

明 細 書

発明の名称：免疫細胞の代謝促進用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、免疫細胞の代謝促進用組成物に関する。また、本発明は、免疫活性化用組成物に関する。本発明は更に、免疫細胞の代謝促進方法及び免疫活性化方法等に関する。

背景技術

[0002] 免疫細胞（免疫担当細胞ともいう）の種類は多岐にわたり、それぞれの免疫細胞が相互に作用しながら免疫機能（自然免疫及び獲得免疫）を発揮することが知られている。例えば、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種類とされており、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。また、末梢血単核細胞（P B M C）はリンパ系、脾臓、肝臓または骨髄には留まらず、体内を循環する末梢血中に存在し、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞および単球の4つの細胞型から構成されている。

加齢に伴ってこれらの免疫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] 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。

[0004] また、特許文献2には、エルゴチオネインと、リポ多糖（L P S）、P a m

2CSK4、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、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-12、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-12、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が、エルゴチオネイン単体による免疫応答活性化サイトカイン産生促進作用は知られていない。

[0005] また、特許文献3には、照射、遊離基及び反応性酸素種によって生じる傷害からミトコンドリアを保護する方法が開示されており、L-エルゴチオネインを含む組成物をミトコンドリアに非経口、局所、経粘膜、肺経由、又は経皮で投与することが開示されている（請求項1、請求項8等）。しかし、L-エルゴチオネインによるミトコンドリア機能の活性化については一切開示されておらず、さらに免疫細胞の代謝促進については記載も示唆もされていない。

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

特許文献3：特表2001-513760号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] L-エルゴチオネイン又はその塩が免疫細胞の代謝促進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、免疫細胞の代謝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、免疫活性化用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、免疫細胞の代謝促進方法及び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－エルゴチオネインが免疫細胞の代謝促進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、以下の免疫細胞の代謝促進用組成物、免疫活性化用組成物等などに関する。

〔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、免疫細胞の代謝促進用組成物。

〔２〕 ミトコンドリア機能の活性化により免疫細胞の代謝を促進する上記〔１〕に記載の組成物。

〔３〕 上記〔１〕又は〔２〕に記載の組成物を含む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－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〕～〔５〕のいずれかに記載の組成物。

〔７〕 Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、免疫細胞の代謝促進方法。

〔８〕 Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩を投与する、免疫活性化方法。

〔９〕 免疫細胞の代謝促進のための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

〔１０〕 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、免疫細胞の代謝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、免疫活性化用組成物、免疫細胞の代謝促進方法及び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 Aは、エルゴチオネインの基礎呼吸に関する酸素消費速度（OCR）に対する影響を示すグラフであり、図1 BはエルゴチオネインのATP関連呼吸に関するOCRに対する影響を示すグラフであり、図1 Cはエルゴチオネインの最大呼吸に関するOCRに対する影響を示すグラフである。

[図2]図2はエルゴチオネインのヒトPBMCにおける経時的な酸素消費速度（OCR）に対する影響を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の免疫細胞の代謝促進用組成物は、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。本発明の免疫細胞の代謝促進用組成物を、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] 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。

[0015] 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)、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。

[0016] 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。

[0017] 後記の実施例に示すように、Ｌーエルゴチオネインを添加すると、添加しなかった場合と比較して、末梢血単核細胞 (PBMC) の酸素消費速度 (OCR) が増加し、また、ミトコンドリアの代謝が有意に増加した。

ミトコンドリアは、エネルギーをアデノシン三リン酸 (ATP) の形で生成し、還元して水となるような酸素を利用する有機体全てに存在する細胞内小器官である。末梢血単核細胞 (PBMC) のミトコンドリアの代謝の増加は、ミトコンドリアの基礎呼吸、最大呼吸の増加、ミトコンドリアのATP産生量の増加等により示される。ミトコンドリアの基礎呼吸、最大呼吸の増加

及びATP産生量の増加は、すなわち、ミトコンドリア機能の活性化によるエネルギー産生の増加であり、これらを免疫細胞の代謝促進の指標とすることができる。

よって、レーエルゴチオネインは、免疫細胞の代謝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、細胞の酸素消費速度（OCR）、ミトコンドリアの基礎呼吸、最大呼吸及びATP産生量は、公知の方法で測定することができ、例えば、後記の実施例に示すように、XFe96フラックスアナライザー（Agilent Technologies社製）を用いて測定することができる。

[0018] 本発明の組成物は、免疫細胞におけるミトコンドリア機能の活性化により免疫細胞の代謝を促進することが好ましい。上述の通り、レーエルゴチオネインを使用すると、使用しなかった場合と比較して、末梢血単核細胞（PBMC）のミトコンドリアの基礎呼吸、ATP産生、最大呼吸が有意に増加し、ミトコンドリアの代謝が有意に増加したため、ミトコンドリア機能が活性化されている。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活性化により免疫細胞の代謝を促進するために使用することができる。

[0019] 本発明において、免疫細胞は、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞及び単球から選択される少なくとも一種であることが好ましい。末梢血単核細胞（PBMC）はリンパ系、脾臓、肝臓または骨髄には留まらず、体内を循環する末梢血中に存在し、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞及び単球の4つの細胞型から構成されるためである。本発明の組成物は、末梢血単核細胞（PBMC）におけるミトコンドリア機能の活性化によりT細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞及び単球から選択される少なくとも1種の免疫細胞の代謝を促進することが好ましい。

[0020] レーエルゴチオネイン又はその塩は、免疫細胞の代謝促進作用、及び、免疫細胞におけるミトコンドリア機能の活性化作用を有するため、免疫活性化作用を有する。レーエルゴチオネイン又はその塩は、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。一態様において、免疫細胞の代謝促進用

組成物は、例えば、免疫活性化のため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は、免疫活性化用組成物に使用することができる。本発明の第一の態様の組成物を含む免疫活性化用組成物も、本発明の一つである。

以下、免疫活性化用組成物を本発明の第二の態様の組成物もという。

[0021] 本発明の第一の態様の組成物及び第二の態様の組成物は、免疫活性化作用を有し、免疫機能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。

[0022] 免疫機能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。

本発明の組成物は、上記の症状又は疾患から選択される少なくとも1種を予防又は改善するために使用されることが好ましい。

[0023] 以下、本明細書において、本発明の免疫細胞の代謝促進用組成物及び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。

[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、本発明の免疫細胞の代謝促進用組成物は、免疫細胞の代謝促進剤ということもできる。また、一態様において本発明の免疫活性化用組成物は、免疫活性化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。

[0025] 本発明の組成物は、本発明の効果を損なわない限り、Ｌー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、Ｔｏｌｌ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。

[0026] 例えば本発明の組成物を飲食品とする場合、Ｌー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。

[0027] 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ーエルゴチ

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。

[0028] 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。

[0029] 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ーエルゴチオネインの塩の場合は、当該塩のモル数に、Ｌー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。

[0030] 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、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、免疫細胞の代謝促進効果が得られるような量であればよく、免疫機能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。

[0031] 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ーエルゴチオネイン又はその塩の摂取量は、１日当たり、Ｌー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ーエルゴチオネイン又はその塩の摂取量は、Ｌー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ー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ーエルゴチオネイン又はその塩の投与量は、１日当たり、Ｌー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。

[0032] 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。

[0033] 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、より優れた免疫細胞の代謝促進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。

[0034] 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、免疫細胞の代謝促進を必要とする又は希望する対象、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、投与対象として、免疫機能の低下によって引き起こされる状態又は疾患を有する対象が挙げられる。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。また、本発明の組成物の投与対象は、加齢に伴って免疫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。

[0035] 本発明の組成物には、免疫細胞の代謝促進により発揮される機能、免疫機能

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、「免疫細胞の代謝促進」、「ミトコンドリア機能の活性化」、「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。

[0036] 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、免疫細胞の代謝促進方法。

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、ミトコンドリア機能の活性化による免疫細胞の代謝促進方法。

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、免疫活性化方法。

免疫細胞の代謝促進のための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

ミトコンドリア機能の活性化による免疫細胞の代謝促進のための、Ｌ－エルゴチオネイン又はその塩の使用。

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、免疫細胞の代謝を促進することができ、また、ミトコンドリア機能の活性化効果により免疫細胞の代謝を促進することができ、免疫活性化効果を得ることができる。一態様において、免疫細胞の代謝促進方法は、例えば、免疫活性化のために使用することができる。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。

[0037] 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、免疫細胞の代謝の促進によって、また、ミトコンドリア機能の活性化による免疫細胞の代謝の促進によって、免疫活性化効果を得るために使用することができる。

[0038] 上記方法及び使用においては、免疫細胞の代謝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。

また、上記方法及び使用においては、ミトコンドリア機能の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。

また、上記方法及び使用においては、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。

[0039] L-エルゴチオネイン又はその塩は、免疫細胞の代謝促進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、免疫細胞の代謝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、免疫細胞の代謝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。

また、L-エルゴチオネイン又はその塩は、ミトコンドリア機能活性化のため

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、ミトコンドリア機能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、ミトコンドリア機能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。

また、L-エルゴチオネイン又はその塩は、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、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、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

[0040] 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。

[0041] <実施例 1>

ミトコンドリア機能に対する本発明の化合物（L-エルゴチオネイン）の効果を分析した。ヒト末梢血単核細胞（PBMC）にエルゴチオネインを下記条件で添加し、リアルタイムで、XF96フラックスアナライザー（Agilent Technologies社製）を使用して細胞外酸素レベルおよびpHを測定した。XF技術は、固体状態センサーを使用して、酸素消費速度（OCR）と細胞外酸性化率（ECAR）の両方を同時に測定して、酸化的リン酸化（OXPHOS）と解糖に対する効果を同時に求めるものである。得られた酸素消費速度（OCR）に関する結果を図2に示す。次いで、細胞をミトコンドリア機能の種々の阻害剤に順次曝露して、細胞代謝を評価した。

[0042] （ヒトPBMCへのエルゴチオネイン添加条件）

ヒトPBMCはXFアッセイ培地（XF RPMI 1640培地）中に保持

した。その際、L-エルゴチオネインが終濃度0、10、30、100 μM になるように調製した。30,000個/50 μL /ウェルの細胞をPDLコートしたXF96ウェル細胞培養プレートに播種し、200g、1分間遠心分離にて細胞を接着させた。37℃、CO₂非存在下で20分培養後、130 μL のXFアッセイ培地を静かに添加し、さらに40分間37℃、CO₂非存在下で培養した。得られたエルゴチオネインが添加されたヒトPBMCについて、下記のミトコンドリアストレス試験を行った。

[0043] <ミトコンドリアストレス試験>

実験にはXF ミトストレスキット (Agilent Technologies社製)を用いた。得られたエルゴチオネインが添加されたヒトPBMCに下記(1)～(3)の化合物を順次細胞に加え、OCRを測定することにより、ミトコンドリア機能評価における主要な指標である基礎呼吸、ATP産生、最大呼吸などのパラメーターを算出した。得られた結果を、図1A(基礎呼吸)、図1B(ATP産生)及び図1C(最大呼吸)に示す。これにより、ミトコンドリア代謝の考えられる機序の理解を助けることができる。

化合物：

(1) 1 μM オリゴマイシン、

(2) 1 μM FCCP (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)、および

(3) 0.5 μM ロテノンおよびアンチマイシンA

(1)～(3)の化合物を順に加えてOCRを測定することにより、順にミトコンドリアの基礎呼吸、ATP産生、最大呼吸を評価できる。

[0044] なお、図1A～図1Cにおいて、得られた値は、平均値±標準誤差で示した。有意差検定は、Excelの分析ツールを用いて、Dunnett検定(等分散を仮定した多重比較による検定、p値)により行った、エルゴチオネインの終濃度0 μM に対する検定結果である(*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$)。

- [0045] オリゴマイシンは、ATPシンターゼの公知の阻害剤であり、ATPの生成を妨げる。オリゴマイシン処理によって、ATP産生およびATP代謝回転に関連した酸素消費量の測定値が提供される。オリゴマイシンを加えると、通常条件下ではOCRが低下する結果となり、残余OCRは、自然なプロトン漏出に関連したものである。
- [0046] FCCPは、プロトンフォアであり、ATP産生からの公知の酸素消費脱共役剤である。FCCP処理によって、達成可能な最大の電子伝達および酸素消費速度を可能にし、予備容量の測定値が提供される。
- [0047] ロテノンおよびアンチマイシンAは、それぞれ、電子伝達鎖の複合体IおよびIIIの公知の阻害剤である。これらの成分による処理によって、電子伝達は完全に阻害され、残余酸素消費は、酸素を必要とする酵素による非ミトコンドリア活動によるものとなる。
- [0048] 図1Aはエルゴチオネインの基礎呼吸に関するOCRに対する影響を示すグラフであり、エルゴチオネインの終濃度が10 μ M、30 μ M、100 μ Mで添加されたヒトPBMCにおいて、ミトコンドリアの基礎呼吸が有意に増加していることが確認できる。
- [0049] 図1BはエルゴチオネインのATP関連呼吸に関するOCRに対する影響を示すグラフであり、エルゴチオネインの終濃度が10 μ M、30 μ M、100 μ Mで添加されたヒトPBMCにおいて、ミトコンドリアのATP産生が有意に増加していることが確認できる。
- [0050] 図1Cはエルゴチオネインの最大呼吸に関するOCRに対する影響を示すグラフであり、エルゴチオネインの終濃度が10 μ M、30 μ M、100 μ Mで添加されたヒトPBMCにおいて、ミトコンドリアの最大呼吸が有意に増加していることが確認できる。
- [0051] 図2はエルゴチオネインのヒトPBMCにおける経時的な酸素消費速度（OCR）に対する影響を示すグラフであり、エルゴチオネインの終濃度が10 μ M、30 μ M、100 μ Mで添加されたヒトPBMCにおいて、ミトコンドリアの酸素消費速度が増加していることが確認できる。

[0052] 以上、図 1 A～図 1 C の結果から、L-エルゴチオネインを添加することにより、ヒト P B M C におけるミトコンドリアの基礎呼吸、A T P 産生、最大呼吸が有意に増加していることが確認され、ミトコンドリア機能が活性化され、免疫細胞であるヒト P B M C の代謝が促進されていることが分かる。また、図 2 の結果から、ヒト P B M C に L-エルゴチオネインを添加することにより、免疫細胞であるヒト P B M C の酸素消費速度（O C R）が向上しており、免疫細胞の代謝が促進されていることを確認した。

請求の範囲

- [請求項1] L-エルゴチオネイン又はその塩を有効成分として含有する、免疫細胞の代謝促進用組成物。
- [請求項2] ミトコンドリア機能の活性化により免疫細胞の代謝を促進する請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 請求項1又は2に記載の組成物を含む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のいずれか一項に記載の組成物。
- [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、免疫細胞の代謝促進方法。
- [請求項8] L-エルゴチオネイン又はその塩を投与する、免疫活性化方法。
- [請求項9] 免疫細胞の代謝促進のための、L-エルゴチオネイン又はその塩の使用。
- [請求項10] 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。