

明 細 書

発明の名称：エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物に関する。また、本発明は、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持方法等に関する。

背景技術

[0002] エネルギー産生とは、ヒトやヒト以外の動物が活動を維持するために必要なエネルギーを産生することをいう。

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、アミノ酸等が、解糖系、ペントースリン酸経路、クエン酸回路で代謝され、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。

ATP産生量が低下すると、例えばヒトでは、代謝能低下による肥満、糖尿病発症リスク増加、筋力の低下、疲労増加、無気力・集中力の低下、うつ病等さまざまな問題が引き起こされることが知られている。

[0003] ATP産生量を維持することは、疲労軽減、集中力維持、筋肉を用いた運動、心身の活力維持に重要である。

[0004] これまでに、ATP産生に必要な基質である糖質やアミノ酸、脂質を含む様々なエネルギー産生増加剤が知られている（特許文献1）。

[0005] 上述したように、ATP産生に必要な基質は、ミトコンドリアの電子伝達系を介して、ATPへと変換されるが、基質が増加してもミトコンドリアの機能が低下していれば、ATPを産生することはできない。

ミトコンドリアの機能低下は、加齢や酸化ストレスにより引き起こされ、ATP産生量が低下することが知られている（非特許文献1及び2）。

[0006] ところで、エネルギー産生の低下やミトコンドリアの機能低下を抑制する成

分をサプリメントとして摂取する場合、消費者が継続して摂取しやすい形状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、例えば錠剤やカプセル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、錠剤やカプセル剤の体積を抑えるため、少量でも効果の高い成分、またはこのような成分の組合せを用いることが望ましい。

[0007] セサミンは、ゴマに含まれるリグナン化合物であり抗酸化作用を有することが報告されている。セサミンは、糖尿病モデルマウスにおいて、抗酸化作用によるミトコンドリア機能低下抑制作用を有することが報告されている（非特許文献3）。また、セサミンは、その抗酸化作用により、ミトコンドリアの活性酸素産生抑制やミトコンドリアの膜電位低下抑制作用を発揮することが知られている（非特許文献4）。また、セサミンは、ミトコンドリアの合成に関与するPGC1 α を活性化することが報告されている（特許文献2）。

[0008] また、アスタキサンチンはカロテノイドの一種であり、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

[0009] 特許文献1：特開2009-215170号公報

特許文献2：国際公開第2018/079719号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Conley, Kevin E., et al. "Oxidative capacity and ageing in human muscle." The Journal of physiology 526.1 (2000): 203-210.

非特許文献2：Kudryavtseva, Anna V., et al. "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer."

r.” *Oncotarget* 7. 29 (2016) : 44879.
非特許文献3: Takada, Shingo, et al. “Sesamin prevents decline in exercise capacity and impairment of skeletal muscle mitochondrial function in mice with high-fat diet-induced diabetes.” *Experimental physiology* 100. 11 (2015) : 1319-1330.

非特許文献4: Maharjan, Sunita, et al. “Mitochondrial impairment triggers cytosolic oxidative stress and cell death following proteasome inhibition.” *Scientific reports* 4 (2014) : 5896.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] ヒト等においてエネルギーは活動を維持するために常に必要とされるため、副作用の心配がなく継続摂取可能な成分を用いた、安全性の高いエネルギー産生の促進方法が望まれている。従来、エネルギー産生の基質を摂取することでエネルギー産生量を増加させる方法が提案されているが、ミトコンドリア機能が低下している状態ではその効果を十分に享受できない。また、エネルギー産生向上作用をもつ食品成分は知られているが、継続摂取する場合の摂取のしやすさや安全性の観点から、少量でも効果を発揮する成分又は成分の組合せであることが望ましい。

[0012] 本発明は、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持に有効であり、安全性が高く、継続摂取可能な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

[0013] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討し、エネルギー産生を向上、そ

の低下を抑制又はエネルギー産生を維持するために使用できる成分について検討した。そして、セサミン類化合物と、アスタキサンチン類化合物とを所定の重量比で組み合わせることにより、セサミン類化合物単独、又は、アスタキサンチン類化合物を単独で使用するよりも効果的に（相乗的に）、エネルギー産生を向上し、その低下を抑制し又はエネルギー産生を維持できることを見出した。

[0014] 本発明は、以下のエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物等に関する。

〔1〕下記の成分（A）及び（B）：

（A）セサミン類化合物、及び、

（B）アスタキサンチン類化合物、を有効成分として含有し、成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する成分（A）（セサミン換算）の重量比（ $(A)/(B)$ ）が0.05～1.5である、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物。

〔2〕加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善のために使用される、上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持が、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持を介したものである、上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕セサミン類化合物が、セサミン、エピセサミン及びこれらの代謝物からなる群より選択される少なくとも1種の化合物である、上記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の組成物。

〔5〕アスタキサンチン類化合物が、アスタキサンチン及びその誘導体からなる群より選択される少なくとも1種の化合物である、上記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物。

〔6〕アスタキサンチン類化合物が、ヘマトコッカス藻抽出物由来である、上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の組成物。

〔7〕経口用組成物である、上記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の組成物

。

〔８〕飲食品である、上記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の組成物。

〔９〕日常における疲労感を強く感じているヒトに用いられる、上記〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の組成物。

〔１０〕運動と組み合わせて用いられる、上記〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の組成物。

〔１１〕「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」、「加齢に伴う疲労の軽減」、「加齢に伴う疲労感の軽減」、「加齢に伴い疲れを感じやすくなっている方に」、「年齢とともに感じやすくなった疲労の軽減」、「日常生活で感じる疲労の軽減」、「日常生活での疲労感の軽減」、「全身倦怠感の軽減」、「だるさの軽減」、「脱力感の軽減」、「不快感の軽減」、「活動意欲の低下抑制」及び「筋機能低下予防」からなる群から選択される１以上の表示を付した、上記〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の組成物。

〔１２〕下記成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）セサミン類化合物、及び、（Ｂ）アスタキサンチン類化合物、を含有し、成分（Ｂ）（アスタキサンチン換算）に対する成分（Ａ）（セサミン換算）の重量比（（Ａ）／（Ｂ））が０．０５～１５である組成物を投与する、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持方法。

〔１３〕下記成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）セサミン類化合物、及び、（Ｂ）アスタキサンチン類化合物、を含有し、成分（Ｂ）（アスタキサンチン換算）に対する成分（Ａ）（セサミン換算）の重量比（（Ａ）／（Ｂ））が０．０５～１５である組成物の、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための使用。

発明の効果

[0015] 本発明によると、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持に有効であり、安全性が高く、継続摂取可能な組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明のエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物は、成分（A）としてセサミン類化合物、及び、成分（B）としてアスタキサンチン類化合物を含有する。本発明のエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物は、セサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物を有効成分として含有するものである。

エネルギー産生とは、ヒト又はヒト以外の動物が活動を維持するために必要なエネルギーを産生することをいう。

[0017] （成分（A）：セサミン類化合物）

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種の化合物を使用してもよく、2種以上の化合物を使用してもよい。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。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。また、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、本発明の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。本発明においては、セサミン類化合物として、セサミン、エピセサミン、又はこれらの代謝物を好適に用いることができる。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がさらに好ましい。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。

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。セサミンの代謝物として、SC1((7 α , 7' α , 8 α , 8' α) - 3', 4' - methylene dioxy - 7, 9' : 7', 9 - diepoxy lignane - 3, 4 - diol)、SC2((7 α , 7' α , 8 α , 8' α) - 7, 9' : 7', 9 - diepoxy lignane - 3, 3', 4, 4' - tetraol)が好ましい。セサミンの代謝物としてより好ましくはSC1である。

[0018] 本発明で使用す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（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。また、市販のゴマ油（液状）をそのまま用いることもできる。しかしながら、ゴマ油を用いた場合には、ゴマ油特有の風味が官能的に好ましくないと評価されることもあることから、ゴマ油から抽出された無味無臭であるセサミン抽出物（又はセサミン精製物）を用いることが好ましい。また、ゴマ油を用いた場合、セサミン含有量が低いため、好ましい量のセサミンを配合しようとすると、処方される組成物の単位投与当りの体積が大きくなり過ぎるため、摂取に不都合を生じることがある。特に、経口摂取用に製剤化した場合は、製剤（錠剤、カプセル等）が大きくなり過ぎて摂取に支障が生じる。したがって、摂取量が少なくてよいという観点からもゴマ油からのセサミン抽出物（又はセサミン精製物）を用いることが好ましい。合成によりセサミン類化合物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、Berrozaらの方法（J. Am. Chem. Soc., 78, 1242 (1956)）で合成することができる。セサミン類化合物は、例えば、特開2009-143884号公報に記載の方法で製造することもできる。

[0019] （成分（B）：アスタキサンチン類化合物）

本発明において、アスタキサンチン類化合物とは、アスタキサンチン及びその誘導体を含む化合物の総称である。アスタキサンチン類化合物には、1種

の化合物を使用してもよく、2種以上の化合物を使用してもよい。

アスタキサンチン（3，3′-ジヒドロキシ- β ， β -カロテン-4，4′-ジオン）は、カロテノイドの一種であり、エビ、カニ等の甲殻類、サケ、タイ等の魚類、緑藻ヘマトコッカス等の藻類、赤色酵母ファフィア等の酵母類等に含まれる赤色の色素である。

アスタキサンチンには、分子の両端に存在する環構造の3（3′）位の水酸基の立体配置により、3S，3′S体、3S，3′R体（メソ体）、3R，3′R体の三種の異性体が存在する。また、さらに分子中央の共役二重結合のシス、トランスの幾何異性体も存在する。幾何異性体として具体的には例えば全トランス体、9-シス体と13-シス体等がある。アスタキサンチンは、これらのいずれか1種の化合物であってもよく、2種以上の化合物であってもよい。

[0020] アスタキサンチンの誘導体としては特に制限されず、アスタキサンチンが有する官能基に置換基等が結合した化合物であればよく、例えば、エステル体等が挙げられる。

アスタキサンチンの3（3′）位の水酸基は脂肪酸とエステル体を形成することができ、アスタキサンチンのエステル体には、モノエステル体とジエステル体が含まれる。

アスタキサンチンのエステル体を加水分解すると、アスタキサンチンが生成する。

上記エステル体を形成する脂肪酸としては特に制限されないが、脂肪酸の炭素数としては1～30であることが好ましい。

本発明において、アスタキサンチン類化合物として、アスタキサンチン、アスタキサンチンのエステル体が好ましい。

[0021] 本発明で使用されるアスタキサンチン類化合物は、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。天然のアスタキサンチン類化合物や、合成アスタキサンチン類化合物を用いることができる。

天然のアスタキサンチン類化合物としては、例えば、ヘマトコッカス等の藻

類；ファフィア等の酵母類；エビ、オキアミ、カニ等の甲殻類；イカ、タコ等の頭足類；種々の魚介類；アドニス等の植物類；*Paracoccus* sp. N81106、*Brevundimonas* sp. SD212、*Erythrobacter* sp. PC6等のバクテリア類；*Gordonia* sp. KANMONKAZ-1129等の放線菌；*Schizochytrium* sp. KH105等のラビリンチュラ類；*Blakeslea trispora*等の真菌類；アスタキサンチン産生遺伝子組み換え生物体；等から得られるアスタキサンチン類化合物含有抽出物そのもの、及びそのアスタキサンチン類化合物含有抽出物から適宜精製されたアスタキサンチン類化合物が挙げられる。好ましくはヘマトコッカス等の微細藻類から抽出される微細藻類抽出物由来のアスタキサンチン類化合物、*Blakeslea trispora*等の真菌類から抽出される真菌類抽出物由来のアスタキサンチン類化合物であり、より好ましくはヘマトコッカス藻から抽出されるヘマトコッカス藻抽出物由来のアスタキサンチン類化合物である。

また、合成アスタキサンチン類化合物としては、例えば、*AstaSana*（DSM社）、*Lucantin Pink*（登録商標）（BASF社）等が挙げられる。

また、天然由来の他のカロテノイドを化学的に変換して得た合成アスタキサンチン類化合物としては、例えば、*AstaMarine*（PLIVEG社）等が挙げられる。

[0022] 天然のアスタキサンチン類化合物が得られるヘマトコッカス藻としては、例えば、ヘマトコッカス・プルビ阿里ス（*Haematococcus pluvialis*）、ヘマトコッカス・ラキュストリス（*Haematococcus lacustris*）、ヘマトコッカス・カペンシス（*Haematococcus capensis*）、ヘマトコッカス・ドロエバゲンシス（*Haematococcus deroebakensis*）、ヘマトコッカス・ジンバビエンシス（*Haematococcus zimbabweensis*）等が挙げられる。

- [0023] 上記ヘマトコッカス藻類を培養する方法としては、特に制限されないが、異種微生物の混入及び繁殖がなく、その他の夾雑物の混入が少ない密閉型の培養方法が好ましく、そのような培養方法としては、例えば、一部解放型のドーム形状、円錐形状又は円筒形状の培養装置と装置内で移動自在のガス吐出装置を有する培養基（国際公開第1999/050384号）を用いて培養する方法の他、ヘマトコッカス藻類に乾燥ストレスを加えて藻類のシスト化を誘発し、そのシスト化した藻類の培養物からアスタキサンチンを採取する方法（特開平8-103288号公報）、密閉型の培養装置に光源を入れ内部から光を照射して培養する方法、平板状の培養槽やチューブ型の培養層を用いる方法等が挙げられる。
- [0024] また、本発明において使用できるアスタキサンチン類化合物は、例えば、上述したヘマトコッカス藻を、必要に応じて、特開平5-068585号公報等に記載された方法に従い細胞壁を破碎して、アセトン、エーテル、クロロホルム及びアルコール（エタノール、メタノール等）等の有機溶剤や、超臨界状態の二酸化炭素等の抽出溶媒又は溶剤を加えて抽出したアスタキサンチン類化合物含有抽出物、又はこのアスタキサンチン類化合物含有抽出物を必要に応じて適宜精製したものを使用して組成物に含有させてもよい。アスタキサンチン類化合物含有抽出物のアスタキサンチン類化合物含有量は、好ましくは3～40重量%、より好ましくは3～12重量%、さらに好ましくは5～10重量%である。
- [0025] 本発明において、アスタキサンチン類化合物として、市販品を挙げることができる。市販品としては、例えば、アスタリールオイル200SS（ヘマトコッカス藻からの脂溶性抽出物であり、アスタキサンチン類化合物をフリー体換算で約20%含有する）、A s t a R e a l L 1 0、A s t a R e a l O i l 5 0 F、A s t a R e a l O i l 5 0 F C、A s t a R e a l O i l 5 F、A s t a R e a l P 2 A F、A s t a T R O L - X、アスタリールオイル50FC、アスタリールパウダー20F、水溶性アスタリール液、アスタリールWS液、アスタリール10WS液、アスタリール

ACT、アスタビーター、アスタビータスポーツ、アスタメイト等のアスタリール、アスタビーターおよびアスタメイトシリーズ（すべて登録商標；アスタリール社製、富士化学工業社製）；ASTOTS-S、ASTOTS-100、ASTOTS-ECS、ASTPTS-2.0PW、ASTOTS-3.0MB等のASTOTSシリーズ（ASTOTSはすべて登録商標；富士フィルム和光純薬社製）；BioAstine（登録商標；サイアノテックコーポレーション社）；AstazineTM（BGG Japan社製）；アスタキサンチンパウダー1.5%、アスタキサンチンパウダー2.5%、アスタキサンチンオイル5%、アスタキサンチンオイル10%（バイオアクティブズジャパン社製）；アスタキサンチン（オリザ油化社）；サンアクティブAX（登録商標；太陽化学社製）；ヘマトコッカスWS30（ヤエガキ発酵技研社製）；AstaMarine（PLIVEG社製）等を挙げることができる。

[0026] セサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物は、天然物や飲食品に含まれ、食経験が豊富であり、その安全性の高さが認められている化合物である。従ってセサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物は、継続摂取及び長期的摂取に適している。

[0027] 本発明の組成物は、セサミン類化合物（成分（A））、及び、アスタキサンチン類化合物（成分（B））を有効成分として含有し、成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する、成分（A）（セサミン換算）の重量比（（A）／（B））は、0.05～1.5である。

セサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物とを上記重量比で組み合わせることにより、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持において顕著に優れた効果が得られる。

成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する、成分（A）（セサミン換算）の重量比として好ましくは0.08～1.2であり、より好ましくは0.1～1.2であり、更に好ましくは0.12～1.0であり、特に好ましくは0.15～0.9である。

セサミン換算とは、セサミン類化合物がセサミン以外の化合物である場合、セサミンに換算した値である。より詳細には、本明細書において、セサミン換算の量、又はこれに類する表現は、セサミン類化合物がセサミンである場合にはその量を、セサミン類化合物が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。

また、アスタキサンチン換算とは、アスタキサンチン類化合物がアスタキサンチン以外の化合物である場合、アスタキサンチンに換算した値である。より詳細には、本明細書において、アスタキサンチン換算の量、又はこれに類する表現は、アスタキサンチン類化合物がアスタキサンチンである場合にはその量を、アスタキサンチン類化合物がアスタキサンチン以外の化合物である場合には、当該化合物のモル数に、アスタキサンチンの分子量を乗じて得られる値を意味する。

上記組成物中のセサミン類化合物及びアスタキサンチ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。

また、アスタキサンチン類化合物がアスタキサンチンの誘導体である場合、加水分解等の処理を行うことで、アスタキサンチンとして定量することができる。

[0028] 生体におけるエネルギー産生の大部分は、ミトコンドリア内で行われる。ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持により、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持効果が得られる。

本発明のエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための組成物は、例えば、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持を介してエネルギー産生を向上、低下抑制又は維持するために使用することができる。

本発明の組成物は、ミトコンドリア機能を向上、その低下を抑制又はミトコンドリア機能を維持することにより、エネルギー代謝を活性化することもできる。

一態様において、本発明の組成物は、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制

又は維持を介したエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための組成物として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、エネルギー産生能の向上、低下抑制又は維持のために使用することができる。

[0029] ミトコンドリア機能及び／又はエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持は、疲労の抑制、軽減又は改善に有効である。

本明細書において、疲労とは、身体的あるいは精神的原因で生じる身体活動能力の減退及び／又は精神的活力の減退（心身への過負荷により生じた活動能力の低下）をいう。疲労は、通常、疲労感（疲労が存在することを自覚する感覚で、例えば、不快感、活動意欲の低下等）等を伴う。抗疲労とは、疲労を抑制、軽減又は改善することをいう。疲労の抑制は、疲労に対する耐性を高めること、疲労を予防すること（疲労のリスクがある対象においてリスクを低減することを含む）等を含む。疲労の軽減は、疲労の症状（例えば、疲労感等）を軽減すること等を含む。疲労の改善は、疲労から回復させること、疲労の症状を改善すること等を含む。

特に、加齢に伴いエネルギー産生が低下する傾向がある。その結果、疲労しやすくなり、疲労の回復が遅れ、疲労感が常態化しやすい傾向にある。本発明の組成物は、ミトコンドリア機能及び／又はエネルギー産生の向上、低下抑制又は維持により、加齢に伴う疲労又は疲労感を抑制、軽減又は改善するために好ましく使用することができる。加齢に伴う疲労又は疲労感として、加齢に伴い日常生活で感じやすくなった疲労又は疲労感が挙げられる。一態様において、本発明の組成物は、加齢に伴う疲労感を抑制、軽減又は改善するために好ましく使用することができる。

本発明の組成物は、加齢に伴い感じやすくなった身体疲労及び／又は精神疲労を抑制、軽減又は改善するため、加齢に伴い感じやすくなった身体的疲労感及び／又は精神的疲労感を抑制、軽減又は改善するため、加齢に伴い感じやすくなった日常生活における疲労を抑制、軽減又は改善するため等に使用することができ、中でも、加齢に伴い感じやすくなった日常生活における疲労及び／又は疲労感を抑制、軽減又は改善するために好ましく使用すること

ができる。

[0030] セサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物とを上記の重量比で用いることで、エネルギー産生の向上作用、低下抑制作用又は維持作用や、ミトコンドリア機能の向上作用、低下抑制作用又は維持作用を相乗的に高めることができる。セサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物を上記重量比で組み合わせて、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための有効成分や、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善のための有効成分として用いると、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抗疲労用組成物、エネルギー産生の向上、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。

[0031] なお、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、オリゴマイシン及びロテノン）、及び、脱共役剤（例えば、カルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン（FCCP））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、基礎呼吸量、ATP産生又は最大呼吸量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。上記評価によりミトコンドリア機能を評価することもできる。

[0032] 本発明の組成物は、飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の形態とすることができる。本発明の組成物は、それ自体がエネルギー産生の向上、低下抑制若しくは維持のための、又は、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善のための飲食品、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。

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が、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。

[0033] 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アスタキサンチン類化合物に加えて、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る。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。

[0034] 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アスタキサンチン類化合物に、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、ドライシロップ剤、シロップ剤、液剤、飲料、流動食等の各種製剤形態として使用することができる。

[0035] 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アスタキサンチン類化合物に、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。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。医薬品は、非ヒト動物用医薬であってもよい。

[0036] 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アスタキサンチン類化合物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等が挙げられる。

[0037] 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総含有量（セサミン換算）は、例えば、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%以上がさらに好ましく、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総含有量（セサミン換算）は、組成物中に0.001～10重量%が好ましく、0.01～10重量%がより好ましく、0.05～5重量%がさらに好ましい。

[0038] 本発明の組成物に含まれるアスタキサンチン類化合物の総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及びアスタキサンチン類化合物の総含有量（アスタキサンチン換算）は、例えば、アスタキサンチン換算で、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%以上がさらに好ましく、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、アスタキサンチン類化合物の総含有量（アスタキサンチン換算）は、アスタキサンチン換算で、組成物中に0.001～10重量%が好ましく、0.01～10重量%がより好ましく、0.05～5重量%がさらに好ましい。

[0039] 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。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。本発明の組成物の投与量は、エネルギー産生を向上、低下抑制若しくは維持させる効果、ミトコンドリア機能を向上、低下抑制若しくは維持させる効果、及び／又は加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善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。

[0040] 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、セサミン類化合物の総投与量は、セサミン換算で、1日当たり体重60kg当たり、好ましくは0.5mg以上、より好ましくは1mg以上、さらに好ましくは3mg以上、また、好ましくは200mg以下、より好ましくは100mg以下、さらに好ましくは80mg以下である。また、アスタキサンチン類化合物の総投与量は、アスタキサンチン換算で、1日当たり体重60kg当たり、好ましくは0.5mg以上、より好ましくは1mg以上、さらに好ましくは3mg以上、また、好ましくは200mg以下、より好ましくは100mg以下、さらに好ましくは80mg以下である。

一態様において、セサミン類化合物の総投与量は、セサミン換算で、ヒト（成人）であれば、1日当たり体重60kg当たり、好ましくは0.5～200mg、より好ましくは1～100mg、さらに好ましくは3～80mg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、セサミン及び／又はエピセサミンの総投与量として1日当たり体重60kgで、好ましくは0.5～200mg、より好ましくは1～100mg、さらに好ましくは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。

また、アスタキサンチン類化合物の総投与量は、アスタキサンチン換算で、ヒト（成人）であれば、1日当たり体重60kg当たり、好ましくは0.5～200mg、より好ましくは1～100mg、さらに好ましくは3～80mg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。

一態様においては、上記量のセサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物とを、ヒトに経口で摂取させる又は投与することが好ましい。

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日あたり上記量のセサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物と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。

なお、セサミン類化合物の総投与量について、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。アスタキサンチン類化合物の総投与量は、アスタキサンチン類化合物を2種以上使用する場合は、これらの合計量である。

[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。セサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物とは、継続的に摂取又は投与されることによって、上記の効果が高まることが期待される。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、さらに好ましくは8週間以上継続して、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、特に限定されず、ヒト及びヒト以外の動物が挙げられる。ヒト以外の動物としては、例えば、産業動物、ペットおよび実験動物等が挙げられる。具体的に、産業動物とは、ウシ、ウマ、ブタ、ヤギ及びヒツジ等の家畜、ニワトリ、アヒル、ウズラ、七面鳥及びダチョウ等の家禽、並びに、ブリ、ハマチ、マダイ、マアジ、コイ、ニジマス及びウナギ等の魚類等、産業上飼

養することが必要とされている動物をいう。ペットとはイヌ、ネコ、マーマセツト、小鳥及びハムスター等のいわゆる愛玩動物、コンパニオン・アニマルをいい、実験動物とはマウス、ラット、モルモット、ビーグル犬、ミニブタ、アカゲザル及びカニクイザル等、医学、生物学、農学及び薬学等の分野で研究に供用される動物を表す。

[0043] 本発明の組成物の投与対象は、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。

一態様において、投与対象として、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持を必要とする又は希望する対象や、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持を必要とする又は希望する対象や、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善を必要とする又は希望する対象、加齢に伴う疲労感を感じている対象、加齢に伴い疲労感を感じやすくなった対象、全身倦怠感、だるさ、脱力感を感じている対象、日常における疲労感を強く感じている対象等が挙げられる。また、上記のように加齢によりミトコンドリア機能が低下し、エネルギー産生が低下することが知られている。一態様において本発明の組成物の対象として中高年者が好ましい。本発明の組成物は、中高年者用（好ましくは高齢者用）の、加齢に伴う疲労又は疲労感に対する抗疲労用組成物、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善用の組成物、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための組成物であってよい。中高年者は、例えば、40歳以上のヒトであってよい。中高年者は、高齢者を含む。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。また、本発明の組成物は、例えば、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持効果や、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持効果や、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善効果を得ることを目的として、健常者に対して使用することもできる。一態様において本発明の組成物は、日常における疲労感を強く感じているヒトに用いられることが好ましい。

[0044] 本発明の組成物は、適度な運動と組み合わせて用いることで、疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善効果がより高まる。一態様において本発明の組成物

は、運動と組み合わせて用いられることが好ましい。

[0045] 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」、「加齢に伴う疲労の軽減」、「加齢に伴う疲労感の軽減」、「加齢に伴い疲れを感じやすくなっている方に」、「年齢とともに感じやすくなった疲労の軽減」、「日常生活で感じる疲労の軽減」、「日常生活での疲労感の軽減」、「全身倦怠感の軽減」、「だるさの軽減」、「脱力感の軽減」、「不快感の軽減」、「活動意欲の低下抑制」及び「筋機能低下予防」等の1以上の表示が付されていてもよい。エネルギー産生とは、細胞やミトコンドリアにおけるエネルギー産生であってもよい。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。

[0046] 本発明は、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物を製造するためのセサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物の使用も包含する。上記使用においてアスタキサンチン類化合物（アスタキサンチン換算）に対するセサミン類化合物（セサミン換算）の重量比は、0.05～15である。

[0047] 本発明は、以下の方法も包含する。

下記成分（A）及び（B）：

（A）セサミン類化合物、及び、（B）アスタキサンチン類化合物、を含有し、成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する成分（A）（セサミン換算）の重量比（（A）／（B））が0.05～15である組成物を投与する、疲労の抑制、軽減又は改善方法；上記組成物を投与する、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持方法。

[0048] 本発明は、以下の使用も包含する。

エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための、下記組成物の使用；加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善のための、下記組成物の使用；

下記の成分（A）及び（B）：

（A）セサミン類化合物、及び、（B）アスタキサンチン類化合物、を含有し、成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する成分（A）（セサミン換算）の重量比（（A）／（B））が0.05～1.5である組成物。

上記方法又は使用は、治療的な方法又は使用であってもよく、非治療的な方法又は使用であってもよい。

上記組成物を対象に投与することにより、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持が可能となる。上記組成物を対象に投与することにより、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持効果、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善効果が得られる。

[0049] 上記の使用及び方法において、セサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物、これらの比率等の好ましい態様は、上述した本発明の組成物と同じである。

セサミン類化合物、アスタキサンチン類化合物として、それぞれ1種を使用してもよく、2種以上を使用してもよい。

上記使用においては、1日に1回以上、例えば、1日1回～数回（例えば2～3回）、上記組成物を対象に投与する（摂取させる）ことが好ましい。上記使用においては、上記組成物を、経口投与（摂取）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。

[0050] 上記使用においては、所望の作用が得られる量（有効量ということもできる）のセサミン類化合物の1種以上、及び、アスタキサンチン類化合物の1種以上を使用すればよい。セサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物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。

[0051] 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

「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

[0052] 以下、本発明を実施例に基づいてより具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0053] <セサミン代謝物及びアスタキサンチンによるエネルギー産生評価試験>
セサミン類化合物として、セサミン代謝物であるSC1 ((7 α , 7' α , 8 α , 8' α) - 3', 4' - methylenedioxy - 7, 9' : 7', 9 - diepoxy lignane - 3, 4 - diol) を使用した。

アスタキサンチンは、Blakeslea trispora由来のアスタキサンチン (Sigma-Aldrich社製) を使用した。

特に断らない場合、TIG-3細胞 (ヒト胎児肺線維芽細胞) を培養する培地には、MEM high Glucose (ナカライテスク社製、08458-45) に、10% Fetal Bovine Serum (SIGMA、172012-500mL)、1% Antibiotic Antimycotic Mixed Stock Solution (ナカライテスク社製、02892-54) を添加して調整したものを使用した。

[0054] (実施例1)

エネルギー産生への作用を調べるため、セサミン代謝物 (以下、SC1とも記載する。) 及びアスタキサンチン (以下、Astaとも記載する。) がそれぞれ、250 nM、890 nMとなるように添加された培地に、TIG-3細胞を6wellに播き、37℃、CO₂ (5%) の条件で3週間培養した。培養開始3日目での継代の場合は、 2.0×10^5 cells/wellで、培養開始4日目での継代の場合は、 1.0×10^5 cells/wellで

播種し3週間培養した。3週間後、XF analyzer専用プレートに播き、37℃、CO₂（5％）の条件で24時間培養した。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He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（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（pmol/min/10²cells）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。結果を表1に示す。実施例1で使用した培地中の、アスタキサンチンに対するSC1のセサミン換算の重量比（以下、セサミン換算のSC1/アスタキサンチン（重量比）とも記載する。）は、0.17であった。

[0055]（比較例1）

TIG-3細胞を培養する培地に、セサミン代謝物（SC1）の濃度が250nMであり、アスタキサンチンを含まない培地を使用した以外は実施例1と同様にして、ATP産生量を測定した。結果を表1に示す。

[0056]（比較例2）

TIG-3細胞を培養する培地に、アスタキサンチンの濃度が890nMであり、セサミン代謝物（SC1）を含まない培地を使用した以外は実施例1と同様にして、ATP産生量を測定した。結果を表1に示す。

[0057]（実施例2）

TIG-3細胞を培養する培地におけるセサミン代謝物（SC1）及びアスタキサンチンの濃度をそれぞれ、1μM、350nMとした以外は実施例1

と同様にしてA T P 産生量を測定した。結果を表 2 に示す。実施例 2 で使用した培地中のセサミン換算の S C 1 / アスタキサンチン（重量比）は、1.7 であった。

[0058]（比較例 3）

T I G - 3 細胞を培養する培地に、セサミン代謝物（S C 1）の濃度が 1 μ M であり、アスタキサンチンを含まない培地を使用した以外は実施例 1 と同様にして、A T P 産生量を測定した。結果を表 2 に示す。

[0059]（比較例 4）

T I G - 3 細胞を培養する培地に、アスタキサンチンの濃度が 3 5 0 n M であり、セサミン代謝物（S C 1）を含まない培地を使用した以外は実施例 1 と同様にして、A T P 産生量を測定した。結果を表 2 に示す。

[0060]（実施例 3）

T I G - 3 細胞を培養する培地におけるセサミン代謝物（S C 1）及びアスタキサンチンの濃度をそれぞれ、3 μ M、2 1 4 n M とした以外は実施例 1 と同様にして A T P 産生量を測定した。結果を表 3 に示す。実施例 3 で使用した培地中のセサミン換算の S C 1 / アスタキサンチン（重量比）は、8.3 であった。

[0061]（比較例 5）

T I G - 3 細胞を培養する培地に、セサミン代謝物（S C 1）の濃度が 3 μ M であり、アスタキサンチンを含まない培地を使用した以外は実施例 1 と同様にして、A T P 産生量を測定した。結果を表 3 に示す。

[0062]（比較例 6）

T I G - 3 細胞を培養する培地に、アスタキサンチンの濃度が 2 1 4 n M であり、セサミン代謝物（S C 1）を含まない培地を使用した以外は実施例 1 と同様にして、A T P 産生量を測定した。結果を表 3 に示す。

[0063]（比較例 7）

T I G - 3 細胞を培養する培地に、セサミン代謝物（S C 1）の濃度が 3 μ M であり、アスタキサンチンを含まない培地を使用した以外は実施例 1 と同

様にして、ATP産生量を測定した。結果を表4に示す。

[0064] (比較例8)

TIG-3細胞を培養する培地に、アスタキサンチンの濃度が107 nMであり、セサミン代謝物(SC1)を含まない培地を使用した以外は実施例1と同様にして、ATP産生量を測定した。結果を表4に示す。

[0065] (比較例9)

培地におけるセサミン代謝物(SC1)及びアスタキサンチンの濃度をそれぞれ、3 μ M、107 nMとした以外は実施例1と同様にしてATP産生量を測定した。結果を表4に示す。比較例8で使用了培地中のセサミン換算のSC1／アスタキサンチン(重量比)は、16.7であった。

[0066] (参考例1)

TIG-3細胞を培養する培地を、セサミン代謝物(SC1)及びアスタキサンチンを含まない培地に変更した以外は実施例1と同様にして、ATP産生量を測定した。これを実施例1、3及び比較例1、2、5～9のコントロール(CTL)として、結果を表1、3、4に示す。

[0067] (参考例2)

TIG-3細胞を培養する培地を、セサミン代謝物(SC1)及びアスタキサンチンを含まない培地に変更した以外は実施例1と同様にして、ATP産生量を測定した。これを実施例2及び比較例3、4のコントロール(CTL)として、結果を表2に示す。

[0068]

[表1]

	ATP 産生量(pmol/min/10 ² cells)				実測値の 標準誤差	改善率 (%)	p値				
	実測値			平均値							
	1	2	3								
参考例1	CTL				2.82	2.54	2.64	2.67	0.14	—	—
比較例1	SC1 単独				2.94	2.51	2.13	2.53	0.41	-5	0.957
比較例2	Asta 単独				3.80	3.03	2.55	3.13	0.63	17	0.461
実施例1	セサミン換算のSC1:Asta =1:6(重量比)				4.71	4.09	4.82	4.54	0.39	70	0.002

[0069]

[表2]

	ATP 産生量(pmol/min/10 ² cells)				実測値の 標準誤差	改善率 (%)	p 値
	実測値			平均値			
	1	2	3				
参考例2	CTL	2.26	2.20	1.91	2.12	0.18	—
比較例3	SC1 単独	2.00	2.40	2.29	2.23	0.21	5
比較例4	Asta 単独	1.81	2.34	3.19	2.45	0.69	15
実施例2	セザミン換算のSC1:Asta =10:6(重量比)	2.92	3.00	2.97	2.97	0.04	40

[0070]

[表3]

	ATP 産生量(pmol/min/10 ² cells)				実測値の 標準誤差	改善率 (%)	p値				
	実測値			平均値							
	1	2	3								
参考例1	CTL				2.82	2.54	2.64	2.67	0.14	—	—
比較例5	SC1 単独				2.94	3.07	3.06	3.02	0.07	13	0.498
比較例6	Asta 単独				3.75	4.62	3.29	3.89	0.68	46	0.007
実施例3	セザミン換算のSC1:Asta =50:6(重量比)				4.33	4.43	4.28	4.35	0.08	63	0.001

[0071]

[表4]

	ATP 産生量(pmol/min/10 ² cells)				実測値の 標準誤差	改善率 (%)	p値				
	実測値			平均値							
	1	2	3								
参考例1	CTL				2.82	2.54	2.64	2.67	0.14	—	—
比較例7	SC1 単独				2.94	3.07	3.06	3.02	0.07	13	0.463
比較例8	Asta 単独				2.59	3.70	2.60	2.96	0.63	11	0.583
比較例9	セザミン換算のSC1:Asta =100:6(重量比)				2.56	2.52	2.74	2.61	0.12	-2	0.992

[0072] 表1～4中、「実測値」(pmol/min/10² cells)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)を示した(n=3)。

また、表1～4に示す改善率は、コントロール（CTL）のATP産生量の平均値を100（%）としたときの実施例1～3及び比較例1～9のATP産生量の「相対値（%）」から100（%）を引いた値である。

また、得られた結果について、Dunnett検定を行い、p値を表1～4に示した。

[0073] 表1～4に示すように、比較例2～8において、SC1又はAstaを単独で処理した場合にも、コントロール群（参考例1）に対してATP産生量が増加し、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持効果を確認した。

表1に示すように、SC1（セサミン換算）とAstaとを1：6の重量比で組み合わせた実施例1の改善率は、SC1、Astaを実施例1と同農度で単独で処理した比較例1と比較例2の改善率の合計値よりも大きい値であった。また、同様に、表2に示すように、SC1（セサミン換算）とAstaとを10：6の重量比で組み合わせた実施例2の改善率も、比較例3と比較例4の改善率の合計値よりも大きい値であった。

同様に、表3に示すように、SC1（セサミン換算）とAstaとを50：6の重量比で組み合わせた実施例3の改善率も、比較例5と比較例6の改善率の合計値よりも大きい値であった。

一方、表4に示すように、SC1（セサミン換算）とAstaとを100：6の重量比で組み合わせた場合には（比較例9）、コントロール群（参考例1）に対してATP産生量が減少し、SC1とAstaとの組合せによる効果は得られなかった。

これらの結果から、実施例1～3において、単に、SC1及びAsta処理に対し相加的にATP産生量が増加したのではなく、SC1とAstaとを所定の割合で組合せることにより、相乗的にATP産生量が増加したことを確認した。すなわち、SC1とAstaとを所定の割合で含む組成物は、両者を含むことによるATP産生量の増加、低下抑制又は維持の相乗的な効果を示すため、低用量でも当該効果を発揮することを確認した。

[0074] 以上のことからセサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物を所定の割

合で組み合わせることにより、A T P 産生量の増加、低下抑制又は維持の相乗効果を示すことが明確になった。これにより、セサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物を所定の割合で含有する組成物は、効果的にミトコンドリア機能を向上、低下抑制又は維持することができることが確認された。また、セサミン類化合物、及び、アスタキサンチン類化合物上を所定の割合で組み合わせて用いると、エネルギー産生を効果的に向上、低下抑制又は維持させることができる。そして、これにより、例えば、加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善効果を奏する。

[0075] (実施例4)

<ヒトにおけるエネルギー産生評価>

(評価サンプル)

3粒あたりセサミン類化合物を10mg(セサミン換算)、アスタキサンチン類化合物を6mg(アスタキサンチン換算)含む試験食品(ソフトカプセル剤)を製造した。

試験食品中のアスタキサンチン類化合物(アスタキサンチン換算)に対するセサミン類化合物(セサミン換算)の重量比は、1.7であった。

セサミン類化合物は、セサミン：エピセサミンの重量比が約1：1のセサミン及びエピセサミンの混合物を使用し、アスタキサンチン類化合物は、ヘマトコッカス藻抽出物由来を使用した。

セサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物を使用しない以外は試験食品と同じ原料を用いて製造した食品を対照食品とした。

試験食品及び対照食品は、3粒あたりの熱量、タンパク質量、脂質、炭水化物量は同様であり、また、外観等から両食品は区別ができない状態であった。

(評価方法)

上記試験食品又は対照食品を摂取前と摂取6週間後にエネルギー産生及び代謝の評価として、近赤外分光法装置により酸素消費代謝を測定した。試験は、Dynamic Medicine 2004, 3:2.の方法に従って

実施し、具体的な試験方法は以下の通りである。

(1) 被験者

健常な成人男性 77 名（試験食品群 37 名、対照食品群 35 名）を解析対象者とした。

(2) 試験食品又は対照食品の摂取方法

試験食品群の被験者に、試験食品（1 日 3 粒）を摂取させた。対照食品群の被験者に、対照食品（1 日 3 粒）を摂取させた。

試験食品及び対照食品は、6 週間にわたって毎日 1 回経口摂取した。

(3) エネルギー産生の評価

食品の摂取前及び摂取 6 週間後に近赤外分光法装置により運動直後の非利き腕側の血流遮断中における筋組織酸素濃度の低下率を筋酸素消費量とし、6 分間で得られた筋酸素消費量の変化を一次指数関数にフィットさせて回復速度（回復時定数）を求めた。摂取前と摂取 6 週間後の変化量を表 5 に示す。

[0076] [表5]

評価	群	集計項目	変化量
筋酸素消費量の回復速度(秒)	対照食品 (N=35)	平均値±標準偏差	2.5±20.8
	試験食品 (N=37)	平均値±標準偏差	-7.7±22.9
	P値 (Mann-WhitneyのU検定)		0.04

[0077] 表 5 に示される通り、試験食品を摂取した被験者の方が、対照食品を摂取した被験者よりも、有意に筋酸素消費量の回復速度が速くなった。この作用は、セサミン類化合物及びアスタキサンチン類化合物を所定の重量比で配合する食品のエネルギー産生の改善効果によって得られたものと考えられる。

[0078] (実施例 5)

<ヒトにおける抗疲労評価>

(評価方法)

加齢に伴い疲れを感じやすくなり、且つ、日常生活において疲労を感じやすい 40 歳以上 65 歳未満の男女（試験食品群 136 名、対照食品群 136 名

）に8週間、上述の試験食品（1日3粒）又は上述の対照食品（1日3粒）を摂取させた。摂取開始前、摂取4週目、摂取8週目に検査日を設けた。検査日には、起床後に疲労感を測定した。

疲労感の評価にはVisual Analogue Scale (VAS)を用いた。具体的には、被験者の疲労感の程度について、左端（0mm）を「疲れを全く感じない最良の感覚」、右端（100mm）を「何もできないほど疲れきった最悪の感覚」とした10mmの直線のどのあたりに当たるか、被験者自身にマークさせた。マーク位置について、10mm直線の左端からの距離（mm）を測定し、疲労感の測定値とした。以下の式（i）～（ii）を用いて摂取4週目、摂取8週目における疲労感の変化量を算出した。

疲労感の変化量＝（摂取4週目の疲労感）－（0週目の疲労感） 式（i）

疲労感の変化量＝（摂取8週目の疲労感）－（0週目の疲労感） 式（ii）

[0079] （解析1：有効性解析対象での解析）

中止、辞退、管理事項への遵守を違反した被験者、除外基準に抵触した被験者（試験食品群25名、対照食品群22名）を除外して解析した疲労感の変化量の結果を表6に示す。群間の有意差検定は、対応のないt検定により行った（群間差（対照食品群の疲労感に対して）＊： $p < 0.05$ 、＃： $p < 0.10$ ）。

[0080] [表6]

時点	試験食品群 n = 111	対照食品群 n = 114
摂取4週目	-13.2±17.2*	-8.6±15.2
摂取8週目	-18.0±18.5#	-13.8±19.5

[0081] （解析2：サブグループ解析）

スクリーニング検査時のVAS値の全体中央値（60mm）未満と以上で2層に分け、式（i）～（ii）で解析した結果（疲労感の変化量）を表7に示す。有意差検定は、対応のないt検定で行った（群間差（対照食品群の疲労感に対して）＃： $p < 0.10$ ）。

[0082] [表7]

サブグループ	時点	試験食品群 n=57	対照食品群 n=59
VAS 60 mm以上	摂取4週目	-15.7±16.9#	-10±15.2
	摂取8週目	-21.9±18.6#	-15.4±18
サブグループ	時点	試験食品群 n=54	対照食品群 n=55
VAS 60 mm未満	摂取4週目	-10.6±17.4	-7.3±15.3
	摂取8週目	-14.0±17.5	-12.0±21.1

[0083] スクリーニング検査時のVAS値が小さく疲労感が低いグループよりもスクリーニング検査時のVAS値が大きく疲労感が高いグループで、摂取4週目、摂取8週目いずれも試験食品摂取により低値を示す傾向がみられた。

このことから日常における疲労感を高く感じる人で、セサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物の効果が特に高いと期待される。

[0084] (解析3：サブグループ解析)

スクリーニング検査時の運動頻度について「ほとんどしない～月数回」と「週1回以上～毎日」の2層に分け、式(i)～(ii)で解析した結果(疲労感の変化量)を表8に示す。有意差検定は、対応のないt検定で行った(群間差(対照食品群の疲労感に対して)*: $p < 0.05$)。

[0085] [表8]

サブグループ	時点	試験食品群 n=28	対照食品群 n=34
週1回以上 ～毎日	摂取4週目	-14.9±12.3*	-6.9±15.8
	摂取8週目	-18.9±16.8	-11.1±22.9
サブグループ	時点	試験食品群 n=83	対照食品群 n=80
ほとんどしない ～月数回	摂取4週目	-12.7±18.6	-9.4±15.0
	摂取8週目	-17.8±19.1	-14.9±18.0

[0086] 運動頻度が高い「週1回以上・毎日」のグループにおいて、摂取4週目で有意に低値を示した。

このことから適度な運動を組み合わせることで、セサミン類化合物とアスタキサンチン類化合物による疲労感軽減効果が促進される可能性が考えられる

o

請求の範囲

- [請求項1] 下記の成分（A）及び（B）：
（A）セサミン類化合物、及び、
（B）アスタキサンチン類化合物、を有効成分として含有し、
成分（B）（アスタキサンチン換算）に対する成分（A）（セサミン換算）の重量比（（A）／（B））が0.05～1.5である、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持用組成物。
- [請求項2] 加齢に伴う疲労又は疲労感の抑制、軽減又は改善のために使用される、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持が、ミトコンドリア機能の向上、低下抑制又は維持を介したものである、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] セサミン類化合物が、セサミン、エピセサミン及びこれらの代謝物からなる群より選択される少なくとも1種の化合物である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項5] アスタキサンチン類化合物が、アスタキサンチン及びその誘導体からなる群より選択される少なくとも1種の化合物である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項6] アスタキサンチン類化合物が、ヘマトコッカス藻抽出物由来である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項7] 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8] 飲食品である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項9] 日常における疲労感を強く感じているヒトに用いられる、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項10] 運動と組み合わせて用いられる、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項11] 「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」、「加齢に伴う疲労

の軽減」、「加齢に伴う疲労感の軽減」、「加齢に伴い疲れを感じやすくなっている方に」、「年齢とともに感じやすくなった疲労の軽減」、「日常生活で感じる疲労の軽減」、「日常生活での疲労感の軽減」、「全身倦怠感の軽減」、「だるさの軽減」、「脱力感の軽減」、「不快感の軽減」、「活動意欲の低下抑制」及び「筋機能低下予防」からなる群から選択される1以上の表示を付した、請求項1又は2に記載の組成物。

[請求項12] 下記成分(A)及び(B)：

(A) セサミン類化合物、及び、(B) アスタキサンチン類化合物、を含有し、
成分(B) (アスタキサンチン換算) に対する成分(A) (セサミン換算) の重量比 $((A)/(B))$ が0.05～1.5である組成物を投与する、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持方法。

[請求項13] 下記成分(A)及び(B)：

(A) セサミン類化合物、及び、(B) アスタキサンチン類化合物、を含有し、
成分(B) (アスタキサンチン換算) に対する成分(A) (セサミン換算) の重量比 $((A)/(B))$ が0.05～1.5である組成物の、エネルギー産生の向上、低下抑制又は維持のための使用。