

明 細 書

発明の名称：白血球及び／又は好塩基球増加用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、白血球及び／又は好塩基球増加用組成物に関する。また、本発明は、上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害用組成物、自然免疫活性化用組成物に関する。本発明は更に、白血球及び／又は好塩基球増加方法、上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害方法並びに自然免疫活性化方法等に関する。

背景技術

[0002] 白血球は通常、生体防御に関わる免疫担当細胞である単球（マクロファージ）、リンパ球、好中球、好塩基球、好酸球の5種類とされている。これらの細胞は外部から体内に侵入した細菌・ウイルスなど異物の排除と、腫瘍細胞・役目を終えた細胞の排除などを役割とする造血幹細胞由来の細胞である。加齢に伴ってこれらの免疫担当細胞による免疫機能が低下することが知られており、主な原因として、T細胞の生産を担当する胸腺と、リンパ球を多く含んだ脾臓の萎縮が加齢とともに他の臓器に比べて、速くなることが考えられている。

[0003] 上皮成長因子受容体（以下、「E G F R」ともいう。）は、上皮成長因子（以下、「E G F」ともいう。）などのリガンドが結合することにより、細胞膜内のキナーゼが活性化し、シグナル伝達を行う、チロシンキナーゼ型受容体である。E G F Rは、ガン組織においては、変異又は増幅が見られ、細胞のガン化や、ガンの増殖、浸潤、転移などに寄与することが知られているが、正常組織にも発現しており、既存のE G F Rの機能を阻害することによりウイルスの細胞内侵入を防ぐことが知られている。

[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。

[0005] また、特許文献2には、エルゴチオネインと、リポ多糖（LPS）、Pam2CSK4、合成トリアシル化リポタンパク質およびイミダノキノリン化合物から選択されるいずれかのToll様受容体リガンドとを有効成分とする、免疫応答活性化サイトカイン産生促進剤が開示されているが、TLRリガンド無しの場合は、エルゴチオネインの濃度が0および10mMのいずれの試料でも、IL-6、IL-12p40、IL-1 β およびIL-10が検出されなかった。すなわち、TLRを刺激しなかった場合は、エルゴチオネインの有無に関わらず、IL-6、IL-12p40、IL-1 β およびIL-10が検出されなかったことが開示されている（請求項1等、及び[0068]段落）。よって、エルゴチオネインと特定のToll様受容体リガンドとを有効成分とする免疫応答活性化サイトカイン産生促進剤は知られている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2011-102286号公報

特許文献2：特許第6121597号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、L-エルゴチオネイン又はその塩が白血球及び／又は好塩基球増加作用、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害作用を有することは、これまでに知られていない。

[0008] 本発明は、白血球及び／又は好塩基球増加用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、自然免疫活性化用組成物を提供することを目的とする。本発明はまた、白血球及び／又は

好塩基球増加方法、上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害方法並びに自然免疫活性化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

[0009] 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ーエルゴチオネインが白血球及び／又は好塩基球増加作用、並びに、上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害作用を有することを見出した。

[0010] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下の白血球及び／又は好塩基球増加用組成物などに関する。

〔１〕 Ｌー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白血球及び／又は好塩基球増加用組成物。

〔２〕 Ｌー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上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害用組成物。

〔３〕 上記〔１〕又は〔２〕に記載の組成物を含む自然免疫活性化用組成物。

〔４〕 経口用組成物である上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の組成物。

〔５〕 飲食品である上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の組成物。

〔６〕 Ｌー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ーエルゴチオネイン換算で２～５０ｍｇである上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の組成物。

〔７〕 Ｌーエルゴチオネイン又はその塩を投与する、白血球及び／又は好塩基球増加方法。

〔８〕 Ｌーエルゴチオネイン又はその塩を投与する、上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害方法。

〔９〕 Ｌーエルゴチオネイン又はその塩を投与する、自然免疫活性化方法。

〔１０〕 白血球及び／又は好塩基球を増加させるための、Ｌーエルゴチオネイン又はその塩の使用。

〔１１〕 上皮成長因子受容体（E G F R）チロシンキナーゼ阻害のための、Ｌーエルゴチオネイン又はその塩の使用。

〔12〕自然免疫活性化のための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、白血球及び／又は好塩基球増加用組成物を提供することができる。また、本発明によれば、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物を提供することができる。本発明によれば、自然免疫活性化用組成物、白血球及び／又は好塩基球増加方法、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害方法並びに自然免疫活性化方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、事前検査時及び4週目検査時の被験食品群及び対照食品群の血中白血球数の変化量を示したグラフである。

[図2]図2は、事前検査時及び4週目検査時の被験食品群及び対照食品群の血中好塩基球数の変化量を示したグラフである。

[図3]図3は、Ｌ－エルゴチオネインによる上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼの基質結合阻害活性を示したグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の白血球及び／又は好塩基球増加用組成物は、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。本発明の白血球及び／又は好塩基球増加用組成物を、以下では本発明の第一の態様の組成物ということもある。

[0014] 本発明の上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物は、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。本発明の上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物を、以下では本発明の第二の態様の組成物ということもある。

[0015] 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。

[0016] レー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。レ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。レ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 (*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。

[0017] 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。

[0018] 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、血中の白血球数、及び、好塩基球数が顕著に増加した。

よって、L-エルゴチオネインは、血中の白血球及び／又は好塩基球の増加促進のための有効成分として使用することができる。なお、血中の白血球数及び好塩基球数は、公知の方法にて測定することができる。本明細書において、血中の白血球は、単球（マクロファージ）、リンパ球、好中球、好塩基球、好酸球の5種類であり、血中の白血球数は、これらの総数である。

[0019] L-エルゴチオネイン又はその塩は、血中の白血球及び好塩基球を増加させる作用を有するため、自然免疫活性化作用を有する。

なお、血中の白血球を増加させる作用は、白血球数の減少の軽減又は抑制、白血球数の回復の促進など、いずれによるものであってもよく、L-エルゴチオネイン又はその塩の摂取により、血中の白血球の増加効果が得られることをいう。

また、血中の好塩基球を増加させる作用は、好塩基球数の減少の軽減又は抑制、好塩基球数の回復の促進など、いずれによるものであってもよく、L-エルゴチオネイン又はその塩の摂取により、血中の好塩基球の増加効果が得られることをいう。

[0020] また、後記の実施例に示すように、L-エルゴチオネインは、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害活性を有する。

よって、L-エルゴチオネインは、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害のための有効成分として使用することができる。なお、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害活性は、公知の方法にて測定することができ、例えば、後記の実施例に示すように、昆虫細胞を使用したアッセイ系を用いて測定することができる。

[0021] L-エルゴチオネイン又はその塩は、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害作用を有するため、自然免疫活性化作用を有する。L-エルゴチオネイン又はその塩は、自然免疫活性化のための有効成分として使用することができる。

なお、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害活性には、EGFRに選択的に結合し、EGFRと結合しても作用を現さない（活性化しない）ことが含まれる。

[0022] 本発明の第一の態様の組成物、及び／又は、第二の態様の組成物は、自然免疫活性化用組成物に使用することができる。よって、本発明の第一の態様の組成物及び／又は第二の態様の組成物を含む自然免疫活性化用組成物も、本発明の一つである。一態様において、本発明の第一の態様の組成物は、自然免疫活性化のために使用され得る。本発明の第二の態様の組成物は、自然免疫活性化のために使用され得る。

本発明の第一の態様の組成物、第二の態様の組成物及び自然免疫活性化用組成物（本発明の第三の態様の組成物ともいう）は、自然免疫活性化作用を有し、自然免疫の低下によって引き起こされ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。

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。

[0023] 自然免疫の低下によって引き起こされる状態又は疾患としては、ウイルス、バクテリア等の微生物による感染症、例えば、経口感染によるコレラ菌、毒素原性大腸菌、赤痢菌、サルモネラ、ウイルス等の感染性腸炎や、気道感染によるインフルエンザ、かぜ症候群や、口腔内感染による口内炎、歯周疾患等、また、各種悪性腫瘍、例えば、消化管や呼吸器粘膜、肝・腎等の実質臓器に発生する上皮性悪性腫瘍や、運動器や軟部組織などに発生する非上皮性

悪性腫瘍等が挙げられる。また、感染症に関して、例えば、ヘルペスウイルスのように過去に感染し対象内部に潜伏しているウイルス等に由来する症状も含む。

[0024] 以下、本明細書において、本発明の白血球及び／又は好塩基球増加用組成物、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物及び自然免疫活性化用組成物を総称して、単に本発明の組成物と記載する場合がある。なお、本発明の組成物は、Toll様受容体リガンドを含まないことが好ましい。

[0025] 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、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、本発明の白血球及び／又は好塩基球増加用組成物は、白血球及び／又は好塩基球増加剤ということもできる。また、一態様において、本発明の上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物は、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用剤ということもできる。また、一態様において本発明の自然免疫活性化用組成物は、自然免疫活性化用剤ということもできる。

本発明の効果を充分に得る観点から、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。

[0026] 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。ただし、本発明の組成物は、T o l l 様受容体リガンドを含まないことが好ましい。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。

[0027] 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。

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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、白血球及び／又は好塩基球増加効果が得られるような量であればよく、また、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害効果が得られるような量であればよく、また、自然免疫活性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、対象の体重などに応じて適宜設定すればよい。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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、より優れた白血球及び／又は好塩基球増加効果が発揮されることが期待される。また、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、より優れた上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害効果が発揮されることが期待される。また、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、より優れた自然免疫活性化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。

[0035] 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、白血球及び／又は好塩基球増加を必要とする又は希望する対象、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害を必要とする又は希望する対象、自然免疫活性化を必要とする又は希望する対象が挙げられる。一態様において、本発明の投与対象として、自然免疫が低下している対象、上記の自然免疫の低下によって引き起こされる状態又は疾患の患者が挙げられる。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。また、本発明の組成物の投与対象は、加齢に伴って免疫担当細胞による免疫機能が低下している健常者であってもよい。

[0036] 本発明の組成物には、白血球及び／又は好塩基球増加により発揮される機能、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害により発揮される機能、自然免疫の活性化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、「白血球増加」、「好塩基球増加」、「上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害」、「自然免疫活性化」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。

[0037] 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、白血球及び／又は好塩基球増加方法。

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、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害方法。

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、自然免疫活性化方法。

白血球及び／又は好塩基球を増加させるための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害のための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

自然免疫活性化のための、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、白血球数及び／又は好塩基球数を増加することができ、また、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼを阻害できるため、自然免疫活性化効果等を得ることができる。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。

[0038] 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、白血球及び／又は好塩基球増加によって、また、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害によって、自然免疫活性化効果を得る

ために使用することができる。一態様において、白血球及び／又は好塩基球増加方法は、自然免疫活性化のために使用され得る。一態様において、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害方法は、自然免疫活性化のために使用され得る。

[0039] 上記方法及び使用においては、白血球及び／又は好塩基球増加効果が得られる量（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。

また、上記方法及び使用においては、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害効果が得られる量（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。

また、上記方法及び使用においては、自然免疫活性化効果が得られる量（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。

[0040] Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、白血球及び／又は好塩基球増加のために使用される飲食品、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、白血球及び／又は好塩基球増加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、白血球及び／又は好塩基球増加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。

また、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害のために使用される飲食品、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、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害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、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害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。

また、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、自然免疫活性化のために使用される飲食品、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、自然免疫活性化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、自然免疫活性化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。

実施例

[0041] 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。

[0042] <実施例１>

（ヒトを対象にした血中白血球数、好塩基球数の評価試験）

エルゴチオネイン配合サプリメントがヒトの血中白血球数、好塩基球数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４６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白血球数、好塩基球数を測定した。被験食品又は対照食品を４週間摂取後に、再度被験者の血中白血球数、好塩基球数を測定した（４週目検査）。

[0043] （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（レーエルゴチオネイン）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。

[0044] 図1及び図2に、被験食品群及び対照食品群における、血中白血球数及び好塩基球数の変化量を示した。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。

[0045] 図1に、被験食品群及び対照食品群における、事前検査時及び4週目検査時における血中白血球数の変化量（ Δ 白血球（個/ μ L））を示す。図1に示す血中白血球数の変化量（個/ μ L）は、事前検査時の測定値に対する変化量である。具体的には、被験食品群の4週目検査時における変化量は、被験食品群について、4週目検査時の血中白血球数（平均値）から、事前検査時の血中白血球数（平均値）を引いて求めた。対照食品群についても同様に、4週目検査時の血中白血球数（平均値）から、事前検査時の血中白血球数（平均値）を引いて、4週目検査時における変化量を求めた。事前検査時における変化量は0とした。

結果として、対照食品群よりも被験食品群において、血中白血球が増加した。

[0046] 図2に、被験食品群及び対照食品群における、事前検査時及び4週目検査時における血中好塩基球数の変化量（ Δ 好塩基球（%））を示す。 Δ 好塩基球（%）は、各群について、血中好塩基球数（平均値）から、下記式を用いて求めた。

$$\Delta \text{好塩基球} (\%) = 100 \times (\text{4週目検査時の血中好塩基球数} - \text{事前検査時の血中好塩基球数}) / \text{事前検査時の血中好塩基球数}$$

結果として、対照食品群よりも被験食品群において、血中好塩基球が増加した。

[0047] <実施例2>

(上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼの基質結合阻害活性評価)

Eurofins Panlabs への委託試験で実施した。試験には、昆虫細胞で発現させたヒト組換え上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼを使用した。まず、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ ($0.134 \mu\text{g/mL}$) を、HEPES バッファー ($\text{pH } 7.4$) 中で、 100 もしくは $1000 \mu\text{M}$ の L-エルゴチオネインと 37°C で 15 分間インキュベートした。次に、 0.2 mg/mL の Poly (Glu: Tyr)、 $10 \mu\text{M}$ の ATP、 $0.25 \mu\text{Ci}$ [$\gamma^{32}\text{P}$] ATP を添加して、酵素反応を開始させた。 37°C で 30 分間インキュベートした後、 $3\% \text{H}_3\text{PO}_4$ を加えて反応を停止した。最後に、反応で形成された [^{32}P] Poly (Glu: Tyr) 量を指標に、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上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ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濃度依存的に活性を示し、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼに対して基質結合阻害活性を示した。L-エルゴチオネインは、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害活性を有することが分かった。

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白血球及び／又は好塩基球増加用組成物。
- [請求項2] 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上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害用組成物。
- [請求項3] 請求項1又は2に記載の組成物を含む自然免疫活性化用組成物。
- [請求項4] 経口用組成物である請求項1～3のいずれかに記載の組成物。
- [請求項5] 飲食品である請求項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1～5のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項7] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、白血球及び／又は好塩基球増加方法。
- [請求項8] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害方法。
- [請求項9] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、自然免疫活性化方法。
- [請求項10] 白血球及び／又は好塩基球を増加させるための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。
- [請求項11] 上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害のための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。
- [請求項12] 自然免疫活性化のための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。