

明 細 書

発明の名称：

ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物に関する。また、本発明は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害する方法等に関する。

背景技術

[0002] ヒスタミンは、アミノ酸であるヒスチジンから合成されるアミンである。ヒスタミンは、肥満細胞中に高濃度で存在するが、肺、胃粘膜、脳等にも存在し、それぞれの組織において生理活性を担っている。脳においてヒスタミンは、神経伝達物質として多様な生理作用に関与しており、ヒスタミン作動性神経系の機能障害は、注意欠陥多動性障害（ADHD）、摂食障害などの神経精神障害に関連していることが報告されている（非特許文献1）。ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ（HNMT）は、脳で発現するヒスタミン代謝酵素であり、ヒスタミンにメチル基を転移して不活性化する。Hnmtノックアウトマウスを用いた研究で、Hnmtノックアウトマウスの脳内ヒスタミン濃度は、ワイルドタイプマウスと比較して高かったことが報告されている（非特許文献1）。

[0003] エルゴチオネインは、含硫アミノ酸の一種であり、天然にはL体が存在する。L-エルゴチオネインは、抗酸化作用等の種々の生理活性を有することが知られている。例えば特許文献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

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Yoshikawa et al., International Journal of Molecular Sciences 2019, 20 (3) : 737.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害すると、脳におけるヒスタミン濃度の低下を抑制、又は、ヒスタミン濃度を維持又は増加させることができる。ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害活性を有し、飲食品等として日常的に摂取することができる物質は、脳におけるヒスタミン濃度の低下抑制、維持又は増加のために有用である。

[0007] 本発明は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害する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

[0008] 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ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害作用を有することを見出した。

[0009] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下のヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物に関する。

〔1〕 L-エルゴチオネイン又はその塩を含有する、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物。

〔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〕 注意欠陥多動性障害の予防若しくは改善、又は、食欲増加のために使用される、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、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害する方法。

〔６〕ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害するための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物を提供することができる。本発明の組成物は、飲食品、医薬品等として使用することができる。また、本発明によれば、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害する方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図１は、Ｌ－エルゴチオネインによるヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼの阻害活性を評価した結果である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明のヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物は、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を含有する。本発明のヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物を、以下では単に本発明の組成物ということもある。本発明の組成物は、通常、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。

[0013] 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。

[0014] 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。Ｌ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*)、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。Ｌ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Ｌ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。Ｌ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。

[0015] Ｌ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、Ｌ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。

[0016] Ｌーエルゴチオネインは、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼ阻害作用を有する。本発明の組成物は、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害するために用いられるものである。Ｌーエルゴチオネイン又はそ

の塩は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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。

ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害すると、脳におけるヒスタミン濃度の低下抑制、維持又は増加が可能となる。これによって、脳ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善効果が期待できる。L-エルゴチオネインは血液脳関門（BBB）透過性が良好であることが知られており、脳においてヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害して、ヒスタミン濃度の低下を抑制、又は、ヒスタミン濃度を維持又は増加させるために有用である。

[0017] 一態様において、本発明の組成物は、脳ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善の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、例えば、脳ヒスタミン濃度の低下を伴う状態又は疾患、脳ヒスタミン濃度の低下に起因する状態又は疾患等が挙げられる。

脳ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患として、例えば、注意欠陥多動性障害、食欲不振、概日リズム障害、認知機能（例えば、記憶力、集中力、注意力（持続的注意力を含む）等）低下、パーキンソン病、アルツハイマー病、統合失調症等が挙げられる。

例えば、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病等の状態又は疾患の患者では、脳ヒスタミン濃度が低下していることが報告されている（上記の非特許文献1）。また、脳ヒスタミンは、生理的な食欲の調節に関与していることが知られている（上記の非特許文献1）。

一態様において、本発明の組成物は、例えば、注意欠陥多動性障害の予防又は改善のため、食欲増加のため等に好適に使用することができる。

本明細書中、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の頻度を低減させること、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。

本発明のヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物は、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、本発明のヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの阻害用組成物は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害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。

[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。

[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。

本明細書中、エルゴチオネイン換算の量又はこれに類する表現は、エルゴチオネインの場合はその量を意味し、エルゴチオネインの塩の場合は、当該塩のモル数に、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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの阻害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。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。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、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。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当たり、1日当たり上記量の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ための

経口用組成物であってよい。

- [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、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] 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より好ましい。L-エルゴチオネイン又はその塩を継続的に摂取又は投与することによって、より優れた効果が得られることが期待される。
- [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、例えば、脳ヒスタミン濃度が低下している対象、脳ヒスタミン濃度の低下抑制、維持又は増加を必要とする又は希望する対象、脳ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善を必要とする又は希望する対象（例えば、当該状態又は疾患の患者）等が挙げられる。一態様において、投与対象として、例えば、注意欠陥多動性障害のヒト、食欲不振の症状を有するヒト等が挙げられる。本発明の一態様において、本発明の組成物の投与対象は、健常者であってよい。例えば、本発明の組成物は、脳ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患の予防を目的として、健常者に摂取又は投与されてもよい。
- [0029] 本発明の組成物には、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害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、「簡単に気をそらされない」、「ケアレスミスが少ない」、「物事を忘れにくい」、「一つの作業に集中し続けられる」、「脳の過活動が抑えられ

る」、「衝動性が抑えられる」、「食欲が増加する」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。

[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投与する、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害する方法。

ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害するための、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、対象においてヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼを阻害することができる。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、上述した本発明のヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼ阻害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、ヒスタミン－Ｎ－メチルトランスフェラーゼの阻害によって、ヒスタミン濃度の低下に関連す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。Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、ヒスタミン濃度の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善方法も、本発明に包含される。

[0032] 上記方法及び使用においては、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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。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ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラ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。

[0034] 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。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

[0035] 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。

[0036] ＜実施例１＞

（ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの阻害活性評価）

Eurofins Panlabsへの委託試験で実施した。試験には、大腸菌で発現させたヒト組換えヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ（HNMT）を使用した。まず、HNMT（ $0.025\mu\text{g/mL}$ ）を、リン

酸バッファー（pH 7.8）中で、L-エルゴチオネイン（L-エルゴチオネイン濃度：10 μ M、30 μ M、100 μ M、300 μ M又は1000 μ M）と37℃で15分間インキュベートした。次に、20 μ Mのヒスタミン、1.4 μ MのS-（5'-adenosyl）-L-methionine、0.014 μ MのS-adenosyl-L-[methyl-3H]methionineを添加して、酵素反応を開始させた。37℃で30分間インキュベートした後、2.5 Mのホウ酸塩を加えて反応を停止した。最後に、反応で形成された[3H]N-methylhistamine量を指標に、L-エルゴチオネインの酵素阻害活性を評価した。

[0037] 図1に、L-エルゴチオネインによるヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの阻害活性を評価した結果を示す。縦軸（%）は、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの阻害率を示す。横軸の濃度（ μ M）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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼに対して基質結合阻害活性を示した。ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼと基質との結合を50%阻害するL-エルゴチオネインの濃度（IC₅₀）を計算すると、46.2 μ Mであった。

請求の範囲

- [請求項1] L-エルゴチオネイン又はその塩を含有する、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼ阻害用組成物。
- [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] 注意欠陥多動性障害の予防若しくは改善、又は、食欲増加のために使用される、請求項1又は2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、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害する方法。
- [請求項6] ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼを阻害するための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。