行った。雄のCD系ラット(230g-250g)を試験に用いた。40匹のラットを8匹ずつに群分けし、イミプラミン30mg/kg投与群、ラフマエキス125mg/kg、250mg/kg、および500mg/kg各投与群、及び精製水投与群とした。検液はテストの前24時間、5時間、および1時間前に経口投与した。17cmの深さに25度の水を入れたプレキシガラスシリンダー(40x18cm i.d.)にラットを入れ、15分間泳がせてラットにシリンダーから逃げられないことを予め学習させた。検液を最終投与した1時間後にシリンダー中で5分間泳がせ、その間の活動をビデオカメラに記録し、活動を停止している累計時間を集計した。全てのテストは午後1時から3時の間に行った。テープの評価は投与群の識別を知らされていない人により行った。

30

【0049】

実施例2により調製した羅布麻抽出物を精製水に溶解または懸濁し、イミプラミン-HCL(イミプラミンは公知の三環系抗鬱薬である)は精製水に溶解して被検液を調製した。被検液の投与量は10ml/kg体重とした。各群8匹の実験動物の結果を平均±SEで表した。コントロール群に対する統計学的有意差はANOVA検定を行い、多重比較検定はフィッシャー-PLSD法で行った(p<0.05:*)。結果は表1に示したように、羅布麻抽出物125mg/kg投与群とイミプラミン30mg/kg投与群では、コントロール群に比べ活動停止時間が有意に短縮された。

40

【0050】

表1

検体	活動停止時間 (秒)
コントロール	209±20
羅布麻抽出物 500 mg/kg	162±23
羅布麻抽出物 250 mg/kg	192±28
羅布麻抽出物 125 mg/kg	112±29*
Imipramine 30mg/kg	137±18*

【 0 0 5 1 】

実施例 4 : 抗鬱作用 (反復投与)

抗鬱作用を評価する方法として一般的に使われているフォースト・スイミング・テスト (Porsolt et al , Nature , 266 , 730 - 732 , (1977)) に従って実施例 3 と同様に行った。雄の CD 系ラット (230 g - 250 g) を試験に用いた。40 匹のラットを 8 匹ずつに群分けし、イミプラミン 20 mg / kg 投与群、ラフマエキス 30 mg / kg、60 mg / kg、および 125 mg / kg 各投与群、及び精製水投与群とした。検液は毎日午後 3 時から 4 時の間に経口投与した。17 cm の深さに 25 度の水を入れたプレキシガラスシリンダー (40 x 18 cm i . d .) にラットを入れ、15 分間泳がせてラットにシリンダーから逃げられないことを予め学習させた。最終投与の 1 時間後に 5 分間泳がせ、その間の活動をビデオカメラに記録し、活動を停止している累計時間を集計した。全てのテストは午後 1 時から 3 時の間に行った。テープの評価は投与群の識別を知らされていない人により行った。

【 0 0 5 2 】

実施例 2 により調製した羅布麻抽出物を精製水に溶解または懸濁し、イミプラミン-HCL は精製水に溶解して被検液を調製し、被検液の投与量は 10 ml / kg 体重とした。各群 8 匹の実験動物の結果を平均 ± SE で表した。コントロール群に対する統計学的有意差は ANOVA 検定を行い、多重比較検定はフィッシャー - P L S D 法で行った (p < 0 . 05 : *) 。結果は表 2 に示したように、羅布麻抽出物 30 mg / kg と 125 mg / kg、およびイミプラミン 20 mg / kg 投与群では、コントロール群に比べ活動停止時間が有意に短縮された。

【 0 0 5 3 】

表 2

検体	活動停止時間 (秒)
コントロール	161.54±16.5
羅布麻抽出物 125 mg/kg	123.5±15.5*
羅布麻抽出物 60 mg/kg	132±10.7
羅布麻抽出物 30 mg/kg	121 ±11.5*
imipramine 20 mg/kg	97.91±9.6*

【 0 0 5 4 】

実施例 5 : 製剤例

表 3 に示す量の乳糖と実施例 2 で調製した本羅布麻抽出物を良く混合した。この混合物をゼラチンカプセルに充填することによりカプセル剤を製造した。

【 0 0 5 5 】

表 3

成分	重量部
本発明羅布麻抽出物	200
乳糖	50

【 0 0 5 6 】

実施例 6 : 製剤例

表 4 に示す量の乳糖と実施例 2 で調製した本羅布麻抽出物とエゾウコギ抽出物を良く混合した。この混合物を直接打錠機により直径 8 mm の丸剤を製造した。

【 0 0 5 7 】

表 4

10

20

30

40

成分	重量部
本発明羅布麻抽出物	200
エゾウコギ抽出物	100
乳糖	50

【0058】

実施例7：製剤例

表5に示す量の乳糖と実施例2で調製した本羅布麻抽出物とブラックコホシユ抽出物をよく混合し、この混合物を直接打錠機により三角錠剤を製造した。

【0059】

表5

成分	重量部
本発明羅布麻抽出物	200
ブラックコホシユ抽出物	20
乳糖	80

10

【0060】

実施例8：製剤例

表6に示す量の乳糖と実施例2で調製した本羅布麻抽出物と大豆抽出物をよく混合し、この混合物をゼラチンカプセルに充填することによりカプセル剤を製造した。

【0061】

表6

成分	重量部
本発明羅布麻抽出物	200
大豆抽出物	100
乳糖	50

20

【0062】

【発明の効果】

本発明はフラボノイド化合物を4%以上含むことを特徴とする羅布麻抽出物を提供するものである。本羅布麻抽出物は抗鬱作用を示し、抗鬱剤の成分として有用である。また、本羅布麻抽出物は鬱症状の改善を目的とした食品・栄養補助食品・医薬品などの組成物に利用できる。

フロントページの続き

- (72)発明者 西部 三省
北海道札幌市南区澄川六条4丁目5-25
- (72)発明者 佐々木 務
千葉県八日市場市平木3666-8
- (72)発明者 妹尾 修次郎
千葉県千葉市稲毛区稲毛3-8-9-206
- (72)発明者 Veronika Butterweck
Gasselstiege 56, 48159 Muenster, Germany

審査官 鶴見 秀紀

- (56)参考文献 特開平09-002917(JP,A)
松田久司 他, 羅布麻(*Apocynum venetum* L)ほう煎葉の生物活性成分, 日本薬学会年会要旨集, 2000年 3月 5日, Vol.120th, No.2, Page.76
NISHIBE S., et al, Flavonoid Content in *Apocynum* and *Poacynum* Leaves and Lipid-Peroxidation-Inhibiting Effect of Flavonoids, *Nat Med*, 1994年, Vol.48, No.4, Page.322-323
BUTTERWECK V. et al, Flavonoids from *Hypericum perforatum* Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test, *Planta Med*, 2000年 2月, Vol.66, No.1, Page.3-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/24
A23L 1/30
A61K 31/353
A61K 31/7048
CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)