

明 細 書

発明の名称：

セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を含有する組成物

技術分野

[0001] 本発明は、セサミン類化合物、及び、フェルラ酸又はその塩を含有する組成物等に関する。

背景技術

[0002] 生物がその活動を維持するためには、エネルギーが必要不可欠である。エネルギー産生の大部分は、細胞内小器官の一つであるミトコンドリア内で行われる。食事から摂取された栄養源である糖、脂質、アミノ酸などが代謝され、NADH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）に変換される。次いで、NADHの電子がミトコンドリア呼吸鎖タンパク質（電子伝達系）に受け渡され、ATP（アデノシン三リン酸）の形でエネルギーが産生される。

[0003] 加齢、疾患等によってエネルギー産生は低下する。エネルギー産生の低下は、例えばヒトでは、細胞の働きの低下や身体機能の低下等をもたらす。このため、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持作用を有し、副作用の心配がなく継続摂取可能な成分が求められている。また、このような作用を有する成分をサプリメント等として摂取する場合、消費者が継続して摂取しやすい形態であることが望まれる。特に高齢者の場合、嚥下機能が衰えてくることから、例えば錠剤、カプセル剤等の経口用製剤は小型であることが望ましい。特に複数の成分を含む場合は体積が大きくなりがちであることから、経口用製剤の体積を抑えるため、少量でも効果の高い成分、又はこのような成分の組合せを用いることが望ましい。

[0004] セサミンは、ゴマに含まれる主要なリグナン化合物の一種である。特許文献1には、セサミン類と、 γ -オリザノールとを含有する組成物が抗疲労作用を有することが記載されている。フェルラ酸は、ポリフェノールの一種であり、抗酸化作用を有することが知られている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2009-73749号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、エネルギー産生を効果的に向上、促進、低下抑制又は維持することができる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

[0007] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、セサミン類化合物と、フェルラ酸又はその塩とを特定の比率で併用すると、エネルギー産生を向上、促進、低下抑制又は維持する作用が、セサミン類化合物を単独使用した場合の作用、及びフェルラ酸又はその塩を単独使用した場合の作用から予測される範囲を超えて、顕著に高まることを見出した。

[0008] 本発明は、以下に限定されるものではないが、以下の組成物等を包含する。

〔1〕（A）セサミン類化合物、及び、（B）フェルラ酸又はその塩を含有し、（A）セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、（B）フェルラ酸又はその塩のフェルラ酸換算の重量の比が、5～100である、組成物。

〔2〕上記セサミン類化合物が、セサミン及び／又はエピセサミンである上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕経口用組成物である上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕飲食品である上記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の組成物。

〔5〕化粧料である上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔6〕エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物である、上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の組成物。

〔7〕抗老化用組成物である、上記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の組成物。

〔８〕寿命延長用及び／又は健康寿命延長用組成物である、上記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の組成物。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、エネルギー産生を効果的に向上、促進、低下抑制又は維持することができる組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図１は、セサミン類化合物及びフェルラ酸のエネルギー産生への効果を示すグラフである。

[図2]図２は、セサミン類化合物及びフェルラ酸の組合せ（フェルラ酸／セサミン類化合物の重量比＝５）の酵母における分裂寿命延長効果を調べた結果を示すグラフである。

[図3]図３は、セサミン類化合物及びフェルラ酸の組合せ（フェルラ酸／セサミン類化合物の重量比＝１１）の酵母における分裂寿命延長効果を調べた結果を示すグラフである。

[図4]図４は、セサミン類化合物及びフェルラ酸の組合せ（フェルラ酸／セサミン類化合物の重量比＝２７）の酵母における分裂寿命延長効果を調べた結果を示すグラフである。

[図5]図５は、セサミン類化合物及びフェルラ酸の組合せ（フェルラ酸／セサミン類化合物の重量比＝５５）の酵母における分裂寿命延長効果を調べた結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の組成物は、（Ａ）セサミン類化合物、及び、（Ｂ）フェルラ酸又はその塩を含有する。本発明の組成物においては、（Ａ）セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、（Ｂ）フェルラ酸又はその塩のフェルラ酸換算の重量の比が、５～１００である。

[0012] 本発明において、セサミン類化合物とは、セサミン及びその類縁体を含む化合物の総称である。セサミン類化合物には、１種の化合物を単独で用いてもよく、２種以上の化合物を用いてもよい。セサミンは、ゴマに含まれる主要

なりグナン化合物の一種である。セサミン類縁体としては、エピセサミンの他、例えば特開平4-9331号公報に記載されたジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が挙げられる。セサミン類化合物の具体例としては、セサミン、エピセサミン、セサミノール、エピセサミノール、セサモール、セサモリン等を例示でき、これらの立体異性体又はラセミ体を単独で、または混合して使用することができる。セサミン類の代謝物（例えば、特開2001-139579号公報に記載）も、本発明の効果を示す限り、本発明におけるセサミン類化合物に含まれるセサミン類縁体であり、本発明に使用することができる。セサミン類化合物として使用できる代謝物として、例えば、特開2009-143884号に記載の化合物が挙げられる。セサミン類の代謝物として、SC1（（7 α , 7' α , 8 α , 8' α ）-3', 4'-methylenedioxy-7, 9':7', 9-diepoxylignane-3, 4-diol）、SC2（（7 α , 7' α , 8 α , 8' α ）-7, 9':7', 9-diepoxylignane-3, 3', 4, 4'-tetraol）が挙げられる。代謝物として、セサミンの代謝物が好ましく、SC1がより好ましい。

[0013] 本発明においては、セサミン類化合物として、セサミン及び／又はエピセサミンが好ましく、セサミン及びエピセサミンがより好ましい。セサミン及びエピセサミンを用いる場合、これらの比率は特に限定されないが、例えば、セサミン：エピセサミン（重量比）が1：0.1～1：9が好ましく、1：0.3～1：3がより好ましく、1：0.5～1：2が更に好ましい。セサミン：エピセサミンの重量比が1：1である形態は、本発明の好適な実施形態の1つである。

[0014] 本発明で使用されるセサミン類化合物は、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。例えば、セサミンの場合は、ゴマ油から公知の方法（例えば、特開平4-9331号公報に記載された方法）によって抽出したセサミンを含有する抽出物（セサミン抽出物又は精製物という）を用いることができる。合成によりセサミン類を得ることもできる。その方法と

しては、例えば、セサミン、エピセサミンについては、B e r o z a らの方法（J. A m. C h e m. S o c. , 7 8, 1 2 4 2（1 9 5 6））で合成することができる。

[0015] フェルラ酸は、ポリフェノールの一種であり、植物に含まれている。フェルラ酸又はその塩は、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。例えば、フェルラ酸は、フェルラ酸を含有する植物を抽出することによって、又は化学合成によって得ることができる。フェルラ酸又はその塩は、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。

[0016] フェルラ酸を含有する植物としては、例えば、トウモロコシ、大麦、小麦、米、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ等が挙げられる。米の場合には、フェルラ酸は米ぬかに豊富に含まれている。フェルラ酸の化学合成の例としては、バニリンとマロン酸の縮合脱炭酸によってフェルラ酸を製造することができる。フェルラ酸又はその塩の原料からの抽出方法、精製方法等は特に限定されず、公知の方法を使用することができる。

[0017] フェルラ酸の塩としては、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、例えば、塩基性塩を挙げることができる。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。

[0018] 本発明の組成物においては、（A）セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、（B）フェルラ酸又はその塩のフェルラ酸換算の重量の比（フェルラ酸換算の（B）／セサミン換算の（A））が、5～100である。本発明の組成物は（A）セサミン類化合物、及び、（B）フェルラ酸又はその塩を、上記の重量比で含有するものである。

後記の実施例に示されるように、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を上記の重量比で併用すると、過酸化水素（ H_2O_2 処理）によるATP産生の減少が効果的に抑制された。セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその

塩を上記の重量比で併用した場合のATP産生の低下抑制効果は、セサミン類化合物を単独使用した場合、及びフェルラ酸又はその塩を単独使用した場合から予測される相加効果よりも、顕著に優れる相乗効果であった。

[0019] セサミン類化合物とフェルラ酸又はその塩とを上記重量比で併用することで、セサミン類化合物を単独使用した場合の効果、及びフェルラ酸又はその塩を単独使用した場合の効果から予測される範囲を超えた、顕著に高いエネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持効果を得ることができる。セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を上記重量比で含む組成物は、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持において優れた効果を示す。これにより、本発明の組成物を、例えば、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持のための有効成分に用いると、有効成分が低用量であっても上記作用を発揮させることができることから、有効成分の摂取量を少量化することも可能となる。摂取量の少量化は摂取のしやすさに繋がり、より継続摂取しやすいエネルギー産生能の向上、促進、低下抑制又は維持のための組成物等を得ることができる。

[0020] 本発明において、（A）セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、（B）フェルラ酸又はその塩のフェルラ酸換算の重量の比（フェルラ酸換算の（B）／セサミン換算の（A））は、10以上であることが好ましく、11以上であることがより好ましく、また、70以下であることが好ましく、55以下であることがより好ましい。一態様において、上記の重量の比（フェルラ酸換算の（B）／セサミン換算の（A））は、10～100であることが好ましく、10～70であることがより好ましく、10～55であることが更に好ましく、11～55であることが特に好ましい。

[0021] 本明細書中、セサミン類化合物について、セサミン換算の重量又はこれに類する表現は、セサミン類化合物がセサミン又はエピセサミンである場合にはその重量を意味し、セサミン類化合物がセサミン及びエピセサミン以外の化合物である場合には、当該化合物のモル数に、セサミンの分子量を乗じて得られる値を意味する。

フェルラ酸又はその塩について、フェルラ酸換算の重量又はこれに類する表現は、フェルラ酸の場合にはその重量を意味し、フェルラ酸の塩の場合には、当該塩のモル数に、フェルラ酸の分子量を乗じて得られる値を意味する。

[0022] 一態様において、本発明の組成物は、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物として好ましく使用することができる。本発明の組成物は、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を有効成分として含有する、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物であってよい。エネルギー産生機能は、例えば、加齢に伴って低下する。エネルギー産生の低下は、細胞の機能低下、臓器の機能低下、全身の機能低下等を招く。エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持によって、細胞の機能の低下抑制又は機能の維持、臓器の機能低下の抑制又は機能維持、全身の機能低下抑制又は機能維持等の効果が得られることが期待される。エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持は、例えば、老化の予防又は抑制（抗老化）等に有効である。老化には、細胞老化、個体の老化が含まれる。個体は、好ましくはヒトである。

[0023] 後記の実施例に示されるように、セサミン類化合物及びフェルラ酸を上記の重量比で併用すると、酵母において分裂寿命延長効果が得られた。分裂寿命の延長は、個体の寿命の延長又は健康寿命の延長と捉えることができる。また、分裂寿命の延長は、老化が予防又は抑制されたと捉えることもできる。一態様において、本発明の組成物は、抗老化用組成物として使用することができる。本発明の組成物は、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を有効成分として含有する、抗老化用組成物であってよい。

[0024] 一態様において、本発明の組成物は、個体の寿命延長のために使用することができる。本発明の組成物は、寿命延長用組成物として使用することができる。本発明の組成物は、健康寿命延長にも有用である。健康寿命とは、健康上の問題によって日常生活が制限されることなく生活できる期間のことをいう（厚生労働省「令和2年版 厚生労働白書」17頁）。一態様において、本発明の組成物は、健康寿命延長用組成物として使用することができる。本

発明の組成物は、寿命延長用及び／又は健康寿命延長用組成物として使用することができる。

[0025] 一態様において、本発明の組成物は、エネルギー産生の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善のために使用することができる。エネルギー産生の低下に関連する状態又は疾患として、エネルギー産生の低下に起因する状態又は疾患、エネルギー産生の低下を伴う状態又は疾患が挙げられる。このような状態又は疾患として、慢性疲労症候群、サルコペニアなどの筋疾患、認知症などの認知機能障害が挙げられる。

本明細書で予防は、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。状態又は疾患の改善は、状態又は疾患から回復させること、状態又は疾患の症状を軽減すること、状態又は疾患の症状を好転させること、状態又は疾患の進行を遅延させること、防止すること等を包含する。

[0026] 本明細書において、エネルギー産生は、本発明の属する技術分野における通常の知識に基づき評価されればよく、その方法は特に限定されない。例えば、細胞外フラックスアナライザーを使用して、測定対象である細胞におけるATP合成時にミトコンドリアで使用される酸素消費速度（OCR）を、ATP合成酵素阻害剤（例えば、オリゴマイシン）を添加しながら継続的に測定することで、エネルギー産生の評価をすることができる。評価項目は、例えば、エネルギー産生評価における主要な指標とされる、ATP産生について解析することにより、エネルギー産生を評価することができる。

[0027] セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩は、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、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩は、例えば毎日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、安全性が高い物質を有効成分として含み、優れたエネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持作用を有する組成物を提供することができる。

[0028] 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。

本発明の組成物は、飲食品、化粧品、医薬品、医薬部外品、飼料等の形態とすることができるが、これらに限定されるものではない。本発明の組成物は、それ自体が飲食品、化粧品、医薬品、医薬部外品、飼料等であってもよく、これらに配合して使用される素材又は製剤等であってもよい。

本発明の組成物は、一例として、剤の形態で提供することができるが、本形態に限定されるものではない。当該剤をそのまま組成物として、又は、当該剤を含む組成物として提供することもできる。一態様において、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物は、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持のための剤ということもできる。抗老化用組成物は、抗老化剤ということもできる。寿命延長用及び／又は健康寿命延長用組成物は、寿命延長及び／又は健康寿命延長のための剤ということもできる。

[0029] 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。一態様において、本発明の組成物は、好ましくは経口用組成物である。経口用組成物としては、飲食品、経口用の医薬品、経口用の医薬部外品、飼料が挙げられ、好ましくは飲食品又は経口用医薬品であり、より好ましくは飲食品である。

別の態様において、本発明の組成物は、皮膚外用剤（皮膚外用組成物）として使用することができる。皮膚外用剤は、化粧品、医薬品、医薬部外品等を含み、好ましくは化粧品である。

[0030] 本発明の組成物は、本発明の効果を損なわない限り、セサミン類化合物及びフェルラ酸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、一般的に飲食品、化粧品、医薬品、医薬部外品、飼料等に使用可能なものが使用できる。本発明の組成物を、飲食品、化粧品、医薬品、医薬部外品、飼料等とする場合、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。一態様において、本発明の組成物は、セサミ

ン類化合物及びフェルラ酸又はその塩からなるものであってもよい。

[0031] 例えば本発明の組成物を飲食品とする場合、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩に、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、病者用飲食品等は、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。

[0032] 本発明の組成物を化粧料とする場合、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩に、化粧料に使用可能な成分（例えば、化粧料に許容される担体、添加剤等）を配合して種々の化粧料とすることができる。化粧料の製品形態は特に限定されず、例えば、化粧水、美容液、パック、乳液、クリーム、日焼け止め等のスキンケア化粧料等が挙げられる。

[0033] 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、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩に、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。一態様において、本発明の組成物を医薬品又は医薬部外品とする場合、経口用の医薬品又は医薬部外品とすることが好ましい。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。

別の一態様において、医薬品又は医薬部外品は、皮膚外用剤とすることが好

ましい。皮膚外用剤の剤形等は特に限定されず、例えば溶液、乳液、クリーム、ゲル、粉末、エアゾール、ミスト、カプセル及びシート等任意の形態とすることができる。

医薬品は、非ヒト動物用医薬であってもよい。

[0034] 本発明の組成物を飼料とする場合には、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩を飼料に配合すればよい。飼料には飼料添加剤も含まれる。飼料としては、例えば、牛、豚、鶏、羊、馬等に用いる家畜用飼料；ウサギ、ラット、マウス等に用いる小動物用飼料；犬、猫、小鳥等に用いるペットフードなどが挙げられる。

[0035] 本発明の組成物に含まれるセサミン類化合物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。本発明の組成物中のセサミン類化合物の含有量は、例えば、セサミン換算の含有量として、該組成物中に 0.001 重量%以上が好ましく、0.01 重量%以上がより好ましく、0.05 重量%以上が更に好ましく、また、10 重量%以下が好ましく、5 重量%以下がより好ましい。一態様において、セサミン類化合物の含有量は、セサミン換算の含有量として、組成物中に 0.001～10 重量%が好ましく、0.01～5 重量%がより好ましく、0.05～5 重量%が更に好ましい。上記含有量は、セサミン類化合物を 2 種以上含有する場合は、これらの合計含有量である。組成物中のセサミン類化合物の含有量は、HPLC（高速液体クロマトグラフ）法により測定することができる。

[0036] 本発明の組成物に含まれるフェルラ酸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。本発明の組成物中のフェルラ酸又はその塩の含有量は、例えば、フェルラ酸換算の含有量として、該組成物中に 0.01 重量%以上が好ましく、0.1 重量%以上がより好ましく、1 重量%以上が更に好ましく、また、90 重量%以下が好ましく、55 重量%以下がより好ましい。一態様において、本発明の組成物中のフェルラ酸又はその塩の含有量は、フェルラ酸換算の含有量として、0.01～90 重量%が好ましく、0.1～55 重量%がより好ましく、1～55 重量%が更に

好ましい。組成物中のフェルラ酸又はその塩の含有量は、HPLC法により測定することができる。

[0037] 本発明の組成物は、その形態又は剤形に応じて自体公知の種々の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。別の一態様において、本発明の組成物を皮膚外用剤とする場合は、皮膚に適用することができる。

本発明の組成物の投与量（摂取量ということもできる）は特に限定されない。一態様において、本発明の組成物の投与量は、例えば、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持効果又は抗老化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、対象の体重等に応じて適宜設定すればよい。

[0038] 一態様において、本発明の組成物をヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合、セサミン類化合物の投与量は、1日当たり、セサミン換算の投与量として、好ましくは0.5mg以上、より好ましくは1mg以上、更に好ましくは3mg以上、また、好ましくは200mg以下、より好ましくは100mg以下、更に好ましくは80mg以下である。一態様において、セサミン類化合物の投与量は、ヒト（成人）であれば、1日当たり、セサミン換算の投与量として、好ましくは0.5～200mg、より好ましくは1～100mg、更に好ましくは3～80mgである。上記投与量は、セサミン類化合物を2種以上使用する場合は、これらの合計量である。一態様においては、セサミン及び／又はエピセサミンを、1日当たりで、好ましくは0.5～200mg、より好ましくは1～100mg、更に好ましくは3～80mg、ヒト（成人）に経口で摂取させる又は投与することが好ましい。

[0039] 一態様において、本発明の組成物をヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合、フェルラ酸又はその塩の投与量は、1日当たり、フェルラ酸換算の投与量として、好ましくは5mg以上、より好ましくは10mg以上、更に好ましくは35mg以上、また、好ましくは2000mg以下、より好ましくは1200mg以下、更に好ましくは900mg以下である。一態様

において、ヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合、フェルラ酸又はその塩の投与量は、フェルラ酸換算の投与量として、1日当たり、好ましくは5～2000mg、より好ましくは10～1200mg、更に好ましくは35～900mgである。

一態様においては、1日当たり上記量のセサミン類化合物、及び、フェルラ酸又はその塩を、ヒトに経口で摂取させる又は投与することが好ましい。また、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。

ヒトにおいて、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持効果を得ることを目的として本発明の組成物を使用する場合、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩の投与量を上記の範囲とすることが好ましい。ヒトにおいて、抗老化効果、寿命延長効果又は健康寿命延長効果を得ることを目的とする場合も、セサミン類化合物及びフェルラ酸又はその塩の投与量を上記の範囲とすることが好ましい。

一態様において、本発明の組成物は、ヒトに、1日あたり上記量のセサミン類化合物及びフェルラ酸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。

[0040] 本発明の組成物は、セサミン類化合物の含有量が、成人の1日摂取量当たり、セサミン換算の含有量で0.5～200mgであることが好ましく、1～100mgであることがより好ましく、3～80mgであることが更に好ましい。

本発明の組成物は、フェルラ酸又はその塩の含有量が、成人の1日摂取量当たり、フェルラ酸換算の含有量で5～2000mgであることが好ましく、10～1200mgであることがより好ましく、35～900mgであることが更に好ましい。

[0041] 本発明の組成物は、継続して摂取又は投与されるものであることが好ましい。一態様において、本発明の組成物は、好ましくは1週間以上、より好まし

くは4週間以上、更に好ましくは8週間以上、特に好ましくは12週間以上継続して摂取又は投与されることが好ましい。

[0042] 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。好ましくはヒト又は非ヒト哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。

一態様において、投与対象として、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持を必要とする又は希望する対象、老化症状の予防又は改善を必要とする又は希望する対象等が挙げられる。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、中高年者用のエネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物又は抗老化用組成物として好適に使用される。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、対象として高齢者が好ましい。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。本発明の組成物は、例えば、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持により予防又は改善が期待できる状態又は疾患の予防等を目的として、健常者に対して使用することもできる。

[0043] 本発明の組成物には、例えば、「エネルギー産生又は代謝を助ける」、「細胞のエネルギー産生又は代謝を助ける」、「細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー産生又は代謝を助ける」、「活気、活力の維持向上」、「体力、パフォーマンスの維持向上」、「細胞老化抑制」、「健康寿命延長」、「健康長寿」等の1又は2以上の機能の表示等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。

[0044] 本発明は、以下の方法も包含する。

上述した本発明の組成物を投与することを含む、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持のための方法。

本発明の組成物を対象に投与することにより、対象においてエネルギー産生を効果的に向上、促進、低下抑制又は維持することが可能となる。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。本発明の組成物の好ましい態様は、上述した通りである。

[0045] 本発明は、以下の使用も包含する。

エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持のための、上述した本発明の組成物の使用。

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。本発明の組成物の好ましい態様は、上述した通りである。上述した本発明の組成物は、老化の予防又は抑制のために使用することもできる。上述した本発明の組成物は、寿命延長のため及び／又は健康寿命延長のために使用することもできる。

[0046] 上記の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）、上述した組成物を対象に投与する（摂取させる）ことが好ましい。投与方法としては、経口投与（摂取）が好ましい。上記の使用は、好ましくはヒト又は非ヒト哺乳動物、より好ましくはヒトにおける使用である。

[0047] 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）の本発明の組成物を使用すればよい。セサミン類化合物、フェルラ酸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。

[0048] 本発明は、エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物を製造するための、（A）セサミン類化合物及び（B）フェルラ酸又はその塩の使用も包含する。本発明は、抗老化用組成物、又は、寿命延長用及び／又は健康寿命延長用組成物を製造するための、（A）セサミン類化合物及び（B）フェルラ酸又はその塩の使用も包含する。上記使用においては、組成物における（A）セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、フェルラ酸換算の重量の比が、5～100となるように、（A）セサミン類化合物及び（

B) フェルラ酸又はその塩を使用する。上記の組成物及びそれらの好ましい態様等は、上述した本発明の組成物と同じである。

- [0049] 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。なお、本明細書中に記載された学術文献及び特許文献の全ては、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

- [0050] 以下、本発明を実施例に基づいてより具体的に説明する。尚、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- [0051] 実施例においては、セサミン類化合物として、セサミン及びエピセサミンの混合物（セサミン：エピセサミン（重量比）が1：1）を使用した。このセサミン及びエピセサミンの混合物を、以下ではセサミン類混合物と記載する。

フェルラ酸には、オリザ油化（株）製のフェルラ酸を使用した。

- [0052] <実施例1及び2>

5. 5×10^3 cells/well の TIG-3 細胞（胎児肺由来細胞）を専用プレートに播き、37℃、CO₂（5%）の条件で24時間培養した（第一の培養）。培地には、DMEM high Glucose（ナカライテスク（株）、商品コード：08458-45）に、10% Fetal Bovine Serum（Sigma-Aldrich、500mL）、1% Antibiotic Antimycotic Mixed Stock Solution（100×）（ナカライテスク（株）、商品コード：02892-54）を添加して調製したものをを使用した。培養24時間後に、セサミン類混合物及びフェルラ酸を、下記表1に記載の濃度でウェル中の培地に添加し、24時間培養した（第二の培養）。セサミン類混合物及びフェルラ酸を添加した培地を取り除き、ウェル中の細胞を、H₂O₂（500

μM) 添加培地で2時間処理した (H_2O_2 処理)。その後、解析培地に交換し、分析機器 (XF analyzer、Agilent 株式会社) にて酸素消費速度 (pmol/min) を分析した。分析終了後、ヘキストで核を染色し、細胞を蛍光顕微鏡 BZ-x (株式会社キーエンス) で撮影し、画像解析にて細胞数のカウントを行った。XF analyzer で生細胞の酸素消費の減少量を測定することにより、ミトコンドリア機能を示す ATP 産生量を評価することができる。具体的には、ウェル中の生細胞の基礎呼吸の酸素消費速度を測定後に、ウェルに ATP シンターゼ阻害剤 (オリゴマイシン) を添加し、オリゴマイシン添加による酸素消費速度減少量 ($\text{pmol}/\text{min}/\text{cell}$) を測定し、ATP 産生量とした。基礎呼吸は、ベースライン条件下での細胞エネルギー需要を示し、基礎呼吸の一部が ATP 生産のために使用される。オリゴマイシンの添加による酸素消費速度減少量は ATP 産生量を示す。得られた結果を表 1 に示す。

[0053] 実施例 1 で第二の培養に使用した培地中の、セサミン類化合物 (SE) に対するフェルラ酸 (FA) の重量比 (FA/SE) は、11 であり、モル比 (FA/SE) は 20 であった。実施例 2 で第二の培養に使用した培地中の、セサミン類化合物に対するフェルラ酸の重量比 (FA/SE) は、55 であり、モル比 (FA/SE) は 100 であった。

[0054] <参考例 1>

参考例 1 では、セサミン類混合物及びフェルラ酸を含まない培地で第二の培養を行い、 H_2O_2 処理を行わなかった。具体的には、下記の方法で培養を行い、ATP 産生量を調べた。

$5.5 \times 10^3 \text{ cells}/\text{well}$ の TIG-3 細胞を専用プレートに播き、 37°C 、 CO_2 (5%) の条件で 24 時間培養した (第一の培養)。培養 24 時間後に、さらに、26 時間培養した (第二の培養)。その後、解析培地に交換し、実施例 1 と同じ方法で、細胞数のカウント、並びに酸素消費速度及び酸素消費速度減少量の測定を行った。結果を表 1 に示す。

[0055] <比較例 1>

比較例 1 では、セサミン類混合物及びフェルラ酸を含まない培地で第二の培養を行った。これ以外は、実施例 1 と同じ方法で細胞培養及び H_2O_2 処理を行った。具体的には、下記の方法で培養を行い、ATP 産生量を調べた。

5. 5×10^3 cells/well の TIG-3 細胞を専用プレートに播き、 $37^\circ C$ 、 CO_2 (5%) の条件で 24 時間培養し (第一の培養)、さらに 24 時間培養した (第二の培養)。培地を取り除き、ウェル中の細胞を、 H_2O_2 ($500 \mu M$) 添加培地で 2 時間処理した (H_2O_2 処理)。その後、解析培地に交換し、実施例 1 と同じ方法で、細胞数のカウント、並びに酸素消費速度及び酸素消費速度減少量の測定を行った。結果を表 1 に示す。

[0056] <比較例 2～4>

比較例 2～4 では、セサミン類混合物単独又はフェルラ酸単独で処理した細胞の ATP 産生量を評価した。具体的には、下記の方法で培養を行い、ATP 産生量を調べた。

5. 5×10^3 cells/well の TIG-3 細胞を専用プレートに播き、 $37^\circ C$ 、 CO_2 (5%) の条件で 24 時間培養した (第一の培養)。培養 24 時間後に、セサミン類混合物 (比較例 2) 又はフェルラ酸 (比較例 3～4) をそれぞれ下記表 1 に記載の濃度でウェル中の培地に添加し、24 時間培養した (第二の培養)。セサミン類混合物又はフェルラ酸を添加した培地を取り除き、ウェル中の細胞を、 H_2O_2 ($500 \mu M$) 添加培地で 2 時間処理した (H_2O_2 処理)。その後、解析培地に交換し、実施例 1 と同じ方法で、細胞数のカウント、並びに酸素消費速度及び酸素消費速度減少量の測定を行った。結果を表 1 に示す。

[0057]

[表1]

	H ₂ O ₂ 処理	濃度(μM)		FA/SE (重量比)	ATP産生 (10 ⁻² pmol/min/cell)		比較例1に 対する改 善率(%)
		SE	FA		平均	SD	
参考例1	—	—	—	—	1.93	0.12	—
比較例1	+	—	—	—	1.45	0.13	—
比較例2	+	1	—	0	1.54	0.07	6.1
比較例3	+	—	20	—	1.44	0.19	-0.7
比較例4	+	—	100	—	1.52	0.18	4.8
実施例1	+	1	20	11	1.67	0.18	15.2
実施例2	+	1	100	55	1.65	0.19	13.8

[0058] 表1中、SEはセサミン類化合物を、FAはフェルラ酸を、それぞれ示す。

「ATP産生(10⁻²pmol/min/cell)」に、上記で求めたATP産生量(ATPシンターゼ阻害による酸素消費速度減少量)の平均及び標準偏差(SD)(n=4)を示した。「比較例1に対する改善率」は、表1に示すATP産生量(10⁻²pmol/min/cell)から、下記の方法で求めた。

比較例1に対する改善率(%) = 100 × ((実施例又は比較例のATP産生量) - (比較例1のATP産生量)) / (比較例1のATP産生量)

[0059] 参考例1と比較例1との比較から、過酸化水素処理によってATP産生量が減少した。比較例1に対する改善率(以下、単に改善率という)が大きいほど、ATP産生量の減少が抑制されたことを意味する。図1に、セサミン類化合物及びフェルラ酸のエネルギー産生への効果を示すグラフを示す。図1のグラフの縦軸(改善率)は、上記の比較例1に対する改善率である。図1に、比較例2及び3の改善率を加算した値(合算値)、比較例2及び4の改善率を加算した値(合算値)も示した。

比較例2(セサミン類化合物濃度が1μM)では、改善率は6.1%であった。比較例3(フェルラ酸濃度が20μM)では、改善率は-0.7%であった。

実施例1(セサミン類化合物濃度が1μM、フェルラ酸濃度が20μM)では、改善率は15.2であった。この実施例1の改善率は、セサミン類化合物濃度が同じである比較例2の改善率(6.1%)、及びフェルラ酸濃度が

同じである比較例3の改善率（ -0.7% ）を加算した値（ 5.4% ）よりも顕著に高かった。

実施例2についても、上記改善率は、比較例2及び4の改善率を加算した値（ $6.1 + 4.8 = 10.9\%$ ）よりも高かった。

[0060] 図1にも示されるように、実施例1及び2における改善率は、セサミン類化合物単独で処理した場合の改善率及びフェルラ酸単独で処理した場合の改善率の合算値よりも大きい値であった。つまり、単に、セサミン類化合物及びフェルラ酸に対し相加的にATP産生量の減少が抑制されたのではなく、セサミン類化合物とフェルラ酸との併用により、相乗的にATP産生量の減少が抑制された。セサミン類化合物とフェルラ酸又はその塩とを含む組成物は、両者を含むことによってエネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持において相乗的な効果を示すことを確認した。

[0061] <実施例3>

セサミン類化合物及びフェルラ酸の分裂寿命延長効果を調べた。酵母K6001は娘酵母が分裂しないため、親細胞から出芽した娘細胞数をカウントすることで、親細胞の分裂寿命を測定することが可能である。本試験では酵母K6001をYPGalactose液体培地（ 2% ガラクトース、 1% 酵母エキス、 2% ペプトン）で定常期まで培養し、一部酵母を回収し、水で2回洗浄した。洗浄した酵母を、セサミン類混合物及びフェルラ酸を含むYPGlucose寒天培地（ 2% ガラクトース、 1% 酵母エキス、 2% ペプトン）に播種し、 30°C で2日間培養後、顕微鏡で娘細胞をカウントした。培地中のセサミン類混合物の濃度は、 $1\mu\text{M}$ とした。培地中のフェルラ酸の濃度は、 $10\mu\text{M}$ 、 $20\mu\text{M}$ 、 $50\mu\text{M}$ 又は $100\mu\text{M}$ とした。培地に含まれるセサミン類化合物（SE）に対するフェルラ酸（FA）の重量比（ FA/SE ）は、フェルラ酸 $10\mu\text{M}$ の培地では、5であった。上記重量比（ FA/SE ）は、フェルラ酸 $20\mu\text{M}$ の培地では、11、フェルラ酸 $50\mu\text{M}$ の培地では、27、フェルラ酸 $100\mu\text{M}$ の培地では、55であった。

[0062] コントロールにおいては、上記と同じ方法で定常期まで培養し、水で洗浄し

た酵母K6001を、セサミン類混合物及びフェルラ酸を含まないYPG a l a c t o s e 液体培地に播種して30℃で2日間培養を行った。その後、顕微鏡で娘細胞をカウントした。

[0063] <結果>

図2、図3、図4及び図5は、セサミン類化合物及びフェルラ酸の組合せの酵母における分裂寿命延長効果を調べた結果を示すグラフである。図2、図3、図4及び図5のグラフの横軸は、1つの親細胞から出芽した娘細胞の世代(数)を示す。縦軸の分裂細胞(%)は、親細胞の総数(100%)に対する、横軸に示す世代の娘細胞を出芽した親細胞の割合(%)を示す(参考文献: Jarolim, et al. "A novel assay for replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae*." FEMS yeast research 5.2 (2004): 169-177)。例えば、親細胞から5つの娘細胞(世代1~5)が出芽した場合、当該親細胞(分裂細胞)は、世代1~5にそれぞれカウントされる。図2、図3、図4及び図5中、白丸(○)がコントロール(CTL)、黒丸(●)がセサミン類化合物(SE)及びフェルラ酸(FA)を含有する培地で培養した酵母である。図2、図3、図4及び図5において、培地中のセサミン類混合物の濃度は1 μ Mであり、フェルラ酸の濃度は、図2では10 μ M、図3では20 μ M、図4では50 μ M、図5では100 μ Mである。

[0064] セサミン類化合物(SE)及びフェルラ酸(FA)を含む培地中のセサミン類化合物に対するフェルラ酸の重量比(FA/SE)は、図2では5、図3では11、図4では27、図5では55である。図2、図3、図4及び図5に示されるように、コントロールと比較すると、セサミン類化合物及びフェルラ酸によって、娘酵母の数が増えた。セサミン類化合物及びフェルラ酸の併用は、酵母に分裂寿命延長効果を示した。分裂寿命の延長は、個体の寿命の延長又は健康寿命の延長と捉えることができる。また、分裂寿命の延長は、老化が予防又は抑制されたと捉えることもできる。(A)セサミン類化合

物と（Ｂ）フェルラ酸又はその塩とを、（Ａ）のセサミン換算の重量に対する（Ｂ）のフェルラ酸換算の重量の比（フェルラ酸換算の（Ｂ）／セサミン換算の（Ａ））５～１００で含むことによって、寿命延長効果等を発揮することを確認した。

請求の範囲

- [請求項1] (A) セサミン類化合物、及び、(B) フェルラ酸又はその塩を含有し、
(A) セサミン類化合物のセサミン換算の重量に対する、(B) フェルラ酸又はその塩のフェルラ酸換算の重量の比が、5～100である、組成物。
- [請求項2] 前記セサミン類化合物が、セサミン及び／又はエピセサミンである請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 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4] 飲食品である請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項5] 化粧品である請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項6] エネルギー産生の向上、促進、低下抑制又は維持用組成物である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項7] 抗老化用組成物である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項8] 寿命延長用及び／又は健康寿命延長用組成物である、請求項1又は2に記載の組成物。