

明 細 書

発明の名称：

エルゴチオネイン又はその塩を含有する熱中症又は脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物及び細胞内外水分を調節するための組成物

技術分野

[0001] 本発明は、熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物に関する。また、本発明は、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物に関する。本発明は更に、細胞内外水分を調節するための組成物に関する。本発明は更に、熱中症を予防、軽減又は改善する方法、脱水症を予防、軽減又は改善する方法、細胞内外水分を調節する方法等に関する。

背景技術

[0002] 水は、人体を構成する成分の中で最も多い化合物である。体内の水分は、体温調節、酸素、栄養分及び老廃物の運搬等の生命維持に重要な役割を果たしている。体内の水分の約3分の2は、体の様々な細胞内に細胞内液として存在し、残りの約3分の1は、細胞外液として存在する。細胞外液は、血漿、間質液、リンパ液に分けられる。

[0003] 体水分量は、加齢に伴い減少する傾向がある。細胞内液及び細胞外液の両方が減少するが、細胞内液の減少率が細胞外液の減少率よりも大きいため、細胞外液の比率が増加する。加齢等の要因によって体水分における細胞外液の比率が増加し、細胞内外水分のバランスが崩れると、体温調節機能の低下等の様々な問題の原因となる。例えば、体温調節機能の低下は、熱中症や脱水症等を引き起こす原因となる。従って、細胞内外水分を調節することによって、熱中症や脱水症を予防、軽減又は改善することが期待される。

[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。L-エルゴチオネインは抗酸化作用等の生理作用を有することが知られている。エルゴチオネインの生理作用に関して、例えば、特許文献1には免疫応答活性化サイトカイン産生促進作用が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2017-218431号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、細胞内外水分を調節し、熱中症又は脱水症の予防、軽減又は改善に有用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

[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-エルゴチオネイン又はその塩が、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率（細胞外水分量／（細胞内水分及び細胞外水分の合計量））を低下させる作用を有することを見出した。L-エルゴチオネイン又はその塩は、細胞内外水分を調節する作用を有し、熱中症や脱水症の予防、軽減又は改善のために有用である。

[0008] すなわち、以下に限定されるものではないが、本発明は、以下の熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物及び細胞内外水分を調節するための組成物等に関する。

〔1〕 L-エルゴチオネイン又はその塩を含有する、熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物。

〔2〕 細胞内外水分の調節により熱中症を予防、軽減又は改善する、上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕 「熱中症の予防、軽減又は改善」、「熱中症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、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を含有する、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物。

〔５〕細胞内外水分の調節により脱水症を予防、軽減又は改善する、上記〔４〕に記載の組成物。

〔６〕「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも１つの機能の表示を付した、上記〔４〕又は〔５〕に記載の組成物。

〔７〕Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を含有する、細胞内外水分を調節するための組成物。

〔８〕ヒトにおいて、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率を低下させるために使用される、上記〔７〕に記載の組成物。

〔９〕「熱中症の予防、軽減又は改善」、「熱中症の悪化防止」、「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも１つの機能の表示を付した、上記〔７〕又は〔８〕に記載の組成物。

〔１０〕経口用組成物である上記〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の組成物。

〔１１〕飲食品である上記〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の組成物。

〔１２〕Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、熱中症を予防、軽減又は改善する方法。

〔１３〕Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、脱水症を予防、軽減又は改善する方法。

〔１４〕Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、細胞内外水分を調節する方法。

〔１５〕熱中症を予防、軽減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。

〔１６〕脱水症を予防、軽減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。

〔１７〕細胞内外水分を調節するための、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、細胞内外水分を調節し、熱中症又は脱水症の予防、軽減又は改善に有用な組成物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の尿酸／尿素値の測定値を示すグラフである。

[図2]図２は、被験食品群及び対照食品群における尿酸／尿素値の変化量（ Δ 尿酸／尿素）を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物は、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を含有する。本発明の熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物を、本発明の第一の態様の組成物ということもある。熱中症とは、高温多湿な環境によって、体温調節機能が傷害を受け、体内に熱がこもった状態を指す。

[0012] 本発明の脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物は、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を含有する。本発明の脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物を、本発明の第二の態様の組成物ということもある。脱水症とは、体内の水分が不足している状態を指す。

[0013] 本発明の細胞内外水分を調節するための組成物は、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を含有する。本発明の細胞内外水分を調節するための組成物を、本発明の第三の態様の組成物ということもある。

本発明の第一の態様の組成物、第二の態様の組成物及び第三の態様の組成物を、本明細書中、まとめて本発明の組成物ということもある。本発明の組成物は、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ものである。

[0014] Ｌ－エルゴチオネインは、含硫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。

[0015] Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、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。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。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。

[0016] 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。本発明によれば、安全性が高い熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物、及び細胞内外水分を調節するための組成物を提供することができる。

[0017] 一態様において、本発明の第一の態様の組成物は、細胞内外水分の調節により熱中症を予防、軽減又は改善するために使用することができる。一態様において、本発明の第二の態様の組成物は、細胞内外水分の調節により脱水症を予防、軽減又は改善するために使用することができる。

[0018] 本発明において、細胞内外水分の調節とは、細胞内水分量及び細胞外水分量の調節を指す。細胞内水分量とは、体内の水分のうち、細胞内に存在する水分（細胞内液）の量を指し、細胞外水分量とは、細胞外に存在する水分（細胞外液）の量を指す。

体内における水局在性を示す指標として、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率（細胞外水分量／（細胞内水分及び細胞外水分の合計量））がある。細胞内水分及び細胞外水分の合計量は、全身水分量（体水分量）である。上記細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率を、細胞外水分比率ということもある。本発明において、細胞内外水分の調節には、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率（細胞外水分比率）の調節が含まれる。

[0019] 本発明において、細胞内外水分の調節は、好ましくは、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率（細胞外水分比率）を低下させることである。細胞内液には、細胞外液が減少したときに、細胞外に移動して細胞外液を補う水分のリザーバーとしての役割がある。細胞外水分比率を低下させることで、細胞内水分比率を増加させて、細胞外液が喪失した際に速やかに細胞内液から体液が移動し細胞外液を補正することができる。従っ

て、上記細胞外水分比率を低下させることは、熱中症や脱水症の予防、軽減又は改善に効果がある。細胞外水分比率の調節作用、特に、細胞外水分比率を低下させる作用を有する物質は、熱中症や脱水症の予防、軽減又は改善のために有用である。

[0020] 本発明において、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率（細胞外水分比率）は、血中の尿素（mg/dL）に対する尿酸（mg/dL）の比（尿酸／尿素）で評価することができる。血中尿酸値は、細胞外水分量を反映し、血中尿素値は、全身水分量（細胞内水分及び細胞外水分の合計量）を反映することが知られている（例えば、J Artif Organs, 2022 Dec 24 (doi:10.1007/s10047-022-01377-6), Kawaguchi Y., “The uric acid-urea distribution volume ratio is a potential marker of hydration status in patients on hemodialysis.”）。上記の尿酸／尿素値の低下は、細胞外水分比率の低下を示す。

[0021] 後記の実施例に示すように、L-エルゴチオネインは、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させる作用を有する。従って、L-エルゴチオネイン又はその塩は、細胞内外水分を調節する作用を有する。L-エルゴチオネイン又はその塩は、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率を低下させ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含む本発明の組成物は、従来の予防、軽減又は改善方法である水分及び塩分の補給に加えて、熱中症や脱水症に対する新たな予防、軽減又は改善のための手段として有用である。

[0022] L-エルゴチオネイン又はその塩は、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させ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は、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させるための有効成分として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含む、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させるための組成物も本発明に包含される。

[0023] 本発明の組成物は、細胞外水分の調節がその予防、軽減又は改善に有効である状態又は疾患を予防、軽減又は改善するために使用することができる。本発明の組成物は、細胞外水分比率の低下がその予防、軽減又は改善に有効である状態又は疾患を予防、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。

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。状態又は疾患の軽減は、状態又は疾患の症状を軽減することを含む。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。回復は、部分的な回復を含む。

[0024] 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、本発明の第一の態様の組成物は、熱中症の予防、軽減又は改善剤ということもできる。

本発明の第二の態様の組成物は、脱水症の予防、軽減又は改善剤ということもできる。本発明の第三の態様の組成物は、細胞内外水分調節剤ということもできる。

[0025] 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具体的には、飲食品、経口用の医薬品、医薬部外品、飼料等が挙げられ、好ましくは飲食品又は経口用の医薬品であり、より好ましくは飲食品である。本発明の組成物は、飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等に配合して使用される素材又は製剤

等であってもよい。

- [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る。本発明の組成物を経口用組成物とする場合は、一般的に飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の経口用組成物に使用可能な添加剤等を使用できる。
- [0027] 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。本発明の経口用組成物の形態は特に限定されず、固体状（粉末状、顆粒状、タブレット状等）、液状、ペースト状等であってもよい。
- [0028] 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、健康補助食品、健康飲料、機能性表示食品、特定保健用食品、病者用飲食品等が挙げられる。上記健康食品、健康補助食品、機能性表示食品、特定保健用食品等は、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、ドリンク剤、流動食等の各種製剤形態として使用することができる。
- [0029] 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（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、経口用医薬品又は経口用医薬部外品とすることが好ましい。

医薬品又は医薬部外品の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型としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）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。

[0030] 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。

[0031] 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。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、熱中症の予防、軽減又は改善を必要とする又は希望する対象；脱水症の予防、軽減又は改善を必要とする又は希望する対象；細胞内外水分の調節を必要とする又は希望する対象；細胞内外水分の調節がその予防、軽減又は改善に有効である状態又は疾患の予防、軽減又は改善を必要とする又は希望する対象が挙げられる。このような対象として、例えば、中高年者等が挙げられる。中高年者は、高齢者を含む。中高年者は、例えば、４０歳以上のヒトであってよい。一態様において、中高年者の中でも、対象として高齢者が好ましい。熱中症及び脱水症は、特に高齢者に発症しやすい傾向があるためである。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。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、熱中症の予防、脱水症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。

[0032] 一態様において、本発明の組成物は、ヒトにおいて、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率を低下させるために好ましく使用することができる。

[0033] 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。

本発明の組成物に含まれるＬ－エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、Ｌ－エルゴチオネイン換算で、例えば、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、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、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。Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）法により測定することができる。

[0034] 本明細書中、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－エルゴチオネインとしての量を意味する。より具体的には、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意味し、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。

[0035] 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。一態様において、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）は特に限定されず、熱中症の予防、軽減又は改善効果、脱水症の予防、軽減又は改善効果、又は、細胞内外水分の調節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。

[0036] 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投与量は、Ｌ－エルゴチオネイン換算で、１日当たり、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７ｍｇ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、本発明の組成物の投与量は、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩のＬ－エルゴチオネイン換算の投与量として、ヒト（成人）であれば、

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、さらにより好ましくは7～20mg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ことが好ましい。上記の投与量は、体重60kgあたりの投与量であってよい。一態様において、本発明の組成物は、ヒトに、例えば、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に使用することができる。

[0037] 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く、5～25mgであることがより好ましく、5～20mgであることがさらに好ましく、7～20mgであることが特に好ましい。

[0038] 本発明の組成物には、例えば、細胞内外水分を調節する旨の表示、細胞内外水分調節により発揮される機能の表示等が付されていてもよい。

本発明の第一の態様の組成物には、例えば、熱中症を予防、軽減又は改善する旨の機能の表示等が付されていてもよい。本発明の第一の態様の組成物には、例えば、「熱中症の予防、軽減又は改善」、「熱中症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示が付されていてもよい。

[0039] 本発明の第二の態様の組成物には、例えば、脱水症を予防、軽減又は改善する旨の機能の表示等が付されていてもよい。本発明の第二の態様の組成物には、例えば、「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示が付されていてもよい。

[0040] 本発明の第三の態様の組成物には、例えば、「熱中症の予防、軽減又は改善

」、「熱中症の悪化防止」、「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示が付されていてもよい。

[0041] 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。

[0042] 本発明は、以下の方法も包含する。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、熱中症を予防、軽減又は改善する方法。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、脱水症を予防、軽減又は改善する方法。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、細胞内外水分を調節する方法。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させる方法。

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。

[0043] 本発明は、以下の使用も包含する。

熱中症を予防、軽減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。

脱水症を予防、軽減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。

細胞内外水分を調節するための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させるための、

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

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。

。

Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与することにより、対象において細胞内外水分を調節することができる。

[0044] 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。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投与する（摂取させる）ことが好ましい。上記方法及び使用においては、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を、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。

[0045] 上記方法及び使用においては、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、そのまま投与してもよく、これを含む組成物として投与してもよい。例えば、上述した本発明の組成物を使用してもよい。

[0046] 本発明は、熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物（熱中症の予防、軽減又は改善用組成物ということもできる）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、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物（脱水症の予防、軽減又は改善用組成物ということもできる）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、細胞内外水分を調節するための組成物（細胞内外水分調節用組成物ということもできる）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、血中の尿素濃度に対する尿酸濃度の比（尿酸／尿素）を低下させるための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。

[0047] 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

[0048] 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。

[0049] <実施例 1>

（ヒトを対象にした血中細胞内外水分比マーカー評価試験）

エルゴチオネイン配合サプリメントがヒトの血中細胞内外水分比マーカー値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 4 6 名、対照食品群 4 6 名、合計 9 2 名）を対象に、エルゴチオネイン 2 0 m g 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細胞内外水分比マーカー値を測定した。被験食品又は対照食品を 4 週間摂取後に、再度被験者の血中細胞内外水分比マーカー値を測定した（4 週目検査）。測定した細胞内外水分比マーカーは、血中の尿酸と尿素の比（尿酸／尿素）である。上記細胞内外水分比マーカーの測定値は、血中の尿酸濃度（m g ／ d L）及び尿素濃度（m g ／ d L）の測定値から求めた。群間の有意差検定は、2 標本 t 検定（対 対照食品群）により行った。

[0050] （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。被験食品群の被験者には被験食品を、対照食品群の被験者には対照食品を摂取させた。

・被験食品：被験物質（L-エルゴチオネイン 2 0 m g）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。

[0051] 図１～図２に、尿酸／尿素の事前検査時及び４週目検査時の測定値と変化量を示した。変化量は、被験者ごとに、４週目検査時の尿酸／尿素の測定値から、事前検査時の尿酸／尿素の測定値を引いて（４週目検査時の測定値－事前検査時の測定値）、 Δ 値（尿酸／尿素値の変化量）を算出した。事前検査時の尿酸／尿素値の変化量は０とした。図１～図２に示す結果は、各群の平均値±標準誤差である。群間の有意差検定は、２標本 t 検定（対 対照食品群）により行った。

[0052] 図１は、被験食品群及び対照食品群の尿酸／尿素値の測定値を示すグラフである。図１及び図２中、黒四角及び実線は被験食品群、白四角（□）及び破線は対照食品群である。

[0053] 図２は、被験食品群及び対照食品群の尿酸／尿素値の変化量（ Δ 尿酸／尿素）を示すグラフである。結果として、対照食品群よりも被験食品群において、尿酸／尿素値が減少した。

[0054] 上記の結果から、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩は、尿酸／尿素値の低下作用を有することが分かった。血中の尿酸値は細胞外水分量を、血中の尿素値は全身水分量（細胞内水分及び細胞外水分の合計量）を反映すると知られており、尿酸／尿素値は、細胞内外水分のバランスの指標となる。尿酸／尿素値の低下は、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の割合の低下を示す。よって、Ｌ－エルゴチオネインは、細胞内外水分のバランスを調節する効果を示した。

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、熱中症を予防、軽減又は改善するための組成物。
- [請求項2] 細胞内外水分の調節により熱中症を予防、軽減又は改善する、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 「熱中症の予防、軽減又は改善」、「熱中症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、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を含有する、脱水症を予防、軽減又は改善するための組成物。
- [請求項5] 細胞内外水分の調節により脱水症を予防、軽減又は改善する、請求項4に記載の組成物。
- [請求項6] 「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、請求項4又は5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含有する、細胞内外水分を調節するための組成物。
- [請求項8] ヒトにおいて、細胞内水分及び細胞外水分の合計量に対する細胞外水分量の比率を低下させるために使用される、請求項7に記載の組成物。
- [請求項9] 「熱中症の予防、軽減又は改善」、「熱中症の悪化防止」、「脱水症の予防、軽減又は改善」、「脱水症の悪化防止」、「細胞内外水分の調節」、「水分保持」及び「乾燥の予防、軽減又は改善」からなる群より選択される少なくとも1つの機能の表示を付した、請求項7又は8に記載の組成物。
- [請求項10] 経口用組成物である請求項1、4及び7のいずれか一項に記載の組成物。

物。

- [請求項11] 飲食品である請求項10に記載の組成物。
- [請求項12] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、熱中症を予防、軽減又は改善する方法。
- [請求項13] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、脱水症を予防、軽減又は改善する方法。
- [請求項14] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、細胞内外水分を調節する方法。
- [請求項15] 熱中症を予防、軽減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。
- [請求項16] 脱水症を予防、軽減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。
- [請求項17] 細胞内外水分を調節するための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。