

明 細 書

発明の名称：エネルギー消費促進剤

技術分野

[0001] 本発明は、エネルギー消費促進剤、脂質燃焼促進剤、熱産生促進剤、体重増加抑制剤、体脂肪率の増加抑制又は低減剤、筋肉増強剤、肥満の予防又は改善剤、総コレステロール量増加抑制又は低減剤等に関する。

背景技術

[0002] 肥満は、糖質や脂質等の摂取エネルギーが脂肪として皮下や内臓周囲に過剰に蓄積され、通常に比べ体重が多くなった状態である。また、近年、メタボリックシンドロームという概念が注目されているが、これは、内臓脂肪の過剰蓄積（肥満）を基盤とし、耐糖能異常（高血糖）、高中性脂肪（高脂血症）、高血圧を合併する動脈硬化易発症状態のことで、生活習慣病への罹患リスクが高まっている状態である。

[0003] 近年、過栄養や運動不足を背景として肥満やメタボリックシンドロームの該当者が増加している。肥満やメタボリックシンドロームの該当者の増加は、医療費の増大を招くこともあり、肥満及びメタボリックシンドロームは、日本のみならず世界規模の大きな問題となっている。

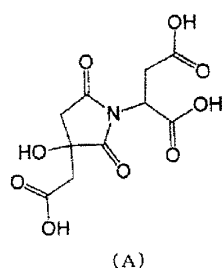
[0004] 肥満は、摂取エネルギー量が消費エネルギー量を上回ることにより誘導されることから、肥満を改善するためには、脂質等の摂取エネルギー量を減らすか、何らかの方法により生体の代謝を促進し、消費エネルギー量を増加させる方法が考えられる。

[0005] エネルギー消費を促進させる物質として、例えば、米糠抽出物（特許文献1）や、甘草抽出物（特許文献2）等の天然物由来のものが報告されている。天然物由来のものは、長期間摂取する上での安全性の面では好ましい場合もあるが、品質が安定しなかったり、不純物による問題が生じたりしやすいという問題がある。そのため、化学合成が可能な化合物の方が、有効成分として使用しやすい。しかしながら、化合物の場合には、その工業的利用を考

慮すると安価に大量に合成できることが求められる。また、合成化合物のうち食経験のないものは、安全性上の懸念を有する場合もある。

[0006] 一方、下記式（A）で表される化合物が知られており、当該化合物は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）等の肝障害を抑制する作用を有することでも知られている（特許文献3）。当該化合物は、梅肉エキスの中和処理物に含まれる物質であるため食経験が豊富でありながら、安価に大量に合成し、分離精製する技術も確立されている（特許文献4）。そのため、食品や医薬品等の成分として工業的に利用するに適している。

[0007] [化1]



[0008] しかしながら、当該化合物の有する他の作用については知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開2012-020941号公報

特許文献2：特開2018-58832号公報

特許文献3：WO2017/077707

特許文献4：WO2018/199040

発明の概要

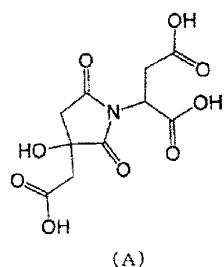
発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の課題は、エネルギー消費促進作用を有し、体重や体脂肪率の増加を抑制し、及び／又は肥満の予防又は改善等に寄与し得る優れた剤、並びにそれを含有する医薬組成物又は食品組成物等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、下記式（A）で表される化合物（以下、「化合物A」ということもある。）がエネルギー消費促進作用を有し、体重や体脂肪率の増加を抑制し、肥満の予防又は改善等に寄与し得ることを見だし、本発明を完成させるに至った。

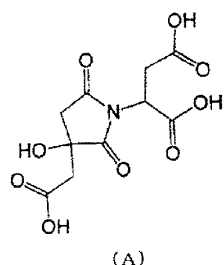
[0012] [化2]



[0013] すなわち、本発明は、以下の事項により特定されたとおりのものである。

[1] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、エネルギー消費促進剤。

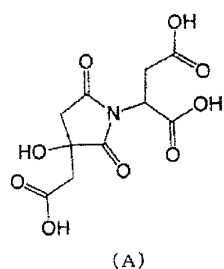
[化3]



[2] 酸素消費量を増加させることにより、エネルギー消費を促進する、上記[1]に記載のエネルギー消費促進剤。

[3] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、脂質燃焼促進剤。

[化4]

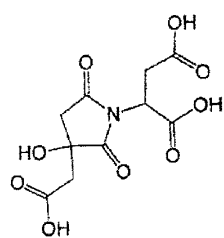


(A)

[4] 脂肪の燃焼を促進するための、上記[3]に記載の脂質燃焼促進剤。

[5] 下記式(A)で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、熱産生促進剤。

[化5]

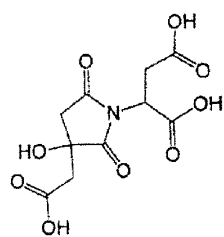


(A)

[6] 体温を上昇させるための、上記[5]に記載の熱産生促進剤。

[7] 下記式(A)で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、体重増加抑制剤。

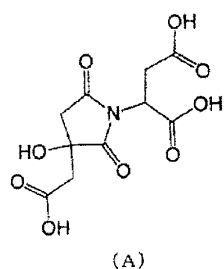
[化6]



(A)

[8] 下記式(A)で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[化7]

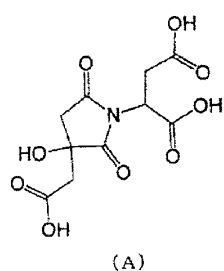


[9] 体脂肪量の増加を抑制するための、上記 [8] に記載の体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[1 0] 体脂肪の蓄積を抑制するための、上記 [8] に記載の体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[1 1] 下記式 (A) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、筋肉増強剤。

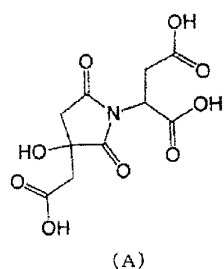
[化8]



[1 2] 筋肉量の増加を促進するための、上記 [1 1] に記載の筋肉増強剤。

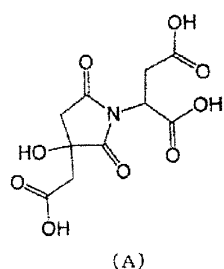
[1 3] 下記式 (A) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、肥満の予防又は改善剤。

[化9]



[14] 下記式 (A) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、総コレステロール量増加抑制又は低減剤。

[化10]



[15] 上記 [1] ～ [14] のいずれかに記載の剤を含有する、医薬組成物又は食品組成物。

[0014] また、本発明の実施の他の態様として、以下のものを挙げることができる。

1) エネルギー消費促進剤、酸素消費量増加剤、脂質燃焼促進剤、脂肪燃焼促進剤、熱産生促進剤、体温上昇剤、体重増加抑制剤、体脂肪率の増加抑制若しくは低減剤、体脂肪量増加抑制剤、体脂肪蓄積抑制剤、筋肉増強剤、筋肉量増加促進剤、肥満の予防若しくは改善剤、又は総コレステロール量増加抑制若しくは低減剤等を製造するための、化合物 A 又はその塩の使用。

2-1) エネルギー消費の促進、酸素消費量の増加、脂質燃焼の促進、脂肪燃焼の促進、熱産生の促進、体温の上昇、体重増加の抑制、体脂肪率の増加の抑制若しくは低減、体脂肪量の増加抑制、体脂肪の蓄積の抑制、筋肉の増強、筋肉量の増加の促進、肥満の予防若しくは改善、又は総コレステロール

量の増加抑制若しくは低減における使用のための、化合物A又はその塩。

2-2) 低体温症又は冷え性の予防又は治療における使用のための、化合物A又はその塩。

2-3) 肥満又はメタボリックシンドロームの予防又は治療における使用のための、化合物A又はその塩。

2-4) 肥満又はメタボリックシンドロームに起因する病態又は疾患の予防又は治療における使用のための、化合物A又はその塩。

2-5) 脂質異常症の予防又は治療における使用のための、化合物A又はその塩。

2-6) 総コレステロール量の増加に起因する病態又は疾患の予防又は治療における使用のための、化合物A又はその塩。

3-1) 化合物A又はその塩を、必要とする対象に有効量投与することを含む、エネルギー消費促進方法、酸素消費量増加方法、脂質燃焼促進方法、脂肪燃焼促進方法、熱産生促進方法、体温上昇方法、体重増加抑制方法、体脂肪率の増加抑制方法若しくは低減方法、体脂肪量増加抑制方法、体脂肪蓄積抑制方法、筋肉増強方法、筋肉量増加促進方法、肥満の予防方法若しくは改善方法、又は総コレステロール量増加抑制方法若しくは低減方法。

3-2) 化合物A又はその塩を、低体温症又は冷え性の予防又は治療を必要とする対象に有効量投与することを含む、低体温症又は冷え性の予防方法又は治療方法。

3-3) 化合物A又はその塩を、肥満又はメタボリックシンドロームの予防又は治療を必要とする対象に有効量投与することを含む、肥満又はメタボリックシンドロームの予防方法又は治療方法。

3-4) 化合物A又はその塩を、肥満又はメタボリックシンドロームに起因する病態又は疾患の予防又は治療を必要とする対象に有効量投与することを含む、肥満又はメタボリックシンドロームに起因する病態又は疾患の予防方法又は治療方法。

3-5) 化合物A又はその塩を、脂質異常症の予防又は治療を必要とする対

象に有効量投与することを含む、脂質異常症の予防方法又は治療方法。

3-6) 化合物A又はその塩を、総コレステロール量の増加に起因する病態又は疾患の予防又は治療を必要とする対象に有効量投与することを含む、総コレステロール量の増加に起因する病態又は疾患の予防方法又は治療方法。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、エネルギー消費促進、脂質燃焼促進、熱産生促進、体重増加抑制、体脂肪率の増加抑制若しくは低減、筋肉増強、肥満の予防若しくは改善、及び／又は総コレステロール量増加抑制若しくは低減等のために有用な剤、食品組成物、並びに医薬品組成物等を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]試験期間中の一日あたりの摂取熱量を表すグラフである。図中、「CON」は実施例に記載の「CON群」を、「化合物A」は実施例に記載の「化合物A投与群」を表す。以下の図についても同様である。

[図2]試験開始82日目午前の投与後の、24時間の累計酸素消費量を表すグラフである。

[図3]試験開始82日目午前の投与後の、24時間の累計二酸化炭素産生量を表すグラフである。

[図4]試験開始82日目午前の投与後の、24時間の累計エネルギー消費量を表すグラフである。

[図5]試験開始82日目午前の投与後の、24時間の累計脂質燃焼量を表すグラフである。

[図6]剖検前の直腸温度を表すグラフである。

[図7]試験食投与期間中の体重推移を表すグラフである。

[図8]試験食6週間摂取後、試験食9週間摂取後、及び試験食12週間摂取後の体脂肪率と、除脂肪体重率を表すグラフである。

[図9]剖検時の体重あたりの白色脂肪重量（精巣上体周囲脂肪、腸間膜脂肪、腎周囲脂肪、肩甲骨間脂肪）を表すグラフである。

[図10]剖検時の体重あたりの足底筋、前脛骨筋、及び長趾伸筋の各重量、並

びにそれらの3種の筋肉の総重量を表すグラフである。

[図11]剖検時の血漿中の総コレステロール量を表すグラフである。

発明を実施するための形態

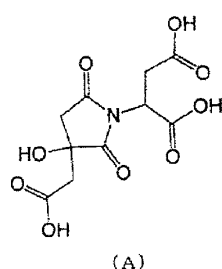
[0017] 本発明のエネルギー消費促進剤、脂質燃焼促進剤、熱産生促進剤、体重増加抑制剤、体脂肪率の増加抑制又は低減剤、筋肉増強剤、肥満の予防又は改善剤、及び総コレステロール量増加抑制又は低減剤（以下、これらをまとめて「本発明の剤」ということもある。）は、化合物A又はその塩を有効成分として含有する。

[0018] ここで、「有効成分として含有する」とは、有効量を含むことである。有効量とは、所望の作用を生体内で奏するのに十分な量を意味する。また、本発明において、「有効成分とする」とは、本発明の効果を損なわない限りにおいて、化合物A又はその塩以外の他の成分が含まれてもよいことをも意味する。有効量は、投与対象の状態、病態又は疾患の程度、投与対象の動物種、年齢（月齢）、性別、又は体重等によって変動し得る。

[0019] （化合物A）

本発明で用いられる化合物Aは、下記式（A）で表される化合物である。

[0020] [化11]



(A)

[0021] 化合物Aは、2つの不斉炭素を有するため4つの立体異性体（すなわち、立体構造がRS表示法でSS体、SR体、RS体、又はRR体である化合物A）が存在するが、本発明において、いずれの立体異性体を使用するかは特に制限されない。すなわち、本発明においては、いずれかの立体異性体を単独で使用してもよいし、それらのうち任意の2つ、3つ、又は4つを任意の

割合で組み合わせた混合物を使用してもよい。ただし、立体構造がR S表示法でS S体とR R体の化合物Aは結晶性であり（WO 2 0 1 8 / 1 9 9 0 4 0）、取り扱いがより容易であることから、本発明において、化合物Aとしては、立体構造がR S表示法でS S体又はR R体の化合物Aを使用するか、S S体の化合物AとR R体の化合物Aとの混合物を使用することが好ましい。

化合物Aはウメ、ウメ抽出物、ウメ抽出物の中和処理物等に含まれることが知られているため、これらから化合物Aを任意の方法により分離・精製して使用してもよいし、化学的に合成して用いてもよいし、それらの市販品を購入して用いてもよい。ただし、ウメ、ウメ抽出物、ウメ抽出物の中和処理物等に含まれる化合物Aは量が限られているため、それを本発明の剤の有効成分として使用することは効率が悪い場合があることや、天然物に由来すると品質が安定しない場合や不純物の問題もあることから、化学的に合成した化合物A又はその塩を使用することが好ましい。すなわち、本発明の剤は、ウメ、ウメ抽出物、ウメ抽出物の中和処理物等を含まない、又は実質的に含まない態様であってもよい。また、本発明の剤は、その他の天然物（例えば、バラ科植物）、天然物抽出物（例えば、バラ科植物抽出物）、天然物抽出物の中和処理物（例えば、バラ科植物抽出物の中和処理物）等を含まない、又は実質的に含まない態様であってもよい。ここで、「実質的に含まない」とは、有効量を含まないこと、及び／又は有効量に至らない程度の量であれば含んでよいことを意味する。

化合物A又はその塩を化学的に合成したり、それを分離したり、精製したりする方法は特に制限されないが、例えば、化合物Aはクエン酸とL-アスパラギン酸との反応によって得ることができる。化合物A又はその塩を化学的に合成し、分離・精製する場合には、例えば、WO 2 0 1 7 / 0 7 7 0 7 やWO 2 0 1 8 / 1 9 9 4 0に記載された方法を用いると、安価かつ大量に、精製された（高純度化された）化合物A又はその塩を得ることができるため好ましい。

[0022] (化合物Aの塩)

本発明で用いられる化合物Aの塩としては、化合物Aの金属塩又はアミノ酸塩を挙げることができる。

金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩からなる群より選ばれる金属塩を、好ましくはカルシウム塩を挙げることができる。

アミノ酸塩としては、アルギニン塩、シトルリン塩、オルニチン塩、及びヒスチジン塩からなる群より選ばれるアミノ酸塩を挙げることができる。当該アミノ酸塩は、好ましくはL体のアミノ酸塩である。

[0023] (エネルギー消費促進剤及び酸素消費量増加剤)

化合物A又はその塩は、エネルギー消費促進作用を有するため、エネルギー消費促進剤の有効成分として好適に使用することができる。

本発明において「エネルギー消費」とは、脂質、タンパク質、炭水化物等の栄養素（エネルギー源）が生体各組織において代謝され、化学エネルギーや熱エネルギーに変換されることをいう。「代謝」は、「燃焼」又は「酸化」を含む。

「エネルギー消費促進」とは、エネルギー消費量を増加させることをいい、例えば、化合物A投与後の一定時間の累計エネルギー消費量を増加させることをいう。例えば、24時間の累計エネルギー消費量は、約24時間（例えば、24時間±1時間）の平均酸素消費量及び平均二酸化炭素産生量から、以下に示す式によって算出することができる。

$$\text{累計エネルギー消費量 (kcal/kg/day)} = [\{ 3.816 \times \text{約24時間の平均} V_{O_2} \text{ (mL/min)} + 1.231 \times \text{約24時間の平均} V_{CO_2} \text{ (mL/min)} \} / \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)}] / 1000 \text{ (cal/kcal)}$$

(V_{O_2} : 酸素消費量、 V_{CO_2} : 二酸化炭素産生量)

[0024] 化合物A又はその塩を投与する場合、投与しない場合と比較して、一定時間（例えば、24時間）の累計エネルギー消費量を増加させることができる。増加は、好ましくは3%以上、より好ましくは5%以上、さらに好ましく

は7%以上、特に好ましくは10%以上の増加であることを挙げることができる。また、増加は、好ましくは20%以下、より好ましくは18%以下、特に好ましくは15%以下の増加であることを挙げることができる。したがって、増加は、3~20%、5~20%、7~20%、10~20%、3~18%、5~18%、7~18%、10~18%、3~15%、5~15%、7~15%、10~15%等の増加であることを挙げることができる。

[0025] また、エネルギーを消費するためにはその過程で酸素が必要となるため、本発明のエネルギー消費促進剤は、酸素消費量を増加させることによるエネルギー消費促進剤（酸素消費量を増加させることによりエネルギー消費を促進するエネルギー消費促進剤）として使用することもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、酸素消費量増加剤又は酸素消費促進剤の有効成分として好適に使用することもできる。酸素消費量の算出方法は特に制限されないが、例えば、呼気ガスの測定が可能な市販の装置を用いて計測することができる。また、酸素消費量は一定時間の累計酸素消費量として評価してもよい。例えば、24時間の累計酸素消費量は、約24時間（例えば、24時間±1時間）の平均酸素消費量から、以下に示す式によって算出することができる。

$$\begin{aligned} \text{累計酸素消費量 (mL/kg/day)} &= \text{約24時間の平均} \text{VO}_2 \text{ (mL/min)} \div \text{体重 (kg)} \\ &\times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)} \\ &(\text{VO}_2: \text{酸素消費量}) \end{aligned}$$

[0026] 「酸素消費量増加」又は「酸素消費促進」とは、酸素消費量を増加させることをいう。化合物A又はその塩を投与する場合、投与しない場合と比較して、一定時間（例えば、24時間）の酸素消費量を増加させることができる。増加は、好ましくは3%以上、より好ましくは5%以上、さらに好ましくは7%以上、特に好ましくは10%以上の増加であることを挙げることができる。また、増加は、好ましくは20%以下、より好ましくは18%以下、特に好ましくは15%以下の増加であることを挙げることができる。したがって、増加は、3~20%、5~20%、7~20%、10~20%、3~

18%、5～18%、7～18%、10～18%、3～15%、5～15%、7～15%、10～15%等の増加であることを挙げることができる。

[0027] (脂質燃焼促進剤)

化合物A又はその塩は、脂質燃焼促進作用を有するため、脂質燃焼促進剤の有効成分として好適に使用することができる。

本発明において「脂質燃焼」とは、食事由来の、又は体内に蓄積された脂肪由来の脂質、特に脂肪酸が生体各組織において代謝され、化学エネルギーや熱エネルギーに変換されることをいう。

「脂質燃焼促進」とは、脂質燃焼量を増加させることをいい、例えば、化合物A投与後の一定時間の累計脂質燃焼量を増加させることをいう。例えば、24時間の累計脂質燃焼量は、約24時間（例えば、24時間±1時間）の平均酸素消費量及び平均二酸化炭素産生量から、以下に示す式によって算出することができる。

累計脂質燃焼量 (mg/kg/day) = $1.67 \times [\text{約24時間の平均} \text{VO}_2 \text{ (mL/min)} - \text{約24時間の平均} \text{VCO}_2 \text{ (mL/min)}] / \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)}$

(VO_2 : 酸素消費量、 VCO_2 : 二酸化炭素産生量)

[0028] 化合物A又はその塩を投与する場合、投与しない場合と比較して、一定時間（例えば、24時間）の累計脂肪燃焼量を増加させることができる。増加は、好ましくは1%以上、より好ましくは2%以上、さらに好ましくは3%以上の増加であることを挙げることができる。また、増加は、好ましくは10%以下、より好ましくは8%以下、さらに好ましくは5%以下の増加であることを挙げることができる。したがって、増加は、1～10%、2～10%、3～10%、1～8%、2～8%、3～8%、1～5%、2～5%、3～5%等の増加であることを挙げることができる。

[0029] また、本発明の脂質燃焼促進剤は、体内に蓄積された脂肪（特に、白色脂肪）の燃焼を促進するために好適に使用することもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、脂肪燃焼促進剤の有効成分として好適に使用することもできる。

[0030] (熱産生促進剤)

前述のとおり、化合物A又はその塩はエネルギー消費促進作用を有し、体内でエネルギー消費が促進されると、熱産生も促進される。そのため、化合物A又はその塩は、熱産生促進作用を有し、熱産生促進剤の有効成分として好適に使用することができる。

本発明において「熱産生」とは、通常より代謝が活性化することによって身体が熱、すなわちエネルギーを発生させることをいう。

熱産生の評価方法は特に制限されないが、例えば、体温を計測することにより評価することができる。なお、体温は、身体の中のどの部分の温度であってもよく、例えば、直腸、腋窩、口、耳等の温度であってもよい。

また、体内で熱産生が促進されると体温が上昇し得るため、本発明の熱産生促進剤は、体温を上昇させるために使用することもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、体温上昇剤の有効成分として好適に使用することもできる。本発明の熱産生促進剤又は体温上昇剤は、低体温症や身体の冷え（例えば、冷え性）の予防又は改善に使用されてもよい。

例えば、化合物A又はその塩を投与する場合に、投与しない場合と比較して、一定期間（例えば、1日あたり2回の投与を12週間）経過後の直腸温度を上昇させることができる。上昇は、好ましくは1%以上、より好ましくは2%以上、さらに好ましくは3%以上の上昇であることを挙げることができる。また、上昇は、好ましくは10%以下、より好ましくは9%以下、さらに好ましくは7%以下の上昇であることを挙げることができる。したがって、上昇は、1～10%、2～10%、3～10%、1～9%、2～9%、3～9%、1～7%、2～7%、3～7%等の上昇であることを挙げることができる。

また、上昇は、好ましくは0.1℃以上、より好ましくは0.2℃以上、さらに好ましくは0.3℃以上の上昇であることを挙げることができる。また、上昇は、好ましくは3℃以下、より好ましくは2.8℃以下、さらに好ましくは2.5℃以下の上昇であることを挙げることができる。したがって

、上昇は、0.1～3℃、0.2～3℃、0.3～3℃、0.1～2.8℃、0.2～2.8℃、0.3～2.8℃、0.1～2.5℃、0.2～2.5℃、0.3～2.5℃等の上昇であることを挙げることができる。

[0031] (体重増加抑制剤)

化合物A又はその塩は、体重増加抑制作用を有するため、体重増加抑制剤の有効成分として好適に使用することができる。また、本発明の体重増加抑制剤は、体重低減剤として使用されてもよい。

体重の算出方法は特に制限されないが、例えば、市販の体重計や体組成分析装置等により算出することができる。

例えば、化合物A又はその塩を投与しない場合に一定期間（例えば、12週間）に増加する体重増加を100%とした場合、化合物A又はその塩を投与する場合は体重増加を、10～90%、20～90%、30～90%、10～80%、20～80%、30～80%、10～70%、20～70%、30～70%等とすることができる。

[0032] (体脂肪率の増加抑制又は低減剤)

化合物A又はその塩は、体脂肪率又は体脂肪量（例えば、体重あたりの体脂肪重量、特に白色脂肪重量）の増加抑制作用を有するため、体脂肪率の増加抑制剤若しくは体脂肪率の低減剤、又は体脂肪量の増加抑制剤若しくは体脂肪量の低減剤の有効成分として好適に使用することができる。また、体脂肪率又は体脂肪量が減少すると除脂肪体重率又は除脂肪体重量が増加し、また逆も然りであるため、本発明の体脂肪率の増加抑制若しくは低減剤、又は体脂肪量の増加抑制若しくは低減剤は、除脂肪体重率の減少抑制若しくは増加剤、又は除脂肪体重量の減少抑制若しくは増加剤として好適に使用することもできる。また、本発明の体脂肪率の増加抑制又は低減剤は、前述のとおり体脂肪量の増加を抑制するため、さらには体脂肪の蓄積を抑制するために好適に使用することもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、体脂肪蓄積抑制剤の有効成分として好適に使用することもできる。

[0033] 「体脂肪」とは、体に蓄えられた脂肪のことで、大部分を中性脂肪が占め

ており、主に脂肪細胞に蓄えられている。脂肪細胞は、いわゆる皮下脂肪や内臓脂肪等の白色脂肪細胞と、褐色脂肪細胞との2種類に大別される。白色脂肪細胞は、単房性の脂肪滴を有し、余剰エネルギーを中性脂肪として脂肪滴に蓄積し、必要に応じてグリセロールと遊離脂肪酸に分解してエネルギー源として全身に再供給する機能を有する。したがって、エネルギー供給量がエネルギー消費量を慢性的に上回る肥満状態では、白色脂肪細胞に蓄積される脂肪滴は肥大化する。成人の脂肪組織は大部分が白色脂肪組織である。白色脂肪細胞からなる白色脂肪（組織）としては、特に制限されないが、例えば、精巢上体周囲脂肪、腸間膜脂肪、腎周囲脂肪、肩甲骨間脂肪等を挙げることができる。

[0034] 本発明において、体脂肪量（例えば、白色脂肪重量）の算出方法は特に制限されないが、例えば、市販の体組成分析装置、コンピュータ断層撮影（CTスキャン）、磁気共鳴画像法（MRI）等を使用して算出することができる。また、体脂肪率の算出方法も特に制限されないが、例えば、体脂肪量と同様の方法によって算出するか、又は体重に占める体脂肪量の割合として算出することができる。また、実験動物を用いる場合には、体脂肪量は、体内の各脂肪（例えば、白色脂肪）を取り出して、その重量を直接的に測定することで算出してもよい。

[0035] （筋肉増強剤及び筋肉量増加促進剤）

化合物A又はその塩は、筋肉増強剤の有効成分として好適に使用することができる。本発明において「筋肉増強」とは、筋力を増強及び／又は筋肉量を増加することをいう。化合物A又はその塩は、特に筋肉量（例えば、体重あたりの筋肉重量、特に骨格筋重量）の増加促進作用を有するため、筋肉量の増加を促進するために使用することもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、筋肉量増加促進剤の有効成分として好適に使用することもできる。

筋肉としては、特に制限されないが、例えば、骨格筋を挙げることができる、特に左右の下肢骨格筋である足底筋、前脛骨筋、長趾伸筋等を挙げることができる。

筋肉量（例えば、骨格筋重量）の算出方法は特に制限されないが、例えば、市販の体組成分析装置、コンピュータ断層撮影（CTスキャン）、磁気共鳴画像法（MRI）等を使用して算出することができる。また、実験動物を用いる場合には、筋肉量は、体内の各筋肉（例えば、骨格筋）を取り出してその重量を直接的に測定することで算出してよい。また、筋肉量は、例えば上記のように例示した筋肉ごとに、又はそれらの複数の筋肉の重量を合計して評価してもよい。体重に占める筋肉の割合を筋肉率又は筋肉量率ということもできる。すなわち、化合物A又はその塩は、筋肉率又は筋肉量率の増加促進剤の有効成分として使用することもできる。また、筋肉量や筋肉（量）率が増加すれば筋力も増加（増強）するため、化合物A又はその塩は、筋力増加剤又は筋力増強剤の有効成分として好適に使用することもできる。

[0036]（肥満の予防又は改善剤）

化合物A又はその塩は、前述のとおりエネルギー消費促進作用、脂肪燃焼促進作用、体脂肪率の増加抑制作用、体重増加抑制作用等を有するため、肥満の予防剤又は肥満の改善剤の有効成分として好適に使用することができる。

「肥満」とは、体重が多いだけでなく、体脂肪が過剰に蓄積した状態を言う。肥満度の判定には、国際的な標準指標であるBMI（Body Mass Index）＝ $\left[\text{体重（kg）} \right] \div \left[\text{身長（m）}^2 \right]$ が用いられる。男女とも標準とされるBMIは22.0であり、「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、体格指数（BMI）25以上のもの」が肥満と定義される。

また、化合物A又はその塩は、メタボリックシンドロームの予防剤又はメタボリックシンドロームの改善剤の有効成分として好適に使用することもできる。メタボリックシンドロームとは、肥満、高血圧、脂質異常症、高血糖（糖尿病）等の複合したもので、心血管病を発症し易い状態をいう。さらには、化合物A又はその塩は、肥満又はメタボリックシンドロームに起因する病態又は疾患の予防剤又は治療剤として好適に使用することもできる。肥満又はメタボリックシンドロームに起因する疾患としては、特に制限されない

が、例えば、動脈硬化、心臓病（狭心症、心筋梗塞等）、脳卒中、脳梗塞等を挙げることができる。

[0037] （総コレステロール量増加抑制又は低減剤）

化合物A又はその塩は、総コレステロール量増加抑制作用を有するため、総コレステロール量増加抑制剤又は総コレステロール量低減剤の有効成分として好適に使用することができる。

「総コレステロール量」とは、血液中に含まれるすべてのコレステロールを測定した総量をいう。総コレステロール量が高値であると、脂質異常症と考えられる場合があり、動脈硬化をはじめとして、心筋梗塞、脳梗塞等の様々な病気の原因になり得る。

総コレステロール量の算出方法は特に制限されないが、例えば、血液を採取して血液中の総コレステロール量を測定することで算出することができる。

また、化合物A又はその塩は、総コレステロール量の増加に起因する病態又は疾患の予防剤又は治療剤として好適に使用することもできる。総コレステロール量の増加に起因する疾患としては、特に制限されないが、例えば、動脈硬化、心臓病（狭心症、心筋梗塞等）、脳卒中、脳梗塞等を挙げることができる。

[0038] （組成物）

化合物A又はその塩は、そのまま使用することもできるが、本発明の効果を損なわない範囲内で、適宜他の成分を配合して組成物として使用することもできる。すなわち、本発明のエネルギー消費促進剤、脂質燃焼促進剤、熱産生促進剤、体重増加抑制剤、体脂肪率の増加抑制又は低減剤、筋肉量増加促進剤、筋肉増強剤、肥満の予防又は改善剤、総コレステロール量増加抑制又は低減剤等を含有する組成物を提供することができる。すなわち、本発明の組成物は、エネルギー消費促進用、脂質燃焼促進用、熱産生促進用、体重増加抑制用、体脂肪率の増加抑制用又は低減用、筋肉量増加促進用、筋肉増強用、肥満の予防用又は改善用、総コレステロール量増加抑制用又は低減用

等の組成物として好適に使用することができる。組成物としては、食品組成物又は医薬品組成物を好ましく挙げることができる。特に、日常的に摂取する観点からは食品組成物とすることが好ましい。

[0039] (食品組成物)

本発明において食品は、飲料を含む。本発明における食品組成物の形態は、哺乳動物等の対象が摂取可能であり、かつ食用に適した形態であれば特に制限はないが、例えば、固形状、液状、半液体状、顆粒状、粒状、粉末状、カプセル状、クリーム状、ペースト状等が挙げられる。

[0040] 本発明の食品組成物には、各食品の形態に応じた他の成分を配合してよい。ここで、他の成分としては、本発明の効果を損なわない範囲のものであれば特に制限されず、例えば、各種タンパク質、糖類、脂肪、微量元素、滋養強壮成分、ビタミン類、クエン酸や酢酸等の有機酸塩等が挙げられる。また、本発明における食品は、その種類に応じて食品において許容され、通常使用される添加剤、例えば、アスパルテーム、ステビア等の甘味料、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等の酸味料、デキストリン、澱粉等の賦形剤のほか、着色料、香料、苦味料、緩衝剤、増粘安定剤、ゲル化剤、安定剤、ガムベース、結合剤、希釈剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、酸化防止剤、保存料、防腐剤、防かび剤、発色剤、漂白剤、光沢剤、酵素、調味料、香辛料抽出物等を適宜含んでもよいし、含まなくてもよい。

[0041] 本発明において「食品」とは、健康食品、機能性食品、特定保健用食品、栄養補助食品、病者用食品を含む意味で用いられる。なかでも、肥満の予防又は改善機能等を期待する消費者に適した食品、すなわち特定保健用食品として提供することが好適である。ここでいう「特定保健用食品」とは、肥満の予防又は改善を目的として食品の製造又は販売等を行う場合に、保健上の観点から法上の何らかの制限を受けることがある食品をいう。

[0042] 上記健康食品等は、通常の食品の形状であってもよいが、ドリンク剤の形状又はサプリメントの形状（錠剤、顆粒剤、細粒剤、タブレット、チュアブルタブレット、カプセル（軟カプセル、硬カプセル）等）であることが好ま

しい。

[0043] 本発明において、化合物 A 又はその塩の配合の対象となる食品としては、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳飲料等の飲料（これらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末を含む）；飯類、麺類、パン類、及びパスタ類等の炭水化物含有飲食；クッキーやケーキ等の洋菓子類、饅頭や羊羹等の和菓子類、キャンディー類、ガム類、ヨーグルト、プリン、ゼリー等の冷菓や氷菓等の各種菓子類；かまぼこ、ちくわ、ハンバーグ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳、ヨーグルト、バター、チーズ等の乳製品；マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及び油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料等を例示することができるが、これらに制限されない。

[0044] （医薬品組成物）

本発明において医薬品は、医薬部外品を含む。本発明の医薬品組成物は、医薬上許容され、かつ剤型に応じて適宜選択した適当な添加剤（例えば担体、賦形剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤又は崩壊補助剤、可溶化剤、安定化剤、保存剤、防腐剤、増量剤、増粘剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、緩衝剤等）を含んでも含まなくてもよく、公知の種々の方法にて経口又は非経口的に全身又は局所投与することができる各種製剤形態に調製して提供することができる。

[0045] 本発明の医薬品組成物は、経口又は非経口的に投与することができる。本発明における医薬品を経口投与する場合は、錠剤（糖衣錠を含む）、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、内用水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等に製剤化するか、使用する際に再溶解させる乾燥生成物にしてもよい。また、本発明における医薬品を非経口投与する場合は、注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、坐剤（例えば、直腸坐剤、膣坐剤）等に製剤化し、注射用製剤の場合は単位投与量アンプル又は多投与量容器の状態で提供される。

[0046] ここで、製剤は、例えば下記のようにして製造できる。経口剤は、有効成

分に、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、デンプン、マンニトール）、崩壊剤（例えば、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、結合剤（例えば、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース）、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000）を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性や持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティング剤としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びオイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）等を用いることができる。

[0047]（組成物中の含有量）

上記食品組成物又は医薬品組成物等の組成物において、化合物A又はその塩の含有量は、例えば、組成物全質量の0.01質量%以上、0.1質量%以上、1.0質量%以上、95質量%以下、80質量%以下、60質量%以下等であることが挙げられる。また、0.01～95質量%、0.1～80質量%、1.0質量%～60質量%等であることが挙げられる。

[0048]（投与量）

本発明において、有効成分である化合物A又はその塩の投与量は、本発明の効果を損なわない限り特に制限されないが、例えば、0.6mg～36000mg/日となる範囲で、好ましくは30mg～720mg/日（成人）、最も好ましくは60～360mg/日（成人）の範囲である。ただし、投与対象の年齢（月齢）、体重、性別、症状、化合物A又はその塩への感受性等に応じて適宜決定してよい。

[0049]（投与方法）

化合物A又はその塩を含有する本発明の剤又は組成物の投与方法は、本発明の効果を損なわない限り特に制限されないが、例えば、1日以上、3日以

上、5日以上、1週間以上、2週間以上、3週間以上、4週間以上、5週間以上、6週間以上、7週間以上、好ましくは8週間以上、9週間以上、より好ましくは10週間以上、11週間以上、さらに好ましくは12週間以上の期間を挙げることができる。長期間連用することで、より高い効果を得ることができる。また、1日あたりの投与回数は特に制限されず、例えば1日1回、又は1日2回若しくは3回以上の複数回に分けて投与されてもよい。

[0050] (投与対象)

化合物A又はその塩を含有する本発明の剤又は組成物の投与対象は、それを必要としているか、希望している動物であれば特に制限されないが、例えば、ヒト、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、イノシシ、ウサギ、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、サル、アカゲザル、カニクイザル、マーモセット、オランウータン、チンパンジー、イヌ、ネコ等の哺乳動物を挙げることができる、ヒトが好ましい。

[0051] (併用)

本発明の剤又は組成物は、化合物A又はその塩以外の1種又は2種以上の有効成分をさらに含有してもよい。また、本発明の組成物の投与に当たっては、化合物A又はその塩以外の1種又は2種以上の有効成分又はそれ(ら)を含む剤を組み合わせ投与してもよい。

[0052] (使用)

本発明の剤又は組成物は、エネルギー消費促進、酸素消費量増加、脂質燃焼促進、脂肪燃焼促進、熱産生促進、体温上昇、体重増加抑制、体脂肪率の増加抑制若しくは低減、体脂肪量の増加抑制若しくは低減、体脂肪蓄積抑制、筋肉量増加促進、筋肉増強、肥満の予防若しくは改善、及び／又は総コレステロール量増加抑制若しくは低減等のために使用することができる。ここで、当該使用は、治療的使用又は非治療的使用のいずれであってもよい。非治療的とは、医療行為を含まない概念、すなわち人間を手術、治療又は診断する方法を含まない概念、より具体的には医師又は医師の指示を受けた者が人間に対して手術、治療又は診断を実施する方法を含まない概念である。

[0053] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらにより制限されない。

実施例

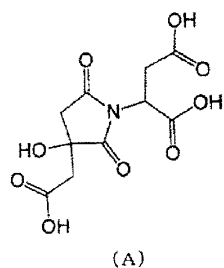
[0054] 1. 試験材料及び実験方法

1-1. 試験材料

(1) 被験物質

名称：化合物 A（下記式（A）で表される化合物である。）

[化12]



製造方法：WO 2018/199040の段落[0048]－[0049]に記載の方法にしたがって、結晶性の化合物 A（立体構造が R S 表示法で S S 体と R R 体の混合物）を製造した。

性状：粉末、白色

保存条件：冷蔵

使用方法：所定の重量を秤量し溶媒の 0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）溶液へ分散して経口投与液とした。

[0055] (2) 対照物質

名称：CMC

製造元：ナカライテスク株式会社

容器：500mLプラスチックボトル

ロット番号：MOA9874

性状：粉末、白色

保存条件：冷蔵

使用方法：所定の重量を秤量し大塚蒸留水で0.5%となるように溶解して経口投与液とした。

[0056] 1-2. 使用動物

(1) 種、系統及び性

マウス、C57BL/6J、雄

(2) 種及び系統の選択理由

マウスは医薬品及び医療機器等の安全性試験及び薬効薬理試験に広く用いられており、この試験に用いる系統のマウスは特性がよく知られていることから選択した。

(3) 微生物統御

SPF

(4) 生産業者

ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

(5) 入荷動物数

48匹

(6) 入荷時週齢

7～8週齢

(7) 入荷時体重

21～28g

(8) 個体識別法

油性マジックで尻尾に番号をつけ識別した。本試験では1～40の番号を各動物に割り当てた。

(9) 検疫及び馴化

検疫は行わなかった。入荷後に馴化期間を設け、この間は飼育室内で固形飼料である超高脂肪食(D12492)を与えて飼育し、随時健康状態の観察を行った。

[0057] 1-3. 飼育環境

温度：23±3℃

湿度：55 ± 15 %

換気回数：13 ～ 16 回／時

照明時間：12 時間（7：00 ～ 19：00）

[0058] 1－4. 飼育飼料

試験期間中は超高脂肪飼料である D 1 2 4 9 2（E P トレーディング株式会社、Lot：22041308を自由摂取させた。試験終了後、動物に給餌した試験食は全て廃棄した。

名称：D 1 2 4 9 2（超高脂肪飼料、60 kcal %脂肪、青色）

製造元：E P トレーディング株式会社

ロット番号：22041308

使用方法：給餌の際に冷蔵庫より取り出して使用した。

組成：表 1 に示した。

[0059]

[表1]

表 1 : 飼育飼料の組成

製品	D12492	
	gm%	kcal%
タンパク質	26	20
炭水化物	26	20
脂質	35	60
合計		100
kcal/gm	5.24	
材料	gm	kcal
カゼイン, 80 メッシュ	200	800
L-シスチン	3	12
コーンスターチ	0	0
マルトデキストリン 10	125	500
スクロース	68.8	275
セルロース, BW 200	50	0
大豆油	25	225
ラード	245	2205
ミネラルミックス S10026	10	0
リン酸二カルシウム	13	0
炭酸カルシウム	5.5	0
クエン酸カリウム一水和物	16.5	0
ビタミンミックス V10001	10	40
重酒石酸コリン	2	0
FD&C Yellow Dye #5	0	0
FD&C Red Dye #40	0	0
FD&C Blue Dye #1	0.05	0
合計	773.85	4057

[0060] 1－5．飲料水

専用水道水を、給水ボトルから自由摂取させた。

[0061] 1－6．群構成

表2に示した。群分け日に外観に異常のみられない動物の体重を測定し、統計解析システムEXSUS Ver. 10（株式会社E P クロア）を用いて、体重による層別無作為化割付にて群分けした。

[0062] [表2]

表2：群構成				
群	飼育飼料	試験物質	化合物A投与経路	匹数
CON	D12492	0.5%CMC	なし	10
化合物A投与	D12492	化合物A 720 mg/10mL/kg	経口投与	10

[0063] 1－7．試験物質の調製及び投与

（1）試験物質の調製方法

化合物Aを秤量し、磁乳鉢内で少量の0.5%CMCを加えて均一になるよう粉碎した。粉碎した化合物Aへさらに0.5%CMCを加え濃度を720mg／10mLへ調製した。作製後は冷蔵保存した。

（2）試験物質の投与方法

12週間、午前1回と午後1回の計2回／日、経口ゾンデを用いて試験物質を経口投与（10mL／kg）した。経口投与時は用手法で保定した。

[0064] 1－8．観察

（1）一般状態の観察

試験物質の投与期間は、動物の一般状態を詳細に観察した。

（2）摂取熱量の算出

群分け日より剖検時まで週1回以上、摂餌量（g）を測定し、個体ごとに重量当たりの熱量（kcal）を掛けて摂取熱量を算出した。

（3）呼気ガス分析

32チャンネル小動物用エネルギー代謝測定システム（ARCO-2000-RAT、有限会社アルコシステム）を用いて呼気ガスを測定した。動物の酸素消費量（m

L/min)、二酸化炭素産生量 (mL/min) は、空気流量速度を 0.3 L/min として 10 分間隔で測定した。剖検前日の午前の経口投与終了後から約 24 時間測定し、24 時間の累計酸素消費量 (mL/kg/day)、エネルギー消費量 (kcal/kg/day)、脂質燃焼量 (mg/kg/day) を以下の式により算出した。

計算式：

$$\text{累計酸素消費量 (mL/kg/day)} = \text{約24時間の平均} V_{O_2} \text{ (mL/min)} \div \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)}$$

$$\text{累計エネルギー消費量 (kcal/kg/day)} = [\{ 3.816 \times \text{約24時間の平均} V_{O_2} \text{ (mL/min)} + 1.231 \times \text{約24時間の平均} V_{CO_2} \text{ (mL/min)} \} \div \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)}] \div 1000 \text{ (cal/kcal)}$$

$$\text{累計脂質燃焼量 (mg/kg/day)} = 1.67 \times [\text{約24時間の平均} V_{O_2} \text{ (mL/min)} - \text{約24時間の平均} V_{CO_2} \text{ (mL/min)}] \div \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (min/h)} \times 24 \text{ (h)}$$

(V_{O_2} : 酸素消費量、 V_{CO_2} : 二酸化炭素産生量)

(4) 直腸温度

剖検前に直腸温度測定用プローブを接続した小動物用体温保持装置 (NS-TC 10 Temperature Controller、(株) ニューロサイエンス) を直腸に挿入し、直腸温度を測定した。

(5) 体重測定

入荷時及び群分け日より剖検時まで毎週実施した。体組成測定日、剖検直前にも実施した。

(6) 体組成

試験食摂取 6、9 及び 12 週間時点において体脂肪量と除脂肪体重を体組成分析装置 (EchoMRI-700、Hitachi, Ltd.) により測定し、体重で除することで体脂肪率と除脂肪体重率を算出した。

[0065] 1-9. 試験方法

動物は入荷後より超高脂肪食の固形飼料 (D12492) を自由摂餌させた。馴化期間の後に体重を指標として群分けした。その後、個別飼育下で超高脂肪食を自由摂餌させた。全群とも、毎日 2 回 (午前 1 回、午後 1 回)、

試験物質を経口投与した（CON群：0.5%CMCを経口投与、化合物A投与群：化合物Aを経口投与）。第1回目の投与日を試験開始0日目として起算した。ここで、動物は各群5匹を前半動物、残りを後半動物とし、前半動物の試験開始2日目に後半動物の給餌及び投与を開始した（後半動物は試験開始0日目）。動物を呼気ガス計測チャンバー内の環境へ馴化させるため、試験開始7、21、49日目の午前（9：00）の経口投与後に呼気ガス計測チャンバーに自由飲水、絶食下で5時間半（10：00－15：30）個別に収容した。28、65日目は、午前（11：00）の経口投与後、全ての該当動物を呼気ガス計測チャンバー内に速やかに個別収容し、自由飲水・摂餌下で約24時間馴化した。同日の午後（15：30）、翌日の午前（8：30）に経口投与を行い、投与後は再び呼気ガス計測チャンバー内に速やかに収容した。馴化終了後は動物を飼育ケージに戻した。82日目は午前の経口投与の前（10：00）に全ての該当動物を呼気ガス計測チャンバー内に速やかに収容した。同日の午前（11：00）、午後（15：30）に経口投与し、翌日の午前（8：30）の経口投与後は剖検に供するまで呼気ガスを測定した。83日目の午後（13：00）に動物を剖検に供した。剖検時はイソフルラン麻酔下に開腹して後大静脈より採血を行った。採血後は採血部位からの放血により安楽死させ、臓器（脂肪、骨格筋）を採取した。

[0066] 1－10. 試料採取

（1）白色脂肪組織1：精巣上体周囲脂肪

剖検時に、左右の精巣上体の周囲にある脂肪を取り出した後、精巣上体を除去した。生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム水溶液、株式会社大塚製薬工場製）で軽くフラッシュし、水分を拭き取った後、精密天秤で左右の重量を合わせて測定した。右の組織は液体窒素中で凍結した後、分析に供するまで－80℃に設定した冷凍庫で凍結保存した。左の臓器は分析に供するまで10%中性緩衝ホルマリン液に保存した。

[0067] （2）白色脂肪組織2：腸間膜脂肪

剖検時に、胃から直腸までの脂肪を取り出した。生理食塩液（0.9%塩

化ナトリウム水溶液、株式会社大塚製薬工場製）で軽くフラッシュし、水分を拭き取った後、精密天秤で重量を測定した。液体窒素中で凍結した後、分析に供するまで -80°C に設定した冷凍庫で凍結保存した。

[0068] (3) 白色脂肪組織3：腎周囲脂肪

剖検時に、左右の腎臓の周囲にある脂肪を取り出した後、生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム水溶液、株式会社大塚製薬工場製）で軽くフラッシュし、水分を拭き取った後、精密天秤で左右の重量を合わせて測定した。液体窒素中で凍結した後、分析に供するまで -80°C に設定した冷凍庫で凍結保存した。

[0069] (4) 白色脂肪組織4：肩甲骨間の白色脂肪

剖検時に、肩甲骨間の褐色脂肪の周囲にある白色脂肪を取り出した後、生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム水溶液、株式会社大塚製薬工場）で軽くフラッシュし、水分を拭き取った後、精密天秤で重量を測定した。液体窒素中で凍結した後、分析に供するまで -80°C に設定した冷凍庫で凍結保存した。

[0070] (5) 骨格筋

剖検時に左右の下肢骨格筋である足底筋、前脛骨筋、及び長趾伸筋を採取し、精密天秤で左右合わせた重量を測定した。液体窒素中で凍結した後、分析に供するまで -80°C に設定した冷凍庫で凍結保存した。

[0071] (6) 血液

剖検時に、イソフルラン麻酔下で開腹し、後大静脈から約0.5 mL採血し、ヘパリン入り血漿分離用採血管（BD Microtainer PSTTM Tubes with Lithium Heparin 365985（黄緑）；日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）に採取し、氷冷下に一時保存した。遠心分離（3000 rpm, 10 min, 4°C ）し、上清である血漿を1.5 mLマイクロチューブ（1.5 mLハイパーマイクロチューブ 丸底 ハードタッチ131-715C、WATSON）に移し、分析に供するまで -80°C に設定した冷凍庫で凍結保存した。血漿中の総コレステロールを、オリエンタル酵母工業株式会社 長浜事業所 長浜ライフサ

イエンストラボラトリーに委託して測定した。

[0072] 1－1 1. データ集計と統計解析

データは平均値±標準偏差で表記する。統計処理については、2標本の等分散 t 検定（両側検定）を行い、CON群を対照とした群間比較を行った。いずれも有意水準は5%とした。これらの解析にはExcel（2013 ver. Microsoft）を使用した。

[0073] 2. 結果

2－1. 摂取熱量

試験期間中の一日あたりの平均摂取熱量に群間差はなかった（表3、図1）。CON群の1匹は、測定不備による欠測があったため、該当箇所（4及び5日目の摂餌量）を除き数値化した。

[0074] [表3]

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
摂取熱量 (kcal/day)	11.1	±	1.1	10.7	±	0.8

[0075] 2－2. 酸素消費量・エネルギー消費量・脂質燃焼量

化合物A投与群はCON群に比して、投与を開始してから測定を終了するまでの24時間（11：32－11：32）の酸素消費量、エネルギー消費量、及び脂質燃焼量の累計値が有意に高値であった（表4、図2～図5）。この結果から、化合物Aは酸素消費量、エネルギー消費量、及び脂質燃焼量を増加させる作用を有することが示された。

[0076]

[表4]

表 4 : 24 時間の累計酸素消費量、累計二酸化炭素産生量、累計エネルギー消費量、及び累計脂質燃焼量

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
累計酸素消費量 (mL/kg/day)	45697	±	9929	51382	±	2777**
累計二酸化炭素産生量 (mL/kg/day)	37509	±	4995	40719	±	2597
累計エネルギー消費量 (kcal/kg/day)	219	±	19	243	±	17**
累計脂質燃焼量 (mg/kg/day)	14986	±	1692	17768	±	1526**

** p < 0.01; 化合物A投与 vs CON. (t 検定)

[0077] 2－3. 直腸温度

直腸温度は、CON群に比して化合物A投与群で有意に高値を認めた（表5、図6）。この結果から、化合物Aの摂取によりマウス体内で熱産生が促進され、体温が上昇したことが示された。すなわち、化合物Aは熱産生を促進する作用及び体温を上昇させる作用を有することが示された。

[0078] [表5]

表 5 : 直腸温度

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
直腸温度 (°C)	33.7	±	1.1	35.7	±	1.0**

** p < 0.01; 化合物A投与 vs CON. (t 検定)

[0079] 2－4. 体重

試験食投与期間中の体重推移について、化合物A投与群はCON群に比して、試験開始7、8及び9週間時点で体重が低値傾向であり、10、11及び12週間時点で有意に低値を認めた（表6、図7）。この結果から、化合物Aは体重の増加を抑制する作用を有することが示された。

例えば、12週間の投与では、CON群では平均7.2gの体重が増加したところ、化合物A投与群では、平均3.8gの増加であった。すなわち、

CON群の体重増加を100%とした場合、化合物A投与群の体重増加は52.8((3.8÷7.2)×100)%であった。

[0080] [表6]

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
投与前	25.4	±	1.2	25.1	±	0.8
1週間 (g)	25.1	±	1.4	24.9	±	1.0
2週間 (g)	25.7	±	1.7	25.1	±	1.1
3週間 (g)	26.0	±	2.0	25.3	±	1.1
4週間 (g)	26.7	±	2.5	25.4	±	1.1
5週間 (g)	27.5	±	3.1	25.8	±	1.2
6週間 (g)	28.4	±	3.8	26.4	±	1.2
7週間 (g)	29.2	±	3.9	26.8	±	1.4 p=0.087
8週間 (g)	30.1	±	4.5	27.3	±	1.7 p=0.082
9週間 (g)	31.1	±	5.1	27.8	±	1.8 p=0.068
10週間 (g)	31.2	±	4.9	27.2	±	2.1*
11週間 (g)	32.4	±	5.3	28.3	±	1.8*
12週間 (g)	32.6	±	4.8	28.9	±	1.3*

* p < 0.05; 化合物A投与 vs CON (t 検定).

[0081] 2-5. 体脂肪率及び除脂肪体重率

体脂肪率と除脂肪体重率について、試験食摂取6週間時点で化合物A投与群はCON群に比して体脂肪率が低値傾向、除脂肪体重率が高値傾向であり、9及び12週間時点で化合物A投与群は体脂肪率が有意に低値、除脂肪体重率が高値であった(表7、図8)。この結果から、化合物Aは体脂肪率の増加を抑制する作用(すなわち、除脂肪体重率の減少を抑制する作用)を有することが示された。

[0082]

[表7]

		CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
体脂肪率 (%)	6週間	19.4	±	6.0	15.6	±	3.3 p=0.092
	9週間	23.8	±	8.0	17.7	±	3.9*
	12週間	26.9	±	7.4	19.0	±	3.8**
除脂肪体重率 (%)	6週間	75.6	±	5.6	79.6	±	2.9 p=0.057
	9週間	71.3	±	7.8	77.3	±	3.9*
	12週間	67.9	±	6.6	74.7	±	3.4**

* p < 0.05, ** p < 0.01; 化合物A投与 vs CON (t 検定).

[0083] 2－6．白色脂肪重量

体重あたりの白色脂肪重量について、化合物A投与群はCON群に比して精巢上体周囲脂肪、腸間膜脂肪、腎周囲脂肪、肩甲骨間脂肪が有意に低値であった（表8、図9）。この結果から、化合物Aは体重あたりの白色脂肪重量の増加を抑制する作用を有することが示された。

[0084] [表8]

		CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
精巢上体周囲脂肪 (g/体重 Kg)		49.92	±	13.91	32.18	±	6.20**
腸間膜脂肪 (g/体重 Kg)		13.14	±	3.22	10.10	±	1.43*
腎周囲脂肪 (g/体重 Kg)		20.02	±	5.49	12.12	±	2.08**
肩甲骨間脂肪 (g/体重 Kg)		2.57	±	0.74	1.88	±	0.40*

* p < 0.05, ** p < 0.01; 化合物A投与 vs CON (t 検定).

[0085] 2－7．筋肉重量

体重あたりの重量について、足底筋、前脛骨筋、及び長趾伸筋の重量、並びにそれらの3種類の筋肉の総重量は、化合物A投与群で有意に高値を認めた。（表9、図10）。この結果から、化合物Aは体重あたりの筋肉重量の増加を促進する作用を有することが示された。

[0086]

[表9]

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
足底筋 (g/体重 Kg)	1.19	±	0.18	1.31	±	0.06*
前脛骨筋 (g/体重 Kg)	3.17	±	0.38	3.53	±	0.23*
長趾伸筋 (g/体重 Kg)	0.76	±	0.09	0.84	±	0.06*
筋肉 (g/体重 Kg)	5.12	±	0.63	5.68	±	0.24*

* p<0.05; 化合物A投与 vs CON (t 検定).
筋肉: 足底筋、前脛骨筋、及び長趾伸筋の3種類の筋肉の総重量。

[0087] 2－8．総コレステロール量

化合物A投与群はCON群に比して血漿中の総コレステロールが有意に低値を認めた（表10、図11）。この結果から、化合物Aは総コレステロール量の増加を抑制する作用を有することが示された。

[0088] [表10]

	CON (n=10)			化合物A投与 (n=10)		
	平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
総コレステロール (mg/dL)	174.2	±	13.3	149.4	±	13.2**

** p < 0.01; 化合物A投与 vs CON (t 検定).

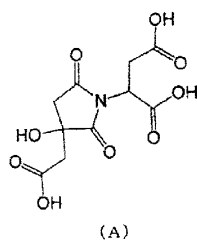
産業上の利用可能性

[0089] 本発明は、食品及び医薬品の製造分野において特に有効に利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、エネルギー消費促進剤。

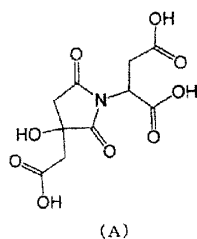
[化1]



[請求項2] 酸素消費量を増加させることにより、エネルギー消費を促進する、請求項1に記載のエネルギー消費促進剤。

[請求項3] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、脂質燃焼促進剤。

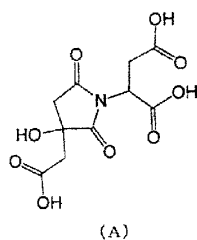
[化2]



[請求項4] 脂肪の燃焼を促進するための、請求項3に記載の脂質燃焼促進剤。

[請求項5] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、熱産生促進剤。

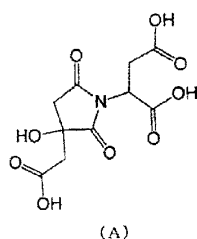
[化3]



[請求項6] 体温を上昇させるための、請求項5に記載の熱産生促進剤。

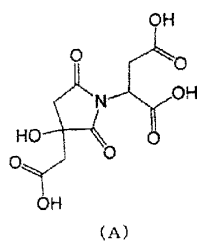
[請求項7] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、体重増加抑制剤。

[化4]



[請求項8] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[化5]

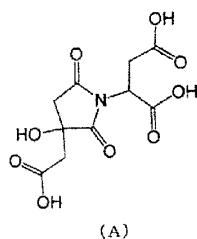


[請求項9] 体脂肪量の増加を抑制するための、請求項8に記載の体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[請求項10] 体脂肪の蓄積を抑制するための、請求項8に記載の体脂肪率の増加抑制又は低減剤。

[請求項11] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、筋肉増強剤。

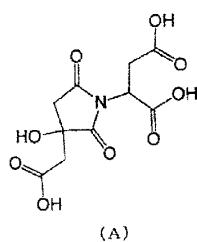
[化6]



[請求項12] 筋肉量の増加を促進するための、請求項11に記載の筋肉増強剤。

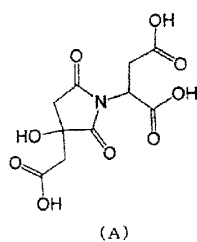
[請求項13] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、肥満の予防又は改善剤。

[化7]



[請求項14] 下記式（A）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する、総コレステロール量増加抑制又は低減剤。

[化8]



[請求項15] 請求項1～14のいずれかに記載の剤を含有する、医薬組成物又は食品組成物。