

明 細 書

発明の名称：抗不安用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、抗不安用組成物に関する。また、本発明は、不安症状の予防又は改善方法等に関する。

背景技術

[0002] 不安とは、対象がはっきりしない漠然とした恐れ等の不快な感情である。何らかの原因によって不安が継続すると、それが原因となり日常生活や社会生活に支障を生じる場合がある。不安症状は、不安障害等の精神障害においてみられるが、精神疾患と診断されていない者でも、日常生活におけるストレス等から不安感を感じることがある。

[0003] 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、強制水泳試験及び尾懸垂試験において、L-エルゴチオネインを含むタモギタケ末を与えたマウスでは、通常餌を与えたマウスと比較して無動時間が有意に短縮したことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2014-193844号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 不安が長期間継続し、日常生活などに支障が生じる場合には治療に抗不安薬が使用される場合がある。しかしながら抗不安薬には副作用の懸念があることから、抗不安作用を有し、より安全性が高い物質が望まれている。特許文献1では、上記の強制水泳試験及び尾懸垂試験におけるマウスの無動時間を指標にうつ症状を評価し、L-エルゴチオネインの抗うつ効果が確認されたと記載されている。しかしながら特許文献1で示されているのは、うつ病モデル動物での抑うつ効果であり、L-エルゴチオネインのヒトへの抗不安効

果は検討されていない。ヒトがＬ－エルゴチオネインを摂取した場合に、不安症状が予防又は改善されるかについては、上記の強制水泳試験及び尾懸垂試験におけるマウスの無動時間の短縮から予測することは難しい。

[0006] 本発明は、ヒトの抗不安用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、不安症状の予防又は改善方法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、上記課題を解決するべく鋭意検討した結果、Ｌ－エルゴチオネインを摂取すると、抗不安効果が得られることを見出した。

[0008] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下の抗不安用組成物などに関する。

〔１〕 Ｌ－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、ヒトの抗不安用組成物。

〔２〕 グルタミン酸受容体の活性化を抑制する、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〕 Ｌ－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、Ｌ－エルゴチオネイン換算で２～５０ｍｇである上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の組成物。

〔６〕 Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩をヒトに投与する、不安症状の予防又は改善方法。

〔７〕 ヒトの不安症状を予防又は改善するための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、ヒトの抗不安用組成物を提供することができる。本発明によれば、不安症状の予防又は改善方法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、被験食品群及び対照食品群における状態不安スコアの変化（Δ

状態不安（点））を示すグラフである。

[図2]図2は、事前検査時及び4週目検査時における血中メタボローム測定で同定されたグルタミン酸の実測値を示すグラフである。

[図3]図3は、L-エルゴチオネインによるニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）の基質結合阻害活性を評価した結果を示す。

[図4]図4は、L-エルゴチオネインによる $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体の基質結合阻害活性を5点の濃度にて評価した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の抗不安用組成物は、ヒトの抗不安用組成物であり、L-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。本発明の抗不安用組成物を、以下では単に本発明の組成物ということもある。

[0012] L-エルゴチオネインは、アミノ酸の一種である。

L-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] L-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-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-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（Portabella）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。天然物からレ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。レー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。微生物発酵で作られるレーエルゴチオネイン又はその塩を含むエキス又はこれから精製したものを使用してもよい。天然物などからの抽出及び精製は、公知の方法によって実施することができる。レー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] レ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、レー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。

[0015] 抗不安は、不安症状の予防及び不安症状の改善の少なくとも1つを含む。本発明の抗不安用組成物は、ヒトの不安症状を予防又は改善するために用いることができ、当該症状を改善するために好ましく用いることができる。不安症状には、ストレスに起因する不安症状、例えば、ストレスに起因する一時的な（短期間の）不安症状が含まれる。一態様において、本発明の組成物は、例えば、ストレスを感じているヒトの不安症状を予防又は改善するために好ましく使用することができ、当該症状を改善するためにより好ましく使用することができる。ストレスは、精神的（心理的）ストレスであってよい。不安は、状態不安と特性不安の2つに分けられる。状態不安とは、ある特定の状況で感じている一時的な不安のことを指す。一般的に、ストレスが強い

ほど、またストレスにさらされている時間が長いほど、状態不安は高まる。ストレスに起因する一時的な不安症状には、状態不安の不安症状が含まれる。特性不安は、状態不安のように特定の状況によって一時的に感じている不安ではなく、対象の性格などに由来する不安になりやすい傾向のことを指す。本発明の組成物は、ヒトの状態不安の不安症状の予防又は改善のために好ましく使用される。

[0016] 不安症状とは、不安の感情的症状又は不安の精神的（認知的）症状である。不安の感情的症状として、例えば、不安感、恐怖、緊張、心配、痛心、寂寥感が挙げられる。不安の感情的症状は、これらの1又は2以上であってよい。不安の精神的（認知的）症状としては、例えば、記憶力低下、無気力、神経過敏、心労、精神的動揺、積極的思考の低下等が挙げられる。不安の精神的症状は、これらの1又は2以上であってよい。

一態様において、本発明の組成物は、不安感、恐怖、緊張、心配、痛心、寂寥感、記憶力低下、無気力、神経過敏、心労、精神的動揺、積極的思考の低下等の1又は2以上の不安症状の予防又は改善のために使用することができる。一態様において、本発明の組成物は、例えば、ストレスに起因する又はストレスを感じているヒトにおける、一時的な、緊張、恐怖、痛心、寂寥感、積極的思考力の低下、神経過敏、心労、精神的動揺等の不安症状の予防又は改善（好ましくは改善）に好ましく用いられる。

[0017] ヒトの不安症状は、例えば、STA I 状態－特性不安検査（State Trait Anxiety Inventory）を用いて評価することができる。後記する実施例では、STA I 状態－特性不安検査によって、不安症状を評価した。STA I Y－1の状態不安の検査では、「おだやかな気持ちだ」、「安心している」、「緊張している」、「ストレスを感じている」、「気楽である」、「気が動転している」、「なにか良くないことがおこるのではないかと心配している」、「満足している」、「おびえている」、「快適である」、「自信がある」、「神経過敏になっている」、「いらいらしている」、「ためらっている」、「くつろいでいる」、「満ち足りた

気分だ」、「悩みがある」、「まごついている」、「安定した気分だ」、「楽しい気分だ」の20項目に対して、「全くあてはまらない」から「非常によくあてはまる」までの4件法で評価する。一態様において、本発明の抗不安組成物は、S T A I 状態－特性不安検査で評価される状態不安の不安症状を予防又は改善するために使用することができる。

[0018] 後記の実施例に示されるように、L－エルゴチオネインを摂取すると、S T A I 状態－特性不安検査で評価される状態不安のスコアが減少した。このことは、L－エルゴチオネインの摂取で、不安症状が改善されたことを示す。L－エルゴチオネイン又はその塩は、抗不安作用を有し、不安症状を予防又は改善するための有効成分として使用することができる。また、L－エルゴチオネインを摂取すると、摂取しない場合と比較して血中のグルタミン酸濃度が低下した。グルタミン酸は中枢神経系での興奮性神経伝達物質である。また、心理的なストレスが脳のグルタミン酸シグナルを増強することが報告されており、グルタミン酸受容体の活性化を抑制することで、抗精神的ストレス効果が期待できる。血中のグルタミン酸濃度を下げることで、グルタミン酸受容体の活性化を抑制することができる。

また、L－エルゴチオネインは、 $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体、 $\alpha 2 \alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体等のニコチン性アセチルコリン受容体への基質の結合を阻害する作用を有する。例えば、 $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体は脳に発現しており、当該受容体と基質との結合を阻害することで、脳のグルタミン酸シグナルが抑制される。グルタミン酸受容体の活性化抑制等によって脳内のグルタミン酸シグナルを減弱すると、抗不安効果が得られる。

L－エルゴチオネインが上記の抗不安作用を発揮したメカニズムは定かではないが、血中グルタミン酸濃度低下作用、及び／又は、ニコチン性アセチルコリン受容体（例えば、 $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体）の阻害作用を介してグルタミン酸受容体の活性化を抑制し、これにより上記効果を示したと推察される。本発明の組成物は、グルタミン酸受容体の活性化を抑

制することができ、このような目的のために使用することができる。

[0019] 一態様において、本発明の抗不安用組成物は、不安症状の予防又は改善が、その予防又は改善に有効である状態又は疾患を予防又は改善するために使用することができる。このような状態又は疾患として、不安障害、適応障害等が挙げられる。

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。改善は、対象を回復させること、症状を軽減すること、症状の頻度を低減させること、症状を好転させること、進行を遅延させること、防止すること等を包含する。

[0020] 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。

本発明の抗不安用組成物は、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、本発明のヒトの抗不安用組成物は、ヒトの抗不安剤ということもできる。

本発明の効果を十分に得る観点から、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、医薬部外品が挙げられ、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。

[0021] 本発明の組成物は、本発明の効果を損なわない限り、Ｌ－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、一般的に飲食品、医薬品、医薬部外品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、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。

[0022] 例えば本発明の組成物を飲食品とする場合、Ｌ－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、健康飲料、機能性表示食品、特定保健用食品、健康補助食品、病者用飲食品等が挙げられる。上記健康食品、機能性表示食品、特定保健用食品、健康補助食品等は、例えば、細粒剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル剤、シロップ剤、液剤、流動食等の各種製剤形態とすることができる。

[0023] 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、Ｌ－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形態としては、経口又は非経口投与の形態が挙げられるが、本発明の効果をより充分に得る観点から、経口投与の形態が好ましい。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。非経口投与のための剤形としては、注射剤、点滴剤等が挙げられる。

[0024] 本発明の組成物に含まれるＬ－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。

本発明の組成物中のＬ－エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、例えば、Ｌ－エルゴチオネイン換算で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、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、組成物中にＬ－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。一態様において、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、Ｌ－エルゴ

チオネイン又はその塩の含有量を上記範囲とすることが好ましい。

Ｌ－エルゴチオネイン換算の量、又はこれに類する表現は、Ｌ－エルゴチオネインの場合は、その量を、Ｌ－エルゴチオネインの塩の場合は、当該塩のモル数に、Ｌ－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。

[0025] 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。本発明の効果をより充分に得る観点から、本発明の組成物は、好ましくは、経口で摂取（経口投与）されることが好ましい。本発明の組成物の摂取量（投与量ということもできる）は特に限定されず、抗不安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。

[0026] 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、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の摂取量は、１日当たり、Ｌ－エルゴチオネイン換算で好ましくは２ｍｇ以上、より好ましくは５ｍｇ以上、さらに好ましくは１０ｍｇ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、ヒト（成人）を対象に経口で摂取させる又は投与する場合、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の摂取量は、Ｌ－エルゴチオネイン換算で、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、特に好ましくは１０～２０ｍｇ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、摂取させる又は投与することが好ましい。本発明の一態様において、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Ｌ－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の経口用組成物であってよい。

一態様において、本発明の組成物を、ヒト（成人）に非経口投与する場合、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の投与量は、１日当たり、Ｌ－エルゴチオネイン換算で、例えば好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは５～２５ｍｇ、さらに好ましくは５～２０ｍｇ、特に好ましくは１０～２０ｍｇである。

。

一態様においては、ヒト（成人）の場合、1日当たり体重60kg当たり上記量のL-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ことが好ましい。

[0027] 一態様において、本発明の組成物は、L-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、L-エルゴチオネイン換算で2～50mgであることが好ましい。本発明の組成物は、L-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、L-エルゴチオネイン換算で、より好ましくは5～25mg、さらに好ましくは5～20mg、特に好ましくは10～20mgである。

[0028] L-エルゴチオネイン又はその塩は、継続的に摂取又は投与されることによって、より優れた抗不安効果が発揮されることが期待される。従って好ましい態様において、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。本発明の一実施態様において、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2週間以上継続して摂取又は投与されることが好ましい。

。

[0029] 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、ヒトである。本発明の組成物を摂取させる又は投与する対象として、例えば、不安の予防又は改善を必要とする又は希望するヒト、ストレスに起因する不安症状の予防又は改善を必要とする又は希望するヒト、ストレスを感じているヒト等が挙げられる。一態様において、投与対象として、不安症状を有するヒトが挙げられる。一態様において、投与対象として、例えば、積極的思考力の低下、緊張、神経過敏、心労、精神的動揺、痛心等の症状を有するヒトが挙げられる。本発明の一態様において、投与対象として、好ましくは、ストレスに起因する一時的な、積極的思考力の低下、緊張、神経過敏、心労、精神的動揺又は痛心の症状を有するヒトが挙げられる。また、投与対象として、不安障害、適応障害の予防又は改善を必要とする又は希望するヒト（例えば、不安障害又は適応障害のヒト）等も挙げられる。一態様

において、本発明の組成物の投与対象は、健常者であってよい。本発明の組成物は、例えば、不安症状の予防や、不安症状の予防又は改善が、その予防又は改善に有効であ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。

[0030] 本発明の抗不安用組成物には、抗不安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。本発明の組成物には、例えば、「不安を改善する」、「一時的な精神的ストレスを軽減する」、「一時的に落ち込んだ気分を前向きにする」、「一時的に落ち込んだ気分を積極的な気分にする」、「生き生きとした気分にする」、「一時的に落ち込んだ気分をやる気にする」、「一時的な活気・活力感の低下を軽減する」等の1又は2以上の機能の表示が付されていてもよい。

本発明の一態様において、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。

[0031] 本発明は、以下の方法及び使用も包含する。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩をヒトに摂取させる又は投与する、不安症状の予防又は改善方法。

ヒトの不安症状を予防又は改善するための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を対象に摂取させる又は投与すると、不安症状を予防又は改善することができる。好ましくは、Ｌ－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。

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。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。

[0032] 上記の方法及び使用において、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩、その好ましい態様等は、上述した本発明の抗不安用組成物と同じである。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）、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を対象に摂取させる又は投与することが好ましい。一態様において、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、不安障害、適応障害等を予防又は改善するために使用することができる。

[0033] 上記方法及び使用においては、抗不安効果が得られる量（有効量ということもできる）のＬ－エルゴチオネイン又はその塩を使用すればよい。Ｌ－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抗不安用組成物と同じである。Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、そのまま摂取又は投与してもよく、これを含む組成物として摂取又は投与してもよい。例えば、本発明の組成物を摂取又は投与してもよい。

[0034] Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、不安症状の予防又は改善のために使用される飲食品、医薬品、医薬部外品等の製造のために使用することができる。一態様において、本発明は、抗不安用組成物を製造するための、Ｌ－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、不安症状の予防又は改善のために使用される、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩も包含する。

[0035] 本明細書には、以下の抗ストレス用組成物、ストレスの予防又は改善方法等も記載されている。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含む、ヒトの抗ストレス用組成物。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩をヒトに投与する、ストレスの予防又は改善方法。

ヒトのストレスを予防又は改善するための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

抗ストレスとは、ストレスの予防及びストレスの改善の1以上を含む。Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、上記のようにグルタミン酸受容体の活性化を抑制する作用を有することから、ストレスを予防又は改善するために使用することができる。ストレスの予防とは、これから受けるストレスの度合い

（程度）を通常受ける度合いよりも低減することをいう。ストレスの改善は、受けているストレスを軽減すること、ストレスを緩和すること等を包含する。

ストレスは、精神的ストレスであってよい。Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の好ましい摂取量は、上記の抗不安用組成物の場合と同じである。ストレスを予防又は改善することで、ストレスに起因する状態又は疾患の予防又は改善に寄与し得る。

実施例

[0036] 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。

[0037] <実施例 1>

（ヒトを対象にした不安症状の評価）

エルゴチオネイン配合サプリメントがヒトの不安症状及び血中メタボロームに与える影響を評価することを目的として、日常的にストレスを感じている成人男女（被験食品群 46 名、対照食品群 46 名、合計 92 名）を対象に、エルゴチオネイン 20 mg 配合カプセル（被験食品）又はエルゴチオネインを配合しないカプセル（対照食品）を 1 日 1 カプセル、4 週間摂取させるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

[0038] 不安症状の評価は、S T A I 状態－特性不安検査（S t a t e T r a i t A n x i e t y I n v e n t o r y）を用いた。血中メタボロームは、ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社が所有するキャピラリー電気泳動・飛行時間型質量分析計（C E－T O F－M S）で測定した。試験開始前（被験食品又は対照食品摂取開始前）に、S T A I 状態－特性不安検査で候補被験者の不安症状を評価し、状態不安の数値が高いヒト（上記の 92 名の成人男女）を被験者に選抜した。また、事前検査として、選抜した被験者の血中メタボロームを測定した。被験食品又は対照食品を 4 週間摂取後に、再度被験者の不安症状及び血中メタボロームを測定した（4 週目検査）。

[0039] (評価用食品)

評価用食品は2種類とし、外観、風味等からは区別ができないようにしたものを用いた。

・被験食品：被験物質（L-エルゴチオネイン20mg）を配合したカプセル

・対照食品：被験物質を含まないカプセル

各評価用食品の原材料には、被験物質の他にデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタンが使用されている。対照食品は、被験物質（L-エルゴチオネイン）を配合しない以外は、被験食品と同じ原材料を使用して製造した。

[0040] S T A I Y-1の状態不安の検査では、「おだやかな気持ちだ」、「安心して」、「緊張している」、「ストレスを感じている」、「気楽である」、「気が動転している」、「なにか良くないことがおこるのではないかと心配している」、「満足している」、「おびえている」、「快適である」、「自信がある」、「神経過敏になっている」、「いらいらしている」、「ためらっている」、「くつろいでいる」、「満ち足りた気分だ」、「悩みがある」、「まごついている」、「安定した気分だ」、「楽しい気分だ」の20項目に対して、「全くあてはまらない」（1点）から「非常によくあてはまる」（4点）までの4件法で評価する。評価は、被験者が当てはまるものをチェックする方式で行う。

[0041] 被験食品群の被験者の状態不安スコア（点）の平均値を、被験食品群の状態不安スコアとした。対照食品群の被験者の状態不安スコア（点）の平均値を、対照食品群の状態不安スコア（点）とした。また、各群について、4週目検査時の状態不安スコアから、事前検査時の状態不安スコアを引くことで（4週目検査時のスコア-事前検査時のスコア）、状態不安スコアの変化量（ Δ 状態不安（点））を求めた。事前検査時の状態不安スコアの変化量（ Δ 状態不安（点））は0とした。

[0042] 図1は、被験食品群及び対照食品群における状態不安スコアの変化（ Δ 状態

不安（点））を示すグラフである。状態不安は、ある特定の状況で感じている一時的な不安のことを指す。結果として、対照食品群よりも被験食品群において、状態不安スコアがより顕著に減少した。

図1及び図2中、■（黒四角）は被験食品群、□（白四角）は対照食品群である。横軸の「Pre」は、事前検査時を、「4週目」は、4週目検査時を示す。

レーエルゴチオネインは状態不安スコアを改善することから、精神的ストレスに起因する一時的な不安症状を軽減する作用を有することが示された。上記の評価で、レーエルゴチオネイン摂取で改善が確認された不安症状として、緊張、恐怖、痛心、寂寥感、積極的思考力の低下、神経過敏、心労、精神的動揺等が挙げられる。

[0043] 図2は、事前検査時及び4週目検査時における血中メタボローム測定で同定されたグルタミン酸の実測値を示すグラフである。グルタミン酸は中枢神経系での興奮性神経伝達物質であり、心理ストレスで増加することが知られている。群間の有意差検定は、2標本t検定（*： $p < 0.05$ 、対 対照食品群）により行った。結果として、被験食品群において、血中グルタミン酸濃度が有意に減少した。よって、レーエルゴチオネインは、グルタミン酸濃度を下げることによってグルタミン酸受容体の活性化を抑制し、グルタミン酸シグナルを減弱することで抗不安効果を示すことが示唆された。

[0044] <実施例2>

（ニコチン性アセチルコリン受容体の基質結合阻害活性評価）

レーエルゴチオネインがグルタミン酸シグナルを抑制する分子ターゲットを評価するため、グルタミン酸シグナルと関連のあるニコチン性アセチルコリン受容体に対して *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。

[0045] ヒト $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 3 \beta 4$ 受容体）

チャイニーズハムスター卵巣由来のCHO-K1細胞で発現させたヒト組換

え $\alpha 3 / \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR ($\alpha 3 \beta 4$)) を使用した。nAChR ($\alpha 3 \beta 4$) を発現している上記細胞の細胞膜 $0.6 \mu\text{g}$ を、Tris-HCl バッファー (pH 7.4) 中で、 0.05 nM [125I] エピバチジン、レーエルゴチオネイン (レーエルゴチオネイン濃度: $30 \mu\text{M}$ 、 $100 \mu\text{M}$ 、 $300 \mu\text{M}$ 、 $1000 \mu\text{M}$ 又は $3000 \mu\text{M}$) と 25°C で 60 分間インキュベートした。非特異的結合は、 $10 \mu\text{M}$ エピバチジンの存在下で推定した。細胞膜をフィルターでろ過して洗浄し、[125I] エピバチジンの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。

[0046] ヒト $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 4 \beta 2$ 受容体)

ヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞で発現させたヒト組換え $\alpha 4 / \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR ($\alpha 4 \beta 2$)) を使用した。nAChR ($\alpha 4 \beta 2$) を発現している上記細胞の細胞膜 $30 \mu\text{g}$ を、Tris-HCl バッファー (pH 7.4) 中で、 0.6 nM [3H] cytisine、レーエルゴチオネイン (レーエルゴチオネイン濃度: $100 \mu\text{M}$ 又は $1000 \mu\text{M}$) と 4°C で 120 分間インキュベートした。非特異的結合は、 $10 \mu\text{M}$ Nicotine bitartrate の存在下で推定した。細胞膜をフィルターでろ過して洗浄し、[3H] cytisine の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。

[0047] ヒト $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ 受容体)

ヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞で発現させたヒト組換え $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR ($\alpha 7$)) を使用した。上記細胞の細胞膜 $20 \mu\text{g}$ を、リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中で、 0.4 nM [125I] α -Bungarotoxin、レーエルゴチオネイン (レーエルゴチオネイン濃度: $100 \mu\text{M}$ 又は $1000 \mu\text{M}$) とともに 37°C で 120 分間インキュベートした。非特異的結合は、 $1 \mu\text{M}$ の α -Bungarotoxin の存在下で推定した。細胞膜をフィルターでろ過して洗浄し、[125I] α -Bungarotoxin の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。

- [0048] 図3に、L-エルゴチオネインによるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の基質結合阻害活性を評価した結果を示す。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、ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 3 \beta 4$ 受容体、 $\alpha 4 \beta 2$ 受容体及び $\alpha 7$ 受容体に対して基質結合阻害活性を示した。また、L-エルゴチオネインはニコチン性アセチルコリン受容体の中でも特に $\alpha 3 \beta 4$ 型 (nAChR ($\alpha 3 \beta 4$)) に対して強い基質結合阻害活性を示すことを確認した。
- [0049] 図4に、L-エルゴチオネインによる $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体の基質結合阻害活性を5点の濃度にて評価した結果を示す。L-エルゴチオネインは濃度依存的に活性を示し、その50%阻害濃度は1.11 mMであった。 $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体は脳に発現しており、阻害することでグルタミン酸シグナルが抑制されると知られている。よって、L-エルゴチオネインは、 $\alpha 3 \beta 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体等のニコチン性アセチルコリン受容体を阻害することによってもグルタミン酸シグナルを減弱し、上記の抗不安効果を示したと推察された。

請求の範囲

- [請求項1] L-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、ヒトの抗不安用組成物。
- [請求項2] グルタミン酸受容体の活性化を抑制する、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1～3のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項5] L-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、L-エルゴチオネイン換算で2～50mgである請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項6] L-エルゴチオネイン又はその塩をヒトに投与する、不安症状の予防又は改善方法。
- [請求項7] ヒトの不安症状を予防又は改善するための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。