

明 細 書

発明の名称：脂肪分解促進用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、脂肪分解促進用組成物に関する。また、本発明は、脂肪分解促進方法等に関する。

背景技術

[0002] 高カロリーの食事、運動不足等の要因により、全身又は局所に過剰な脂肪が蓄積して肥満が生じる。肥満は、各種生活習慣病の原因となっており、社会的にも問題となっている。このため肥満の予防又は改善に有効であり、特定保健用食品、機能性食品、医薬品等への応用が可能な成分に関して研究が行われている。

[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、エルゴチオネインを経口投与したマウスにおいて、エルゴチオネインを経口投与しなかったマウスと比較して精巣周囲脂肪重量が低下したこと、血漿中のトリグリセライド（中性脂肪）量の低下が認められ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2011-102286号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 肥満の予防又は改善につながるアプローチとして、脂肪吸収を阻害する方法、脂肪分解を促進する方法、脂肪燃焼を促進する方法が挙げられる。例えば、脂肪分解とは、中性脂肪（トリグリセリド）をグリセロールと遊離脂肪酸に加水分解する反応過程を指し、脂肪組織内のリパーゼの働きによって反応が進む。脂肪燃焼とは、脂肪分解等により生成した脂肪酸をエネルギーに変換する過程を指す。従って、例えば蓄積した脂肪の分解を促進することと、

脂肪燃焼を促進することは、異なる作用機序である。特許文献1では、L-エルゴチオネインの脂肪分解促進作用について検討されていない。

[0006] 本発明は、脂肪分解促進用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、脂肪分解促進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-エルゴチオネインが脂肪分解促進作用を有することを見出した。

[0008] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下の脂肪分解促進用組成物、脂肪分解促進方法などに関する。

〔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、脂肪分解促進用組成物。

〔2〕 経口用組成物である上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕 飲食品である上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕 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〕～〔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を投与する、脂肪分解促進方法。

〔6〕 脂肪分解を促進するための、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、脂肪分解促進用組成物を提供することができる。また、本発明によれば、脂肪分解促進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、4週目検査時の被験食品群及び対照食品群の血中メタボローム測定の実測値を比（被験食品群／対照食品群）で示したグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の脂肪分解促進用組成物は、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。本発明の脂肪分解促進用組成物を、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*)、ボルチーニ (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-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。Ｌ－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Ｌ－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。Ｌ－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－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、Ｌ－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] 後記の実施例に示すように、Ｌ－エルゴチオネインを摂取すると、摂取しなかった場合と比較して、血中のグリセロール濃度が顕著に上昇した。また、Ｌ－エルゴチオネインを摂取すると、摂取しなかった場合と比較して、血中のパルミトレイン酸等の遊離脂肪酸の濃度も上昇した。

脂肪細胞中の中性脂肪（トリグリセリド）が加水分解されるとグリセロール及び遊離脂肪酸が生成し、これらは血中に放出される。例えば、血中のグリセロールは、脂肪分解を検出するためのマーカーとして使用されており、血中のグリセロール濃度が上昇したことは、脂肪の分解が促進されたことを示す。血中の遊離脂肪酸の濃度の上昇も、脂肪の分解が促進されたことを示す。従ってＬ－エルゴチオネイン又はその塩は、脂肪分解を促進する作用を有し、脂肪分解促進のための有効成分として使用することができる。

また、血中のグリセロール濃度の上昇は、脂肪組織等の組織において中性脂肪の分解で生じたグリセロールの、細胞外への放出が促進されたと捉えることができる。従ってＬ－エルゴチオネイン又はその塩は、細胞外へのグリセロール放出を促進する作用を有する。

[0016] Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、血中グリセロール濃度を上昇させる作用を有する。中性脂肪の分解で生じたグリセロールは、血液中に放出されて体内を循環する。グリセロールは、哺乳類等の生物において、細胞内浸透圧調節のための浸透圧有効物質（オスモライト）として働く物質である。グリ

セロールの摂取で体内の水分量が増加することが報告されている（Goulet et al., Journal of Sports Science and Medicine (2020) 1, 96-102）。このため血中グリセロール濃度の上昇によって、体内の水分量を維持又は増加させる効果が得られることが期待できる。

[0017] 一態様において、本発明の脂肪分解促進用組成物は、ヒトの脂肪分解促進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、脂肪分解の促進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有用である。一態様において、本発明の組成物は、脂肪分解を促進することによって、肥満を予防又は改善するため等に使用することができる。

状態又は疾患の予防は、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。状態又は疾患の改善は、対象を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。

[0018] 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。

本発明の脂肪分解促進用組成物は、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、本発明の脂肪分解促進用組成物は、脂肪分解促進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、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。

[0019] 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、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、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。

[0020] 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。

[0021] 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。医薬品及び医薬部外品は、非ヒト動物用であってもよい。

[0022] 本発明の組成物を飼料とする場合には、Ｌ－エルゴチオネイン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

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。

[0023] 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、飼料等とする場合、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。

[0024] 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、脂肪分解促進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。

[0025] 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ことが好ましい。

[0026] 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。

[0027] 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、より優れた脂肪分解促進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。

[0028] 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。対象は、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。

本発明の組成物を摂取させる又は投与する対象として、脂肪分解促進を必要とする又は希望する対象が挙げられる。投与対象として、例えば、肥満の予防又は改善を必要とする又は希望するヒト等が挙げられる。一態様において、投与対象として、肥満の対象が挙げられる。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、脂肪分解促進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。

[0029] 本発明の脂肪分解促進用組成物には、脂肪分解促進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、「脂肪の分解を促進」等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。

[0030] 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摂取させる又は投与する、脂肪分解促進方法。

脂肪分解を促進するための、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、脂肪分解を促進することができる。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。

[0031] 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、上述した本発明の脂肪分解促進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。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。一態様において、L-エルゴチオネイン又はその塩は、脂肪分解促進によって、肥満を予防又は改善するために使用することができる。

[0032] 上記方法及び使用においては、脂肪分解促進効果が得られる量（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脂肪分解促進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。

[0033] L-エルゴチオネイン又はその塩は、脂肪分解促進のために使用される食品、医薬品、医薬部外品、飼料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、脂肪分解促進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、脂肪分解促進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。

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

[0034] 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。

[0035] <実施例1>

（ヒトを対象にした血中メタボローム評価試験）

エルゴチオネイン配合サプリメントがヒトの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、成人男女（被験食品群46名、対照食品群4

6名、合計92名)を対象に、エルゴチオネイン20mg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。試験開始前(被験食品又は対照食品摂取開始前)に、事前検査として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、再度被験者の血中メタボロームを測定した(4週目検査)。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電気泳動・飛行時間型質量分析計(CE-TOF-MS)で測定した。

[0036] (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。

[0037] 血中メタボローム測定により有意な変化が確認された脂質代謝に関する代謝物及び各種脂質について、4週目検査時の被験食品群及び対照食品群の実測値(血中濃度)の平均から比(被験食品群/対照食品群)を求めた。図1は、4週目検査時の被験食品群及び対照食品群の血中メタボロームの実測値を比(被験食品群/対照食品群)で示したグラフである。図1に示すメタボロームを以下に記載する。これらは、脂肪分解によって生じる物質である。

グリセロール(Glycerol)、2-アラキドノイルグリセロール(2-Arachidonoylglycerol)、パルミトレイン酸(Palmitoleic acid)、cis-11-エイコセン酸(cis-

11-Eicosenoic acid)、ヘプタデカン酸 (Heptadecanoic acid; FA (17:0))、エルカ酸 (Erucic acid)、オレイン酸 (Oleic acid)、脂肪酸 (17:1) (FA (17:1))、ネルボン酸 (Nervonic acid)、ペンタデカン酸 (Pentadecanoic acid)、パルミチン酸 (Palmitic acid)、脂肪酸 (24:4) (FA (24:4))、ステアリン酸 (Stearic acid)、ベヘン酸 (Behenic acid)、ヘキサン酸 (Hexanoic acid)

[0038] 図1に示される比(被験食品群/対照食品群)の数値が1.0より大きければ、対照食品群と比較して被験食品群で血中濃度が有意に増加したことを表す。群間の有意差検定は、2標本t検定(***: $p < 0.001$ 、**: $p < 0.01$ 、*: $p < 0.05$ 、対 対照食品群)により行った。なお、事前検査時の被験食品群と対照食品群の間で、既に有意差を確認したメタボロームは除いた。結果として、被験食品群において、脂肪分解を検出するためのマーカーとして使用されているグリセロール濃度が、対照食品群の2.7倍に上昇した。これは、被験食品の摂取によって脂肪の分解が促進されたことを示す。実際に被験食品群では、その他脂質代謝に関する代謝物及び各種脂質の殆どにおいて血中濃度が上昇した。総じて、被験食品の摂取によって脂肪の分解が顕著に促進された。

　　L-エルゴチオネインは、脂肪分解を促進する作用を有することが示された。

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、脂肪分解促進用組成物。
- [請求項2] 経口用組成物である請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 飲食品である請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 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1～3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を投与する、脂肪分解促進方法。
- [請求項6] 脂肪分解を促進するための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。