

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年8月22日(22.08.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/172003 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4172 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A23L 33/175 (2016.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/004718

(22) 国際出願日: 2024年2月13日(13.02.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-022661 2023年2月16日(16.02.2023) JP

(71) 出願人: サントリーホールディングス株式会社(SUNTORY HOLDINGS LIMITED) [JP/JP]; 〒5308203 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 勝部 諒(KATSUBE, Makoto); 〒6190284 京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP).
中村 友美(NAKAMURA, Yumi); 〒6190284 京

都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP). 鈴木 寿栄(SUZUKI, Toshihide); 〒6190284 京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP).

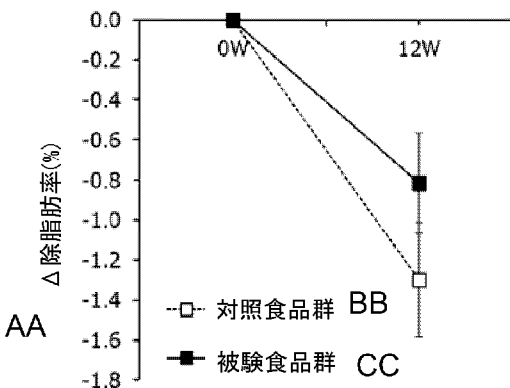
(74) 代理人: 弁理士法人 W i s e P l u s (WISEPLUS IP FIRM); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原3丁目5番36号 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,

(54) Title: ERGOTHIONEINE-CONTAINING MUSCULAR ATROPHY SUPPRESSING COMPOSITION AND SRC TYROSINE KINASE INHIBITING COMPOSITION

(54) 発明の名称: エルゴチオネインを含有する筋萎縮抑制用組成物及び S r c チロシンキナーゼ阻害用組成物

[図1]



AA Fat removal rate (%)
BB Control food group
CC Test food group

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a muscular atrophy suppressing composition. The present invention pertains to a muscular atrophy suppressing composition containing ergothioneine or a salt thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、筋萎縮抑制用組成物を提供することを目的とする。本発明は、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、筋萎縮抑制用組成物に関する。

[続葉有]

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

エルゴチオネインを含有する筋萎縮抑制用組成物及びSrcチロシンキナーゼ阻害用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、エルゴチオネインを含有する筋萎縮抑制用組成物及びSrcチロシンキナーゼ阻害用組成物等に関する。

背景技術

[0002] 世界的に高齢化が増加しており、高齢者が寝たきりになる、活動量が低下するなどして筋萎縮を発症し、さらに活動量が減って筋萎縮が進行するという悪循環に陥ることが問題になっている。筋肉量を増加させるには、継続して筋肉トレーニングを行うことが唯一の確実な方法であるが、高齢者になるほど代謝機能が減退し、トレーニングを行うだけでは十分に筋肉量を維持することができない。従って、筋萎縮を防止することができる医薬品や飲食品に対する要望は大きい。

[0003] 筋肉は筋タンパク質の合成系と分解系によってバランスが保たれており、合成系と分解系には、それぞれ別の要因が関与している。筋タンパクの合成には、アミノ酸やエネルギーなどの材料が必要であり、筋タンパクに適した種類の食事が必要になる。しかしながら、高齢者は若年層と比べて食欲が低下している。従って、高齢者の筋萎縮の防止には、筋タンパクの分解系を抑制することが重要であり、効果が高いと考えられる。

[0004] Srcチロシンキナーゼファミリーは、急性炎症反応に関与する細胞内シグナル伝達タンパクとして重要であり、そのリン酸化は炎症性メディエーターの発現や産生の程度を決定する大きな要素のひとつである。Srcチロシンキナーゼは筋肉に発現しており、これを阻害することで筋肉細胞の分解が抑制される。

[0005] 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含む筋分化を促進する組成物が開示されており、実施例で、エルゴチオネインを含む培地でC2C12細胞を培養すると、C2C12細胞から筋細胞への分化が促進されたこと、筋分化を誘導するMyoD mRNA発現レベルが増加したことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2020/004014号

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、特許文献1では、筋萎縮に対する効果やSrcチロシンキナーゼの阻害については何ら記載されていない。

[0008] 本発明は、筋萎縮抑制用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、Src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。

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-エルゴチオネイン又はその塩が、筋萎縮を抑制する作用を有すること、及び、Srcチロシンキナーゼを阻害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、以下の筋萎縮抑制用組成物等に関する。

〔1〕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、筋萎縮抑制用組成物。

〔2〕筋萎縮が、加齢による筋萎縮である、上記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕ATP感受性カリウムチャネルを介して筋萎縮を抑制する、上記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕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、Srcチロシンキナーゼ阻害用組成物。

〔５〕経口用組成物である上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の組成物。

〔６〕飲食品である上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の組成物。

〔７〕「筋肉減少抑制」、「筋肉維持」、「筋肉改善」、「筋力低下抑制」、「筋力維持」、「筋力改善」、「歩行機能の改善」、「歩行機能の維持」、「運動機能改善」、「運動機能維持」、「加齢によって衰える筋肉の維持」、「加齢によって衰える筋力の維持」及び「体力維持」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〕～〔６〕のいずれかに記載の組成物。

〔８〕エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、筋萎縮抑制方法。

〔９〕エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、Srcチロシンキナーゼ阻害方法。

〔１０〕筋萎縮を抑制するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。

〔１１〕Srcチロシンキナーゼを阻害するための、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、筋萎縮抑制用組成物を提供することができる。また、本発明によれば、Src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。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図１は、被験食品群及び対照食品群における除脂肪率の変化（ Δ 除脂肪率（％））を示すグラフである。

[図2]図２は、L-エルゴチオネインによるSrcチロシンキナーゼの阻害活性を評価したグラフである。

[図3]図３は、L-エルゴチオネインによるATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性を評価したグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の筋萎縮抑制用組成物は、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。

エルゴチオネインは、含硫アミノ酸の一種である。本発明において、エルゴチオネインは、好ましくはL-エルゴチオネインである。

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] 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、ホワイトボタンマッシュルーム、クリミニマッシュルーム、ポータベラ (*Portabell*a) 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。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。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-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、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、安全性が高い筋萎縮抑制用組成物を提供することができる。

[0016] 筋萎縮とは、筋肉が痩せることである。筋萎縮には、筋肉自体の病気による筋萎縮（筋原性筋萎縮）と、筋肉に運動の指令を直接伝えている運動神経の障害による筋萎縮（神経原性筋萎縮）がある。筋肉や神経にこのような病気がなくても、筋肉は使わなければ痩せるものであり、この状態を廃用性筋萎縮という。また、全身の筋肉の量は加齢とともに減少する（加齢による筋萎縮）。一態様において、本発明の組成物は、加齢による筋萎縮の抑制のために好ましく使用され、加齢による筋萎縮の予防のためにより好ましく使用される。

[0017] 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、除脂肪率の低下が抑制された。

除脂肪体重（Lean body mass：LBM）とは、体重から脂肪の重量を除いた重量であり、筋肉の割合を知るための指標である。除脂肪体重の増減を調べることにより、筋肉重量の増減を知ることができる。除脂肪率とは、全体重に対する除脂肪体重の割合である。除脂肪率の低下は、筋肉量の低下を示す。従って、除脂肪率の低下が抑制されたことは、筋肉量の低下が抑制されたことを示す。よって、エルゴチオネインは、筋萎縮抑制のための有効成分として使用することができる。

[0018] また、後記の実施例に示すように、L-エルゴチオネインは、Srcチロシンキナーゼを阻害した。また、L-エルゴチオネインは、ATP感受性カリウム（KATP）チャネルへの基質の結合を阻害した。

Srcチロシンキナーゼは筋肉に発現しており、これを阻害することで筋肉細胞の分解が抑制されることが知られている。従って、エルゴチオネインは

、Srcチロシンキナーゼを阻害することによって筋肉細胞の分解を抑制し、筋萎縮抑制効果を示す。

KATPチャネルは筋肉に発現しており、筋萎縮プロセスの調節に関与していることが知られている。よって、エルゴチオネインは、ATP感受性カリウムチャネルを介して、筋萎縮抑制効果を有すると考えられる。

[0019] 本発明の組成物は、筋萎縮を抑制するために使用される。筋萎縮の抑制は、筋萎縮を予防すること、筋萎縮の進行を遅延させること、筋萎縮の進行を防止すること等を包含する。筋萎縮の予防は、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。筋萎縮の抑制によって、筋肉量の減少抑制、筋肉量の維持等の効果が得られる。

[0020] 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。

[0021] 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。

[0022] 本発明の組成物は、本発明の効果を損なわない限り、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。

[0023] 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よい。

[0024] 例えば本発明の組成物を飲食品とする場合、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。

[0025] 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、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。

[0026] 本発明の組成物を飼料とする場合には、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。

[0027] 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、筋萎縮の抑制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。一態様において、本発明の組成物は、中高年者用の筋萎縮抑制用組成物として好適に使用される。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。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、筋萎縮の抑制を目的として、健常者に対して使用することもできる。本発明において、特に好ましい対象は、50歳以上、65歳未満の健常なヒトであり、最も好ましい対象は、50歳以上、55歳未満の健常なヒトである。

[0028] 本発明の組成物に含まれる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エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、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エルゴチオネイン又はその塩の含有量は、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。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。

[0029] 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。

[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。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、筋萎縮の抑制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、その投与量は、エルゴチオネイン又はその塩の投与量（エルゴチオネイン換算）として、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、エルゴチオネイン又はその塩の投与量（エルゴチオネイン換算）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、体重60kgあたり、1日あたり上記量の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。

[0032] 本発明の組成物は、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、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。

[0033] 本発明の組成物には、例えば、筋萎縮を抑制する旨の機能の表示、筋萎縮の抑制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、「筋肉減少抑制」、「筋肉維持」、「筋肉改

善」、「筋力低下抑制」、「筋力維持」、「筋力改善」、「歩行機能の改善」、「歩行機能の維持」、「運動機能改善」、「運動機能維持」、「加齢によって衰える筋肉の維持」、「加齢によって衰える筋力の維持」及び「体力維持」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。

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。

[0034] 上記のように、エルゴチオネイン又はその塩は、S r cチロシンキナーゼ阻害作用を有する。エルゴチオネイン又はその塩は、S r c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。本発明の組成物は、S r cチロシンキナーゼ阻害用組成物として使用することもできる。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S r cチロシンキナーゼ阻害用組成物も、本発明の一つである。

S r cチロシンキナーゼ阻害用組成物の有効成分、有効成分の含有量及び投与量、投与対象、その他の態様は、上記の筋萎縮抑制用組成物と同様である。

[0035] 上述のように、エルゴチオネイン又はその塩は、K A T Pチャネルへの基質結合を阻害する。従って、エルゴチオネイン又はその塩は、K A T Pチャネルへの基質結合阻害のための有効成分として使用することもできる。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K A T Pチャネルへの基質結合阻害用組成物も本発明の一つである。

[0036] 本発明は、以下の方法も包含する。

エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、筋萎縮抑制方法。

エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、S r cチロシンキナーゼ阻害方法。

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。

。

[0037] 本発明は、以下の使用も包含する。

筋萎縮を抑制するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。

S r c チロシンキナーゼを阻害するための、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。

。

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、筋萎縮を抑制することが可能となる。

[0038] 上記の方法及び使用において、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。エルゴチオネイン又はその塩として、エルゴチオネイン又はその塩 1 種を使用してもよく、2 種以上を使用してもよい。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）、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、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。

[0039] 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）のエルゴチオネイン又はその塩を使用すればよい。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。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。

[0040] 本発明は、筋萎縮抑制用組成物を製造するための、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、S r c チロシンキナーゼ阻害用組成物を製造するための、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、筋萎縮の抑制における使用のためのエルゴチオネイン又はその塩でもある。

[0041] 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。

実施例

[0042] 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。

[0043] <実施例1>

(ヒトを対象にした筋萎縮の評価)

エルゴチオネイン配合サプリメントがヒトの除脂肪率に与える影響を評価することを目的として、50歳以上55歳以下の健常な男女（被験食品群12名、対照食品群11名、合計23名）を対象に、エルゴチオネイン8mg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回、12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。

[0044] 除脂肪率の評価は、体組成計DC-430Aセパレートタイプ（株式会社タニタ製）を用いた。まず、試験開始前（被験食品又は対照食品摂取開始前）に、体組成計で被験者の除脂肪率を評価した。また、被験食品又は対照食品を12週間摂取後に、再度被験者の除脂肪率を測定した（12週目検査）。

[0045] （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8mg）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、ステアリン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが使用されている。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。

[0046] 被験食品群の被験者の除脂肪率（％）の平均値を、被験食品群の除脂肪率とした。対照食品群の被験者の除脂肪率（％）の平均値を、対照食品群の除脂肪率とした。また、各群について、１２週目検査時の除脂肪率から、試験開始前検査時の除脂肪率を引くことで、除脂肪率の変化量（ Δ 除脂肪率（％））を求めた。試験開始前検査時の除脂肪率の変化量（ Δ 除脂肪率（％））は０とした。

[0047] 図１は、被験食品群及び対照食品群における除脂肪率の変化（ Δ 除脂肪率（％））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、除脂肪率の低下が抑制された。この結果から、Ｌ－エルゴチオネインは筋萎縮を抑制することが明らかとなった。

図１中、黒四角（■）は被験食品群、白四角（□）は対照食品群である。横軸の「０Ｗ」は、試験開始前検査時を、「１２Ｗ」は、１２週目検査時を示す。

[0048] ＜実施例２＞

（Srcチロシンキナーゼの阻害活性評価）

Ｌ－エルゴチオネインが除脂肪量を維持する分子ターゲットを評価するため、Srcチロシンキナーゼに対する*in vitro*アッセイを実施した。*in vitro*アッセイは、Eurofins Panlabsへの委託試験で実施した。試験は、下記の方法で行った。

[0049] 昆虫細胞で発現させたヒト組換えSrcチロシンキナーゼを使用した。０．０２３ μ g/mLのSrcチロシンキナーゼを、HEPESバッファー（pH 7.4）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、１０００ μ M）とともに３７℃で１５分間プレインキュベートした。さらに０．２mg/mL poly（Glu：Tyr）、１０ μ M ATP、０．２５ μ M Ci [γ ³²P] ATPを添加して反応を開始し、３０分間のインキュベート後、３％H₃PO₄を添加して反応を停止させた。反応液中

に形成された $[^{32}\text{P}]$ Poly (Glu : Tyr) の量を指標に、L-エルゴチオネインの阻害活性を評価した。形成された $[^{32}\text{P}]$ Poly (Glu : Tyr) の量が少ないほど、Srcチロシンキナーゼの活性が阻害されている。

[0050] 図2は、L-エルゴチオネインによるSrcチロシンキナーゼの阻害活性を評価したグラフである。横軸の濃度 (μM) は、L-エルゴチオネインの濃度である。

Srcチロシンキナーゼの阻害活性の割合 (%) は、以下の手順で求めた。L-エルゴチオネインを添加しない反応液 (コントロール) の $[^{32}\text{P}]$ Poly (Glu : Tyr) の量をSrcチロシンキナーゼ活性100%とし、L-エルゴチオネインを添加した反応液中の $[^{32}\text{P}]$ Poly (Glu : Tyr) の量 (%) から、コントロールに対するSrcチロシンキナーゼの相対活性 (%) を求めた。そして、コントロールのSrcチロシンキナーゼ活性 (100%) から、L-エルゴチオネイン添加時のSrcチロシンキナーゼの相対活性 (%) を引くことで、Srcチロシンキナーゼの阻害活性 (%) を求めた。

L-エルゴチオネインは、Srcチロシンキナーゼに対して阻害活性を示した。Srcチロシンキナーゼは筋肉に発現しており、阻害することで筋肉細胞の分解が抑制されることが知られている。よって、L-エルゴチオネインは、Srcチロシンキナーゼを阻害することによって筋肉細胞の分解を抑制し、上記の筋萎縮抑制効果を示したと推察される。

[0051] <実施例3>

(ATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性評価)

L-エルゴチオネインが除脂肪量を維持する分子ターゲットを評価するため、ATP感受性カリウムチャネルに対する *in vitro* アッセイを実施した。*in vitro* アッセイは、Eurofins Panlabsへの委託試験で実施した。試験は、下記の方法で行った。

[0052] ラット大脳皮質の膜画分400 μg (KATPチャネルを含む; Eurof

ins Cerep社製)を、50mM Tris-HClバッファー (pH 7.4) 中で、0.1 nM [^3H] glibenclamide及びL-エルゴチオネイン (L-エルゴチオネイン濃度: 100 μM 又は1000 μM) とともに22℃で60分間インキュベートした。glibenclamideは、KATPチャネル抑制剤である。非特異的結合は、1 μM glibenclamideの存在下で求めた (L-エルゴチオネイン非含有)。glibenclamideが過剰量存在すると、[^3H] glibenclamideはKATPチャネルへ結合できなくなるため、そこで検出される放射活性は非特異的な結合である。膜画分をフィルターでろ過して洗浄し、放射活性を指標にL-エルゴチオネインの基質結合阻害活性を評価した。KATPチャネルに結合している [^3H] glibenclamideが多いと、膜画分の放射活性が強くなる。

[0053] 図3は、L-エルゴチオネインによるATP感受性カリウムチャネルの基質結合阻害活性を評価したグラフである。横軸の濃度 (μM) は、L-エルゴチオネインの濃度である。KATPチャネルの基質結合阻害活性 (%) は、以下の手順により求めた。L-エルゴチオネイン非含有の反応液 (コントロール) 中の膜画分の放射活性を100%とし、L-エルゴチオネインを添加した反応液中の膜画分の放射活性から、L-エルゴチオネイン添加時 (100 μM 又は1000 μM) の、コントロールに対する相対活性 (%) を求めた。L-エルゴチオネインによって、glibenclamideのKATPチャネルへの結合が阻害されると、膜画分の放射活性が弱くなる。そして、コントロールの膜画分の放射活性 (100%) から、L-エルゴチオネイン添加時の相対活性 (%) を引くことで、KATPチャネルへの基質結合阻害活性 (%) を求めた。

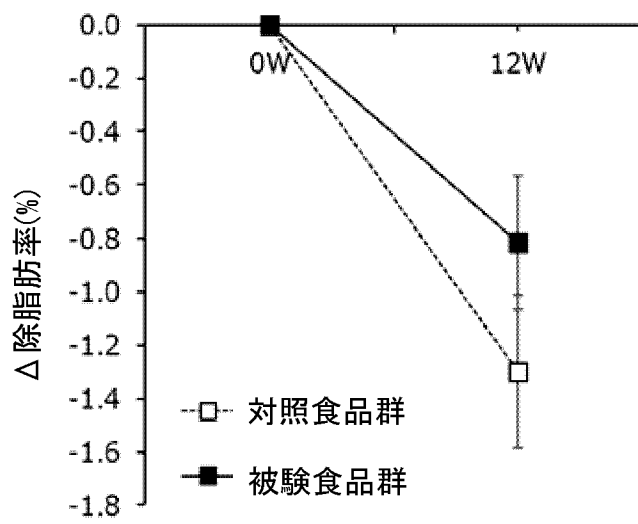
[0054] L-エルゴチオネインは、ATP感受性カリウムチャネルに対して、基質であるglibenclamideの結合阻害活性を示した。ATP感受性カリウムチャネルは筋肉にも発現しており、筋萎縮プロセスの調節に関与していることが知られている。よって、L-エルゴチオネインは、ATP感受性

カリウムチャネルを介して、上記の筋萎縮抑制効果を示したと推察される。

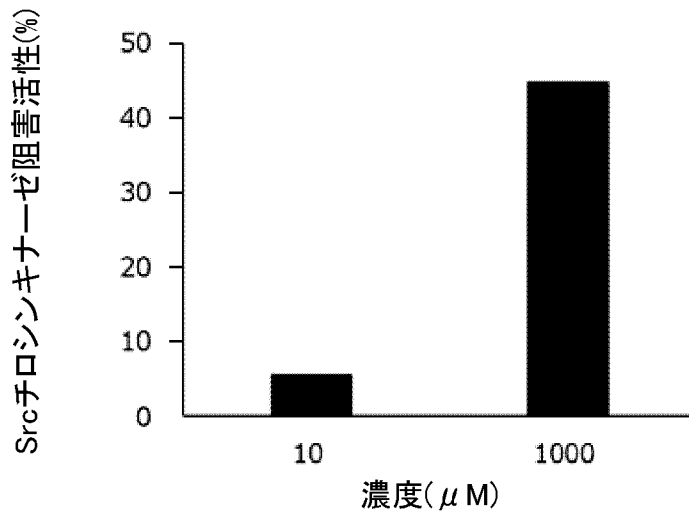
請求の範囲

- [請求項1] 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、筋萎縮抑制用組成物。
- [請求項2] 筋萎縮が、加齢による筋萎縮である、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] A T P感受性カリウムチャネルを介して筋萎縮を抑制する、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 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、S r cチロシンキナーゼ阻害用組成物。
- [請求項5] 経口用組成物である請求項1又は4に記載の組成物。
- [請求項6] 飲食品である請求項5に記載の組成物。
- [請求項7] 「筋肉減少抑制」、「筋肉維持」、「筋肉改善」、「筋力低下抑制」、「筋力維持」、「筋力改善」、「歩行機能の改善」、「歩行機能の維持」、「運動機能改善」、「運動機能維持」、「加齢によって衰える筋肉の維持」、「加齢によって衰える筋力の維持」及び「体力維持」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4に記載の組成物。
- [請求項8] エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、筋萎縮抑制方法。
- [請求項9] エルゴチオネイン又はその塩を対象に投与する、S r cチロシンキナーゼ阻害方法。
- [請求項10] 筋萎縮を抑制するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。
- [請求項11] S r cチロシンキナーゼを阻害するための、エルゴチオネイン又はその塩の使用。

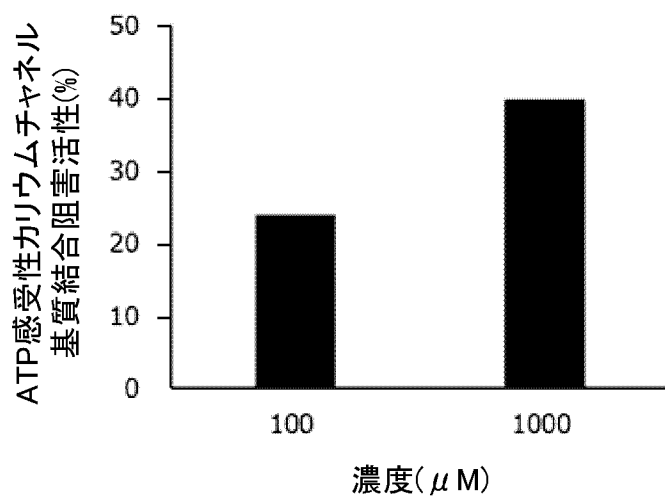
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/004718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4172(2006.01)i; **A23L 33/175**(2016.01)i; **A61P 3/00**(2006.01)i; **A61P 21/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i
FI: A61K31/4172; A61P3/00; A61P21/00; A61P43/00 111; A23L33/175

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4172; A23L33/175; A61P3/00; A61P21/00; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RODA, Elisa et al., Neuroprotective metabolites of <i>Herichium erinaceus</i> promote neuro-healthy aging, International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22:6379 particularly, abstract, 2. Results, 3. Discussion, 4. Materials and methods, fig. 2-4	1-11
X	RODA, Elisa et al., Searching for a Longevity Food, We Bump into <i>Herichium erinaceus</i> Primordium Rich in Ergothioneine: The "Longevity Vitamin" Improves Locomotor Performances during Aging, Nutrients, 11 March 2022, 14:1177 particularly, abstract, 2. Materials and Methods, 3. Results, 4. Discussion, fig. 3, 7	1-11
A	WO 2020/004014 A1 (NAGASE & CO., LTD.) 02 January 2020 (2020-01-02) claim 14, paragraph [0025], fig. 1	1-11
A	WO 2022/230493 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 03 November 2022 (2022-11-03) paragraphs [0047]-[0048], fig. 3	1-11
E, X	WO 2024/038821 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 22 February 2024 (2024-02-22) claims 1-6, fig. 1-8	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2024

Date of mailing of the international search report

14 May 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/004718

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2020/004014	A1	02 January 2020	US 2021/0130787 A1 claim 14, paragraph [0054], fig. 1 EP 3816278 A1	
WO	2022/230493	A1	03 November 2022	CN 117202798 A paragraphs [0047]-[0048], fig. 3	
WO	2024/038821	A1	22 February 2024	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/4172(2006.01)i; A23L 33/175(2016.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/4172; A61P3/00; A61P21/00; A61P43/00 111; A23L33/175		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/4172; A23L33/175; A61P3/00; A61P21/00; A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	RODA, Elisa et al., Neuroprotective metabolites of Hericium erinaceus promote neuro-healthy aging, International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22:6379 特に, Abstract, 2.Results, 3.Discussion, 4.Materials and Methods, Figure 2-4	1-11
X	RODA, Elisa et al., Searching for a Longevity Food, We Bump into Hericium erinaceus Primordium Rich in Ergothioneine: The "Longevity Vitamin" Improves Locomotor Performances during Aging, Nutrients, 2022.03.11, 14:1177 特に, Abstract, 2.Materials and Methods, 3.Results, 4.Discussion, Figure 3, 7	1-11
A	WO 2020/004014 A1 (長瀬産業株式会社) 02.01.2020 (2020-01-02) 請求項14、段落[0025]、図1	1-11
A	WO 2022/230493 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 03.11.2022 (2022-11-03) [0047]-[0048]、図3	1-11
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25.04.2024	国際調査報告の発送日 14.05.2024	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 金子 亜希 4C 3956 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
E, X	W0 2024/038821 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 22.02.2024 (2024 - 02 - 22) 請求項1-6、図1-8	1-11

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/004718

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2020/004014	A1	02.01.2020	US 2021/0130787 A1 Claim 14, [0054], Fig.1 EP 3816278 A1	
WO	2022/230493	A1	03.11.2022	CN 117202798 A [0047]-[0048], 図3	
WO	2024/038821	A1	22.02.2024	(ファミリーなし)	