

明 細 書

発明の名称：

エルゴチオネインを含有する更年期症状の予防又は改善用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、エルゴチオネインを含有する更年期症状の予防又は改善用組成物等に関する。

背景技術

[0002] 更年期症状は、男性ホルモン又は女性ホルモンの分泌減少によって誘発される症状である。女性の場合、卵巣の老化によるエストロゲンの分泌減少によって閉経前後約2～10年にわたって現れる疾患で、高熱、汗、不眠症、うつ病、尿失禁、抜け毛、筋肉の痛み及び骨粗鬆症といった症状が誘発される。男性の場合は、血中テストステロンの減少により、上記の症状に加えて勃起力減退、性欲減退、排尿障害及び血中コレステロール代謝異常といった症状が誘発される。

[0003] こうした更年期症状の予防及び治療のために、ホルモン代替療法、非ステロイド系製剤等が開発されており、現在、ホルモン代替療法がもっとも効果的な方法として使用されている。しかし、ホルモンを長期投与する場合には、発癌リスク、頭痛、体重増加といった副作用等が発生するおそれがある。更年期症状の予防又は改善作用を有し、日常的に飲食品等としても摂取可能な、より安全な成分が切実に求められている。

[0004] エルゴチオネインは、キノコ等に含まれるアミノ酸であり、天然にはL体が存在する。特許文献1には、エルゴチオネイン、ナイアシン及びパントテン酸を含むキノコの子実体の抽出液を頭頂部に塗布することにより増毛効果が確認されたことが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2009-275027号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献1では、エルゴチオネイン単独の増毛効果や、更年期症状への影響については何ら記載されていない。

[0007] 本発明は、更年期症状の予防又は改善用組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討した結果、L-エルゴチオネイン又はその塩が、更年期症状を予防又は改善する作用を有することを見出した。

[0009] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下の更年期症状の予防又は改善用組成物に関する。

〔1〕エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有する、更年期症状の予防又は改善用組成物。

〔2〕上記更年期症状が、筋肉の疼痛、勃起力低下、泌尿生殖器機能低下、頭髮の毛量及び／又は質の低下並びに精力低下からなる群より選択される少なくとも1つの症状である、上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕上記更年期症状が、男性更年期症状である、上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕ATP感受性カリウムチャンネルを介して更年期症状を予防又は改善する、上記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の組成物。

〔5〕ホスホジエステラーゼ5又はホスホジエステラーゼ7A1を阻害する、上記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物。

〔6〕経口用組成物である上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の組成物。

〔7〕飲食品である上記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の組成物。

〔8〕「更年期の症状を予防する」、「更年期の症状を改善する」、「中高年のホルモン不足をサポートする」、「中高年の生殖機能を改善する」、「中高年の排尿障害を改善する」、「中高年の抜毛を予防する」、「中高年の

抜毛を改善する」及び「中高年の精力低下を改善する」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の組成物。

〔9〕エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、更年期症状の予防又は改善方法。

〔10〕更年期症状を予防又は改善するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、更年期症状の予防又は改善用組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、L-エルゴチオネインによるホスホジエステラーゼ5の阻害活性を評価したグラフである。

[図2]図2は、L-エルゴチオネインによるホスホジエステラーゼ7A1の阻害活性を評価したグラフである。

[図3]図3は、L-エルゴチオネインによるATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性を評価したグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の更年期症状の予防又は改善用組成物は、エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有する。以下では、本発明の更年期症状の予防又は改善用組成物を本発明の組成物ともいう。

エルゴチオネインは、含硫アミノ酸の一種である。本発明において、エルゴチオネインは、好ましくはL-エルゴチオネインである。

エルゴチオネインの塩としては、薬理学的に許容される塩又は飲食品に許容される塩であれば特に限定されず、酸性塩及び塩基性塩のいずれであってもよい。酸性塩として、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

。塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

[0013] エルゴチオネイン又はその塩は、その形態や製造方法等によって、何ら制限されるものではない。エルゴチオネイン又はその塩は、化学合成品を使用してもよく、天然物から抽出及び精製したものを使用してもよい。Ｌーエルゴチオネインは、ヒラタケ科ヒラタケ属のキノコであるタモギタケ (Golden/Yellow Oyster Mushroom) (学名: *Pleurotus cornucopiae* var. *citrinopileatus*) に多く含有される。Ｌーエルゴチオネインは、ホワイトボタンマッシュルーム、クリミニマッシュルーム、ポータベラ (*Portabell*a) マッシュルーム等のツクリタケ (学名: *Agaricus bisporus*)、ヒラタケ (Grey Oyster Mushroom) (学名: *Pleurotus ostreatus*)、シイタケ (学名: *Lentinula edodes*)、マイタケ (学名: *Grifola frondosa*)、レイシ (学名: *Ganoderma lucidum*)、ヤマブシタケ (学名: *Hericium erinaceus*)、ヤナギマツタケ (学名: *Agrocybe aegerita*)、アンズタケ (学名: *Cantharellus cibarius*)、ポルチーニ (学名: *Boletus edulis*)、アミガサダケ (学名: *Morchella esculenta*) 等のキノコにも含まれる。天然物からＬーエルゴチオネインを得る場合は、タモギタケから抽出等することが好ましい。エルゴチオネイン又はその塩は、微生物発酵で製造することもできる。エルゴチオネイン又はその塩は、単離されたものであってもよい。

[0014] Ｌーエルゴチオネイン又はその塩は、天然物や飲食品に含まれ、食経験がある化合物である。このため安全性の観点から、エルゴチオネイン又はその塩は、例えば長期摂取することにも問題が少ないと考えられる。本発明によれば、安全性が高い更年期症状の予防又は改善用組成物を提供することができる。

[0015] 更年期症状は、男性ホルモン又は女性ホルモンの分泌減少によって誘発される症状であるが、その症状は多岐にわたっている。従って、更年期症状の予防又は改善用組成物としては、複数の効果を発揮するものが望ましい。

上記更年期症状は、筋肉の疼痛、勃起力低下、泌尿生殖器機能低下、頭髮の毛量及び／又は質の低下並びに精力低下からなる群より選択される少なくとも1つの症状であることが好ましい。泌尿生殖器機能低下としては、例えば排尿障害が挙げられる。精力低下とは、精神や肉体の活動する力が衰えることをいう。本発明において、上記更年期症状は男性更年期症状又は女性更年期症状であってよいが、男性更年期症状であることが好ましい。男性更年期症状としては、上記に例示した症状が挙げられるが、この限りではない。

[0016] 後記の実施例に示すように、Ｌ－エルゴチオネインは、ＡＴＰ感受性カリウム（ＫＡＴＰ）チャネルへの基質結合を阻害する作用を有する。また、Ｌ－エルゴチオネインは、ホスホジエステラーゼ５（ＰＤＥ５）及びホスホジエステラーゼ７Ａ１（ＰＤＥ７Ａ１）を阻害する作用を有する。

血管平滑筋ＡＴＰ感受性カリウムチャネルの開口により、毛組織の血流が改善すると知られている。また、ミトコンドリアＡＴＰ感受性カリウムチャネルの開口が、毛母細胞のアポトーシスを抑制することも分かっている。さらに、ＡＴＰ感受性カリウムチャネルの開口が、毛乳頭細胞を増殖させることも分かっている。よって、エルゴチオネイン又はその塩は、ＫＡＴＰチャネルを介して、頭髮の毛量及び／又は質の低下を改善することができる。

[0017] また、ＰＤＥ５が阻害されると、血管平滑筋の弛緩などに関わるｃＧＭＰの分解が抑制され、血管拡張や平滑筋弛緩といった効果が認められる。この効果により、血流や酸素供給を増加させ、前立腺肥大における排尿障害を改善することや勃起不全を改善することが知られている。また、ＰＤＥ５が阻害されると、マウスにおいてトレッドミル後の筋肉損傷を軽減し、持久力パフォーマンスを改善することが知られている（*J Appl Physiol*（1985），2019 Jun 1；126（6）：1737－1745）。上記のように、ＰＤＥ５の阻害により、勃起力低下、泌尿生殖器機能低

下及び精力低下を予防又は改善することができる。エルゴチオネイン又はその塩は、PDE5の阻害により、勃起力低下、泌尿生殖器機能低下及び精力低下を予防又は改善することができる。

[0018] また、PDE7A1の阻害により、サイトカイン産生が抑制されて抗炎症効果が発揮されることが知られている。また、KATPチャネルへの基質結合が阻害されると、KATPチャネルが開口して血管が拡張することが知られている。炎症が抑制されることで、筋肉の疼痛が予防又は改善される。また、血管が拡張することにより血流が改善し、筋肉の疼痛が予防又は改善されると考えられる。従って、エルゴチオネイン又はその塩は、PDE7A1を阻害することにより、及び／又は、KATPチャネルを介する作用により、筋肉の疼痛を予防又は改善することができる。

[0019] 本発明の組成物は、更年期症状を予防又は改善するために使用される。症状の予防は、発症を防止すること、発症を遅延させること、発症率を低下させること、発症のリスクを軽減すること等を包含する。症状の改善は、対象を当該症状から回復させること、症状を軽減すること、症状を好転させること、症状の進行を遅延させること、防止すること等を包含する。回復は、部分的な回復を含む。

[0020] 本発明の組成物は、経口用組成物、非経口用組成物のいずれであってもよいが、好ましくは経口用組成物である。

経口用組成物として具体的には、飲食品、経口用の医薬品、医薬部外品等が挙げられ、好ましくは飲食品又は経口用の医薬品であり、より好ましくは飲食品である。本発明の組成物は、飲食品、医薬品、医薬部外品等に配合して使用される素材又は製剤等であってもよい。

[0021] 本発明の組成物は、治療的用途（医療用途）又は非治療的用途（非医療用途）のいずれにも適用することができる。非治療的とは、医療行為、すなわち人間の手術、治療又は診断を含まない概念である。

[0022] 本発明の組成物は、本発明の効果を損なわない限り、エルゴチオネイン又はその塩に加えて、任意の添加剤、任意の成分を含有することができる。これ

らの添加剤及び成分は、組成物の形態等に応じて選択することができる。本発明の組成物を経口用組成物とする場合は、一般的に飲食品、医薬品、医薬部外品等の経口用組成物に使用可能な添加剤等を使用できる。

[0023] 本発明の組成物を、飲食品、医薬品、医薬部外品等とする場合、その製造方法は特に限定されず、一般的な方法により製造することができる。

本発明の経口用組成物の形態は特に限定されず、固体状（粉末状、顆粒状、タブレット状等）、液状、ペースト状等であってよい。

[0024] 例えば本発明の組成物を飲食品とする場合、エルゴチオネイン又はその塩に、飲食品に使用可能な成分（例えば、食品素材、必要に応じて使用される食品添加物等）を配合して、種々の飲食品とすることができる。飲食品は特に限定されず、例えば、一般的な飲食品、健康食品、健康補助食品、健康飲料、機能性表示食品、特定保健用食品、病者用飲食品等が挙げられる。上記健康食品、健康補助食品、機能性表示食品、特定保健用食品等は、例えば、細粒剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル剤、ドライシロップ剤、シロップ剤、液剤、飲料、ドリンク剤、流動食等の各種製剤形態として使用することができる。

[0025] 本発明の組成物を医薬品又は医薬部外品とする場合、例えば、エルゴチオネイン又はその塩に、薬理学的に許容される担体、必要に応じて添加される添加剤等を配合して、各種剤形の医薬品又は医薬部外品とすることができる。そのような担体、添加剤等は、医薬品又は医薬部外品に使用可能な、薬理学的に許容されるものであればよく、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、着色剤等の1又は2以上が挙げられる。医薬品又は医薬部外品の投与（摂取）形態としては、経口又は非経口（経皮、経粘膜、経腸、注射等）投与の形態が挙げられる。本発明の組成物を医薬品又は医薬部外品とする場合、経口用医薬品又は経口用医薬部外品とすることが好ましい。医薬品又は医薬部外品の経口投与のための剤形としては、液剤、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、糖衣錠、カプセル剤、懸濁液、乳剤、チュアブル剤等が挙げられる。非経口投与のための剤型としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏

剤、ローション剤、貼付剤、坐剤、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）等が挙げられる。

[0026] 本発明の組成物を摂取させる又は投与する対象（投与対象ということもできる）は、特に限定されない。好ましくはヒトである。

一態様において、投与対象として、更年期症状の予防又は改善を必要とする又は希望する対象が挙げられる。このような対象として、例えば、中高年者等が挙げられる。一態様において、本発明の組成物は、中高年者用の更年期症状の予防又は改善用組成物として好適に使用される。中高年者は、高齢者を含む。高齢者は、例えば、60歳以上又は65歳以上のヒトであってよい。中高年者は、例えば、40歳以上のヒトであってよい。一態様において、中高年者の中でも、対象として40歳以上、70歳以下が好ましい。投与対象は、健常者であってよい。本発明の組成物は、例えば、更年期症状の予防又は改善を目的として、健常者に対して使用することもできる。本発明において、特に好ましい対象は、45歳以上、65歳以下の健常なヒトである。

[0027] 本発明の組成物に含まれるエルゴチオネイン又はその塩の含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

本発明の組成物に含まれるエルゴチオネイン又はその塩の含有量は、エルゴチオネイン換算で、例えば、0.0001重量%以上が好ましく、0.001重量%以上がより好ましく、また、90重量%以下が好ましく、50重量%以下がより好ましい。

一態様において、本発明の組成物に含まれるエルゴチオネイン又はその塩の含有量は、エルゴチオネイン換算で、0.0001～90重量%が好ましく、0.001～50重量%がより好ましい。エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定することができる。

[0028] 本明細書中、エルゴチオネイン換算の量又はこれに類する表現は、エルゴチオネインの場合はその量を意味し、エルゴチオネインの塩の場合は、当該塩のモル数に、エルゴチオネインの分子量を乗じて得られる値を意味する。

[0029] 本発明の組成物は、その形態に応じた適当な方法で摂取又は投与することができる。一態様において、本発明の組成物は、経口で摂取（経口投与）されることが好ましい。本発明の組成物の投与量（摂取量ということもできる）は特に限定されず、更年期症状の予防又は改善効果が得られるような量であればよく、投与形態、投与方法、対象の体重などに応じて適宜設定すればよい。

[0030] 一態様において、本発明の組成物を、ヒト（成人）を対象に経口で摂取させる又は投与する場合、その投与量は、エルゴチオネイン又はその塩の投与量（エルゴチオネイン換算）として、1日当たり、好ましくは2mg以上、より好ましくは5mg以上、さらに好ましくは7mg以上、また、好ましくは50mg以下、より好ましくは25mg以下、さらに好ましくは20mg以下である。一態様において、本発明の組成物の投与量は、エルゴチオネイン又はその塩の投与量（エルゴチオネイン換算）として、ヒト（成人）であれば、1日当たり、好ましくは2～50mg、より好ましくは5～25mg、さらに好ましくは5～20mg、さらにより好ましくは7～20mgである。上記量を、1日1回以上、例えば、1日1回で又は数回（例えば2～3回）に分けて、摂取又は投与することが好ましい。一態様においては、上記量のエルゴチオネイン又はその塩を、ヒトに経口で摂取させる又は投与することが好ましい。上記の投与量は、体重60kgあたりの投与量であってよい。一態様において、本発明の組成物は、ヒトに、体重60kgあたり、1日あたり上記量のエルゴチオネイン又はその塩を摂取させる又は投与するために使用することができる。

[0031] 本発明の組成物は、エルゴチオネイン又はその塩の含有量が、成人の1日摂取量当たり、エルゴチオネイン換算で2～50mgであることが好ましく、5～25mgであることがより好ましく、5～20mgであることがさらに好ましく、7～20mgであることが特に好ましい。

[0032] 本発明の組成物には、例えば、更年期症状の予防又は改善作用を有する旨の機能の表示や、当該作用により発揮される機能の表示が付されていてもよい。

。このような表示として、例えば、筋肉の疼痛を予防又は改善する；勃起力低下を予防又は改善する；泌尿生殖器機能低下を予防又は改善する；頭髮の毛量及び／又は質の低下を予防又は改善する；精力低下を予防又は改善する旨の機能の表示が付されていてもよい。

本発明の組成物には、例えば、「更年期の症状を予防する」、「更年期の症状を改善する」、「中高年のホルモン不足をサポートする」、「中高年の生殖機能を改善する」、「中高年の排尿障害を改善する」、「中高年の抜毛を予防する」、「中高年の抜毛を改善する」及び「中高年の精力低下を改善する」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示が付されていてもよい。

一態様において、本発明の組成物は、上記の表示が付された飲食品であることが好ましい。また上記の表示は、上記の機能を得るために用いる旨の表示であってもよい。上記の表示は、組成物自体に付されてもよいし、組成物の容器又は包装に付されていてもよい。

[0033] 上述のように、エルゴチオネイン又はその塩は、K A T Pチャネルへの基質結合を阻害する。従って、エルゴチオネイン又はその塩は、K A T Pチャネルへの基質結合阻害のための有効成分として使用することもできる。エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有するK A T Pチャネルへの基質結合阻害用組成物も本発明の一つである。

また、エルゴチオネイン又はその塩は、ホスホジエステラーゼ5又はホスホジエステラーゼ7 A 1を阻害する。従って、エルゴチオネイン又はその塩は、ホスホジエステラーゼ5阻害のための有効成分、又は、ホスホジエステラーゼ7 A 1阻害のための有効成分として使用することもできる。エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ5阻害用組成物も本発明の一つである。また、エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ7 A 1阻害用組成物も本発明の一つである。

[0034] 本発明は、以下の方法も包含する。

エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、更年期症状の予防又は改善方法。

上記方法は、治療的な方法であってもよく、非治療的な方法であってもよい。

[0035] 本発明は、以下の使用も包含する。

更年期症状の予防又は改善するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。

上記使用は、治療的な使用であってもよく、非治療的な使用であってもよい。

エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与することにより、更年期症状を予防又は改善することが可能となる。

[0036] 上記の方法及び使用において、エルゴチオネイン又はその塩の好ましい態様は、上述した本発明の組成物と同じである。エルゴチオネイン又はその塩として、エルゴチオネイン又はその塩1種を使用してもよく、2種以上を使用してもよい。上記方法及び使用においては、1日に1回以上、例えば、1日1回～数回（例えば2～3回）、エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する（摂取させる）ことが好ましい。上記方法及び使用においては、エルゴチオネイン又はその塩を、経口投与（摂取）することが好ましい。上記の使用は、好ましくはヒトにおける使用である。

[0037] 上記方法及び使用においては、所望の作用が得られる量（有効量ということもできる）のエルゴチオネイン又はその塩を使用すればよい。エルゴチオネイン又はその塩の好ましい投与量や投与対象等は上述した本発明の組成物と同じである。エルゴチオネイン又はその塩は、そのまま投与してもよく、これを含む組成物として投与してもよい。例えば、上述した本発明の組成物を使用してもよい。

[0038] 本発明は、更年期症状の予防又は改善用組成物を製造するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用も包含する。

本発明は、更年期症状の予防又は改善における使用のための、エルゴチオネ

イン又はその塩でもある。

[0039] 本明細書において下限値と上限値によって表されている数値範囲、即ち「下限値～上限値」は、それら下限値及び上限値を含む。例えば、「1～2」により表される範囲は、1以上2以下を意味し、1及び2を含む。本明細書において、上限及び下限は、いずれの組み合わせによる範囲としてもよい。

実施例

[0040] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。

[0041] <実施例1>

(ホスホジエステラーゼの阻害活性評価)

Ｌ－エルゴチオネインの分子ターゲットを評価するため、ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 及びホスホジエステラーゼ7A1 (PDE7A1) に対する *in vitro* アッセイを実施した。*in vitro* アッセイは、Eurofins Panlabs への委託試験で実施した。試験は、下記の方法で行った。

[0042] (PDE5)

ヒト血小板から単離したPDE5 (Eurofins Cerep社製) を使用した。60 ngのPDE5を、44 mM Tris/HCl (pH 7.4)、3 mM MgCl₂、1.04 mMジチオトレイトール (DTT)、0.03%ウシ血清アルブミン (BSA)、2%グリセロール、200 mM NH₄Cl 及び0.1 μM Ci [³H] cGMPを含むバッファー中で、Ｌ－エルゴチオネイン (Ｌ－エルゴチオネイン濃度: 100 μM又は1000 μM) とともに22℃で30分間インキュベートした。Phosphodiesterase SPAビーズ (製品番号: RPNQ0150、PerkinElmer社製) を添加後、発光を検出器で検出し、[³H] 5' GMP量を指標にしてＬ－エルゴチオネインの阻害活性を評価した。Ｌ－エルゴチオネインを添加しない反応液の[³H] 5' GMP量をPDE5活性100%とし、Ｌ－エルゴチオネインを添加した反応液中の[³H] 5' GMP量から

、コントロールに対するPDE5相対活性(%)を求めた。阻害活性(%)は下記式で求めた。

阻害活性(%) = 100 - (L-エルゴチオネイン添加時のPDE5相対活性)

[0043] (PDE7A1)

昆虫細胞に発現させたヒト組換えPDE7A1 (Eurofins Cer e p社製)を使用した。0.6UのPDE7A1を、40mM Tris/HCl (pH7.4)、8mM MgCl₂及び0.035μM Ci [³H] cAMPを含むバッファー中で、L-エルゴチオネイン (L-エルゴチオネイン濃度: 100μM、1000μM) とともに22℃で30分間インキュベートした。Phosphodiesterase SPAビーズ (製品番号: RPNQ0150、PerkinElmer社製) を添加後、発光を検出器で検出し、 [³H] 5' AMP量を指標にしてL-エルゴチオネインの阻害活性を評価した。L-エルゴチオネインを添加しない反応液の [³H] 5' AMP量をPDE7A1活性100%とし、L-エルゴチオネインを添加した反応液中の [³H] 5' AMP量から、コントロールに対するPDE7A1相対活性(%)を求めた。阻害活性(%)は下記式で求めた。

阻害活性(%) = 100 - (L-エルゴチオネイン添加時のPDE7A1相対活性)

[0044] 図1は、L-エルゴチオネインによるホスホジエステラーゼ5の阻害活性を評価したグラフである。また、図2は、L-エルゴチオネインによるホスホジエステラーゼ7A1の阻害活性を評価したグラフである。図1及び図2における横軸の濃度(μM)は、L-エルゴチオネインの濃度である。L-エルゴチオネインは、PDE5及びPDE7A1に対して阻害活性を示した。PDE5は血管拡張作用や平滑筋弛緩作用により、血流や酸素供給を増加させ、前立腺肥大における排尿障害等の泌尿生殖器機能低下を改善することや、勃起力低下を改善することが知られている。また、PDE5の阻害により、持久力を改善することが知られており、更年期の精力低下に対する予防又

は改善効果が推察される。

また、PDE7A1の阻害により、サイトカイン産生が抑制されて抗炎症効果が発揮され、筋肉の疼痛を予防又は改善することが知られている。よって、レーエルゴチオネインは、PDE5及びPDE7A1を阻害することにより、上記の効果を示すことが推察される。

[0045] <実施例2>

(ATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性評価)

レーエルゴチオネインが作用する分子ターゲットを評価するため、ATP感受性カリウム(KATP)チャネルに対する*in vitro*アッセイを実施した。*in vitro*アッセイは、Eurofins Panlabsへの委託試験で実施した。試験は、下記の方法で行った。

[0046] ラット大脳皮質の膜画分400 μ g(KATPチャネルを含む;Eurofins Cerep社製)を、50mM Tris-HClバッファー(pH7.4)中で、0.1nM [3 H] glibenclamide及びレーエルゴチオネイン(レーエルゴチオネイン濃度:100 μ M又は1000 μ M)とともに22 $^{\circ}$ Cで60分間インキュベートした。glibenclamideは、KATPチャネル抑制剤である。非特異的結合は、1 μ M glibenclamideの存在下で求めた(レーエルゴチオネイン非含有)。glibenclamideが過剰量存在すると、[3 H] glibenclamideはKATPチャネルへ結合できなくなるため、そこで検出される放射活性は非特異的な結合である。膜画分をフィルターでろ過して洗浄し、放射活性を指標にレーエルゴチオネインの基質結合阻害活性を評価した。KATPチャネルに結合している[3 H] glibenclamideが多いと、膜画分の放射活性が強くなる。

[0047] 図3は、レーエルゴチオネインによるATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性を評価したグラフである。横軸の濃度(μ M)は、レーエルゴチオネインの濃度である。

KATPチャネルの基質結合阻害活性(%)は、以下の手順により求めた。

Ｌ－エルゴチオネイン非含有の反応液（コントロール）中の膜画分の放射活性を１００％とし、Ｌ－エルゴチオネインを添加した反応液中の膜画分の放射活性から、Ｌ－エルゴチオネイン添加時（１００μＭ又は１０００μＭ）の、コントロールに対する相対活性（％）を求めた。Ｌ－エルゴチオネインによって、glibenclamideのKATPチャネルへの結合が阻害されると、膜画分の放射活性が弱くなる。そして、コントロールの膜画分の放射活性（１００％）から、Ｌ－エルゴチオネイン添加時の相対活性（％）を引くことで、KATPチャネルへの基質結合阻害活性（％）を求めた。

- [0048] Ｌ－エルゴチオネインは、ATP感受性カリウムチャネルに対して、基質であるglibenclamideの結合阻害活性を示した。血管平滑筋ATP感受性カリウムチャネルの開口により、毛組織の血流が改善すると知られている。また、ミトコンドリアATP感受性カリウムチャネルの開口が、毛母細胞のアポトーシスを抑制することも分かっている。さらに、ATP感受性カリウムチャネルの開口が、毛乳頭細胞を増殖することも分かっている。よって、Ｌ－エルゴチオネインは、ATP感受性カリウムチャネルを介して、頭髮の毛量及び／又は質の低下を改善すると推察される。
- また、KATPチャネルへの基質結合が阻害されると、KATPチャネルが開口して血管が拡張することが知られている。血管が拡張することにより血流が改善し、筋肉の疼痛が予防又は改善されと考えられる。よって、Ｌ－エルゴチオネインは、ATP感受性カリウムチャネルを介して、筋肉の疼痛が予防又は改善すると推察される。

請求の範囲

- [請求項1] エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有する、更年期症状の予防又は改善用組成物。
- [請求項2] 前記更年期症状が、筋肉の疼痛、勃起力低下、泌尿生殖器機能低下、頭髮の毛量及び／又は質の低下並びに精力低下からなる群より選択される少なくとも1つの症状である、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 前記更年期症状が、男性更年期症状である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] ATP感受性カリウムチャネルを介して更年期症状を予防又は改善する、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項5] ホスホジエステラーゼ5又はホスホジエステラーゼ7A1を阻害する、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項6] 経口用組成物である請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項7] 飲食品である請求項6に記載の組成物。
- [請求項8] 「更年期の症状を予防する」、「更年期の症状を改善する」、「中高年のホルモン不足をサポートする」、「中高年の生殖機能を改善する」、「中高年の排尿障害を改善する」、「中高年の抜毛を予防する」、「中高年の抜毛を改善する」及び「中高年の精力低下を改善する」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項9] エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、更年期症状の予防又は改善方法。
- [請求項10] 更年期症状を予防又は改善するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。