

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2025-78039

(P2025-78039A)

(43)公開日 令和7年5月19日(2025.5.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10	2 B 1 5 0
A 6 1 K 31/734(2006.01)	A 6 1 K 31/734	4 B 0 1 8
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 6
A 2 3 L 33/125(2016.01)	A 2 3 L 33/125	
A 2 3 K 20/163(2016.01)	A 2 3 K 20/163	

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全18頁)

(21)出願番号 特願2024-190915(P2024-190915)	(71)出願人 520463293
(22)出願日 令和6年10月30日(2024.10.30)	一般社団法人健大トランスレーショナル リサーチセンター
(31)優先権主張番号 特願2023-189496(P2023-189496)	群馬県高崎市日高町450-1-A
(32)優先日 令和5年11月6日(2023.11.6)	(74)代理人 110002251
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	弁理士法人真久特許事務所
	(72)発明者 荻原 琢男
	群馬県高崎市中大類町37-1番地 学 校法人高崎健康福祉大学内
	(72)発明者 井田 健司
	群馬県高崎市中大類町37-1番地 学 校法人高崎健康福祉大学内
	(72)発明者 本間 洋子
	群馬県高崎市中大類町37-1番地 学 校法人高崎健康福祉大学内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アルギン酸カルシウム粉末を含む血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを用いた経口摂取製品

(57)【要約】

【課題】 飲食品等に配合し又は直接に摂取できるもので、ナトリウムイオンの血中への吸収を抑制でき、又はさらに体内のナトリウムイオンを効率的かつ速やかに排出でき、摂取しても副作用が少なく生体内安全性が高く、大量生産又は大量入手が可能な血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを用いた経口摂取製品を提供する。

【解決手段】 血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有するものである。前記アルギン酸カルシウム粉末が、粒径を80メッシュを通過する粒径以下、好ましくは270メッシュを通過する粒径以下とするものである。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有することを特徴とする血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 2】

前記アルギン酸カルシウム粉末が、粒径を 80 メッシュを通過する粒径以下とすることを特徴とする請求項 1 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 3】

前記アルギン酸カルシウム粉末が、粒径を 270 メッシュを通過する粒径以下とすることを特徴とする請求項 1 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

10

## 【請求項 4】

単回投与用、又は反復投与用であることを特徴とする請求項 1 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 5】

前記単回投与用であって、血中へのナトリウムイオン吸収抑制作用と、血中へのナトリウムイオン上昇抑制作用とを、有することを特徴とする請求項 4 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 6】

前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、単回当たりヒト又は動物の体重に対し  $0.006 \text{ g/kg} \sim 2 \text{ g/kg}$  となるように含有されていることを特徴とする請求項 5 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

20

## 【請求項 7】

前記反復投与用であって、さらにナトリウムイオンの糞中への排出促進作用を併有することを特徴とする請求項 4 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 8】

前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、一日当たりヒト又は動物の体重に対し  $0.006 \text{ g/kg} \sim 2 \text{ g/kg}$  となるように含有されていることを特徴とする請求項 7 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤。

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の前記血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を含有するもので、飲食品と飼料と医薬品とから選ばれる何れかであることを特徴とする経口摂取製品。

30

## 【請求項 10】

単回摂取用、又は反復摂取用であることを特徴とする請求項 9 に記載の経口摂取製品。

## 【請求項 11】

前記単回摂取用であって、血中へのナトリウムイオン吸収抑制作用と、血中へのナトリウムイオン上昇抑制作用とを、有することを特徴とする請求項 10 に記載の経口摂取製品。

## 【請求項 12】

前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、単回当たりヒト又は動物の体重に対し  $0.006 \text{ g/kg} \sim 2 \text{ g/kg}$  となるように含有されていることを特徴とする請求項 11 に記載の経口摂取製品。

40

## 【請求項 13】

前記反復摂取用であって、さらにナトリウムイオンの糞中への排出促進作用を併有することを特徴とする請求項 10 に記載の経口摂取製品。

## 【請求項 14】

前記反復摂取用であって、さらに血圧上昇抑制作用を併有することを特徴とする請求項 10 に記載の経口摂取製品。

## 【請求項 15】

前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、一日当たりヒト又は動物の体重に対し  $0.006 \text{ g/kg} \sim 2 \text{ g/kg}$  となるように含有されていることを特徴とする請

50

求項 13 ~ 14 の何れかに記載の経口摂取製品。

【請求項 16】

アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有する血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、又はそれを含有する飲食品と飼料と医薬品とから選ばれる経口摂取製品の投与による血中へのナトリウムイオン吸収抑制能を計測する方法であって、被験者又は被検動物に、食塩含有水溶液、及び前記血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤又は前記経口摂取製品を投与し、血中ナトリウムイオン濃度を経時的に測定し、コントロールからの上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度のうち上昇最高血中ナトリウムイオン濃度と、前記上昇最高血中ナトリウムイオン濃度の達成時間と、前記上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度の積算値との少なくとも何れかにより、血中へのナトリウムイオン吸収抑制能を測定して算出することを特徴とする血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測方法。

10

【請求項 17】

前記被検動物がラットであり、前記食塩含有水溶液が、0.3%食塩水であることを特徴とする請求項 16 に記載の血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルギン酸カルシウム粉末を含み、血中へのナトリウムイオンの吸収を抑制しつつ体内におけるナトリウムイオンを低下させて排出させる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを用いて経口摂取時に血中へのナトリウムイオンの吸収を抑制しつつ体内におけるナトリウムイオンを低下させて排出させる経口摂取製品に関するものである。

20

【背景技術】

【0002】

アルギン酸は、D-マンヌロン酸の -1,4 結合及び / 又は L-グルロン酸の -1,4 結合からなる直鎖分子であって、褐藻類などに主に含まれる多糖類である。アルギン酸は、遊離酸として、若しくはナトリウム塩・カリウム塩・カルシウム塩又はアンモニウム塩として食品添加物として用いられ、マヨネーズ、チーズ、トマトケチャップ、アイスクリーム、シャーベット、シロップ、しるこなど粘稠な食品の粘度を増したり乳化組織を安定化したりゲル化させたりするのに用いられる、汎用薬剤である。また、アルギン酸塩類として、アルギン酸塩が歯科印象材に、アルギン酸が繊維状ゲルとして手術糸に、アルギン酸塩が創傷被覆材に、アルギン酸ナトリウムが歯磨き粉の結合剤に、アルギン酸塩が育苗培土のバインダーに、アルギン酸ナトリウム粉末又は水溶液が消化管止血に用いられる。食品用、医療・化粧品用、工業・農業用として年間 4 万トンも使用されている。そのため、アルギン酸やその塩は、安全であることが十分に確認された物質である。

30

【0003】

近年、アルギン酸塩の様々な薬効が見出されている。例えば、特許文献 1 に、アルギン酸カルシウムを有効成分として含有する体内のコレステロール低下剤、及びそれを含有する飲食品・飼料・医薬品が開示され、特許文献 2 に、アルギン酸カルシウムを有効成分として含有し、0.15g 以上のアルギン酸カルシウムが、ヒトまたは動物に対して 1 日あたり 1 ~ 3 回で、少なくとも 1 日間経口投与されるように用いられることを特徴とする、体内の中性脂肪を低下させるための中性脂肪低下用薬剤、及びそれを含有する飲食品・飼料・医薬品が開示され、特許文献 3 に、アルギン酸カルシウムを有効成分として含有する、血中のプリン体代謝物を低下させるための血中プリン体代謝物低下剤、及びそれを含有する飲食品・飼料・医薬品が開示されている。

40

【0004】

また、特許文献 4 に、小麦粉とアルギン酸塩とを含む製麺原料を混練して得たうどん生地を製麺し、得られた麺線を茹で上げた後、カルシウム液に浸漬するアルギン酸カルシウムゲル形成処理を行い、その後、凍結処理又はフィルム充填後加熱殺菌処理を行う、粘弾性改善茹うどんであって、前記小麦粉と食塩のみを原料とし、前記粘弾性改善茹うどんと

50

同等の生地状態に混練して得たうどん生地を、同等の方法により同等の形状に製麺し、大気圧下で茹で上げ同等の水分に調整し、同じ流通温度帯で保存された対照茹うどんと比較して、摂食状態に茹で戻された麺線をレオメーターにより切断した際の破断応力を示す圧縮深度がより大きくなるように粘弾性が改善されており、かかる粘弾性の改善の手段が、製麺原料としての小麦粉が中力粉であり、中力粉と活性グルテンとアルギン酸塩に加えて、糊化粘度が小麦粉より高い澱粉の配合であることを特徴とする摂食後の血糖値上昇を抑制しうる粘弾性改善茹うどんが開示されている。

【0005】

ところで、食塩の過剰摂取は、生活習慣病、特に高血圧の原因となる。過剰に摂取したときにほぼ全量吸収された食塩中のナトリウムイオンがその血中濃度を上昇させ、その濃度を元に戻そうとして水分を溜め込んで血液中の水分が増加し、循環血液が増えるため、血液が血管を押す力が強まって血圧が上昇してしまう。そこで、ナトリウムイオンの排出を促すカリウム・マグネシウムを多く含有する大豆製品、乳製品、バナナ、アボカド、ブロッコリー、にんじん、アーモンド、いわし、しらす干しなどを積極的に摂取する食事療法や、尿中への水分とナトリウムの排出を促す利尿薬を投与する薬物療法が、行われている。

10

【0006】

食品に含有される成分のみでナトリウムイオンを排出するには、その食品を毎日摂取しなければならず面倒であり、利尿剤を長期間服用すると脱水・めまい・脱力感・血圧低下・電解質失調を惹き起こす恐れがある。

20

【0007】

本発明者らは、アルギン酸カルシウムの様々な薬効を検討している過程で、アルギン酸カルシウム粉末がナトリウムイオンを排出する効果を見出し、本発明を完成させた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開2016-3194号公報

【特許文献2】特開2017-95403号公報

【特許文献3】特開2018-148853号公報

【特許文献4】特許第6124431号公報

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は前記の課題を解決するためになされたもので、飲食品等に配合し又は直接に摂取できるもので、ナトリウムイオンの血中への吸収を抑制でき、又はさらに体内のナトリウムイオンを効率的かつ速やかに排出でき、摂取しても副作用が少なく生体内安全性が高く、大量生産又は大量入手が可能な血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを用いた経口摂取製品、並びにその有効性を調べるための血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測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】

40

【0010】

前記の目的を達成するためになされた血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有することを特徴とするものである。

【0011】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、前記アルギン酸カルシウム粉末が、粒径を80メッシュを通過する粒径以下とすることが好ましい。さらに細かいと一層好ましい。粒径を150メッシュを通過する粒径以下とするものであると、なお一層好ましい。

【0012】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、前記アルギン酸カルシウム粉末が、粒径を270メッシュを通過する粒径以下とするものであると、より一層好ましい。

50

## 【0013】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、例えば単回投与用、又は反復投与用である。

## 【0014】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、前記単回投与用であって、血中へのナトリウムイオン吸収抑制作用と、血中へのナトリウムイオン上昇抑制作用とを、有するものであってよい。

## 【0015】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、例えば、前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、単回当たりヒト又は動物の体重に対し0.006g/kg~2g/kgとなるように含有されているというものである。具体的には、単回投与・反復投与でのラットの結果に基づいて、ヒトに外挿したときの体表面積比で0.006g/kg~0.3g/kg、ヒトに外挿したときの体重比換算で0.04g/kg~2g/kgとなっている。

10

## 【0016】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、前記反復投与用であって、さらにナトリウムイオンの糞中への排出促進作用を併有するものであってよい。

## 【0017】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、例えば前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、一日当たりヒト又は動物の体重に対し0.006g/kg~2g/kgとなるように含有されているというものである。

20

## 【0018】

前記の目的を達成するためになされた経口摂取製品は、前記血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を含有するもので、飲食品と飼料と医薬品とから選ばれる何れかであることを特徴とするというものである。

## 【0019】

この経口摂取製品は、例えば単回摂取用、又は反復摂取用であるというものである。

## 【0020】

この経口摂取製品は、前記単回摂取用であって、血中へのナトリウムイオン吸収抑制作用と、血中へのナトリウムイオン上昇抑制作用とを、有するものであってよい。

30

## 【0021】

この経口摂取製品は、例えば前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、単回当たりヒト又は動物の体重に対し0.006g/kg~2g/kgとなるように含有されているというものである。

## 【0022】

この経口摂取製品は、前記反復摂取用であって、ナトリウムイオンの糞中への排出促進作用を併有するものであってよい。

## 【0023】

この経口摂取製品は、前記反復摂取用であって、さらに血圧上昇抑制作用を併有するものであってよい。

40

## 【0024】

この経口摂取製品は、例えば前記アルギン酸カルシウム粉末を前記有効成分として、一日当たりヒト又は動物の体重に対し0.006g/kg~2g/kgとなるように含有されているというものである。

## 【0025】

前記の目的を達成するためになされた血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測方法は、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有する血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、又はそれを含有する飲食品と飼料と医薬品とから選ばれる経口摂取製品の投与による血中へのナトリウムイオン吸収抑制能を計測する方法であって、被験者又は被検動物に、食塩含有水溶液、及び前記血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤又は前記経口摂取製品

50

を投与し、血中ナトリウムイオン濃度を経時的に測定し、コントロールからの上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度のうち上昇最高血中ナトリウムイオン濃度と、前記上昇最高血中ナトリウムイオン濃度の達成時間と、前記上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度の積算値との少なくとも何れかにより、血中へのナトリウムイオン吸収抑制能を測定して算出することを特徴とするというものである。

【0026】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測方法は、例えば、前記被検動物がラットであり、前記食塩含有水溶液が、0.3%食塩水であるというものである。

【発明の効果】

【0027】

本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、飲食品等に配合して又は直接に経口で摂取できるもので、血中へのナトリウムイオン吸収抑制、又は血中でのナトリウムイオン上昇抑制の有効成分としてアルギン酸カルシウム粉末を含有するものである。血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、さらに糞中へのナトリウムイオンの排出能を、併有していてもよいというものである。

【0028】

血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、体内のナトリウムイオンを効率的かつ速やかに排出できるので、生活習慣病、とりわけ高血圧、又はそれに起因する脳梗塞・脳出血、心筋梗塞・狭心症、腎硬化症などの慢性腎不全、大動脈瘤・閉塞性胝脈硬化症、糖尿病を発症する前に、血中塩分濃度を低下させ、生活習慣病の発症・進行を抑制したり、予防したりすることができる。

【0029】

血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、ナトリウムイオン排出の有効成分であるアルギン酸カルシウム粉末が既に工業的・商業的に、食品用や医療・化粧品用や工業・農業用として幅広く様々な経口摂取製品の添加剤として含有され既に実用化されているので、生体内安全性が高く、副作用の心配が殆ど無い。

【0030】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を含有する飲食品や飼料や医薬品のような経口摂取製品は、血中へのナトリウムイオンの吸収を抑制させた後、糞から排出して、食塩過剰摂取気味であっても適正な血中濃度に調整することができる。そのため、このような経口摂取製品を摂取する通常の食生活を通じて、無理なく血中ナトリウムイオン濃度を調整することができる。

【0031】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、反復投与例えば1日1~3回ずつ連日又は週に1~6日投与してもよいが、単回投与でも血中へのナトリウムイオン吸収抑制効果が十分に達成できる。とりわけ、主食例えば米、麵、パンに配合すると意識せずに無理なく摂取できるので、減塩食事と同等の効果を奏する。

【0032】

血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、有効成分であるアルギン酸カルシウム粉末が既に流通した汎用製品であり、大量生産又は大量入手が可能である。

【0033】

そのため、この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を含有する飲食品や飼料や医薬品のような本発明の経口摂取製品は、安価かつ高品質に、簡便に製造することができる。

【0034】

しかも、アルギン酸カルシウム粉末が熱に比較的安定であることから、経口摂取製品製造時に加熱したとしても品質低下、効能低減を惹き起こさない。

【0035】

本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制能計測方法によれば、食塩過剰摂取時の血中の微妙なナトリウムイオン濃度の変動を測定することによって、血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の投与によるナトリウムイオン排出能を正確かつ簡便に計測することがで

10

20

30

40

50

きる。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】本発明を適用する粒子径の異なるアルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の単回投与によるナトリウムイオン排出効果の結果を示すグラフである。

【図2】本発明を適用するアルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与によるナトリウムイオン排出効果を示すグラフである。

【図3】本発明を適用するアルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与による降圧効果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0037】

以下、本発明を実施するための形態を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの形態に限定されるものではない。

【0038】

本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、アルギン酸カルシウム（以下、Ca - Al gと略記することもある）粉末を有効成分として含有するもので、アルギン酸カルシウム粉末のみからなってもよく賦形剤その他の添加剤を含有するものであってもよく、剤形が散剤、細粒剤、又は顆粒剤であってもよい。

【0039】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、アルギン酸カルシウム粉末の粒径がナトリウムイオン排出能に大きく寄与している。アルギン酸カルシウム粉末の粒径は、最大粒径をメッシュ（ASTMメッシュ又はTylerメッシュ）で篩にかけて通過した粒径以下として示すと、80メッシュ（目開き177 $\mu$ m）で篩にかけて通過した粒径即ち80メッシュ以下の粒径（以下、最大粒径が80メッシュ以下ともいう）であることが好ましい。中でも、最大粒径が150メッシュ（目開き104 $\mu$ m）で篩にかけて通過した粒径即ち150メッシュ以下の粒径（以下、最大粒径が150メッシュ以下ともいう）のものであってもよく、最大粒径が270メッシュ（目開き53 $\mu$ m）で篩にかけて通過した粒径即ち270メッシュ以下の粒径（以下、最大粒径が270メッシュ以下ともいう）であるとなお一層好ましい。

【0040】

アルギン酸カルシウム粉末は、例えばキミカアルギン Grade CAW - SF20（270メッシュ以下）、同CAW - 150（150メッシュ以下）、同CAW - 80（80メッシュ以下）（何れも、株式会社キミカ製の商品名）が挙げられる。

【0041】

アルギン酸カルシウム粉末の粒径がナトリウムイオン排出能に大きく寄与している理由の詳細は必ずしも明らかでないがアルギン酸カルシウム粉末が水に不溶であり細かいほど効能・効果が向上することから、その粉末の単位表面積が大きいほど効能・効果が向上するものと推察される。

【0042】

このことにより、ヒトに投与又は摂取させる場合、一日1回の単回投与又は摂取当たり及び/又は1日複数回の反復投与又は摂取当たり、単回投与・反復投与でのラットの結果に基づいて、ヒトに外挿したときの体表面積比で0.006g/kg~0.3g/kg、ヒトに外挿したときの体重比換算で0.04g/kg~2g/kgとなる。

【0043】

即ち、この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、8mg/ラット1匹（約200g）の単回投与で血中へのナトリウムイオン吸収抑制効果が示されたことから、単純に成人体重60kg換算でラット体重の300倍となるから、2.4g/成人（約60kg）即ち0.04g/kgで効果があると概算することができる。しかし、ラットの体表面積とヒトの体表面積とは、約1:約45~50と算定されているから、夫々の体重に比例しな

10

20

30

40

50

いが、夫々の腸表面積に比例すると考えられる。従って、ラット1匹の体重に対する成人の体重(約60kg)の比300倍で算出するよりも、ラット1匹の体表面積に対する成人の体表面積の比45~50倍で算出する方が近似値になると推定される。このことから、 $8\text{mg} \times 45 = 0.36\text{g} / \text{成人(約60kg)}$  即ち  $0.006\text{g} / \text{kg}$  で十分に効果があると外挿することができる。

【0044】

一方、この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、最大400mg/ラット1匹(約200g)の反復投与で血中へのナトリウムイオンの吸収抑制効果とさらに糞中へのナトリウムイオンの排出促進効果が示されたことから、単純に成人60kg換算で、 $120\text{g} / \text{成人(約60kg)}$  即ち  $2\text{g} / \text{kg}$  で効果があると概算することができるが、ヒト-ラット体表面積比から  $400\text{mg} \times 45 = 18\text{g} / \text{成人(約60kg)}$  即ち  $0.3\text{g} / \text{kg}$  で十分に効果があると外挿することができる。

10

それに合わせ、この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、それを含有する経口摂取製品、例えば飲食品、飼料、医薬品に、成人換算でこの範囲に入るように配合することが好ましい。

【0045】

例えば、 $2.4\text{g} / 60\text{kg}$  (成人) ~  $120 / 60\text{kg}$  (成人)とした場合、生活習慣病となり得る大人のための飲食品の固形分当たりの配合割合として、一日1食の200mL当たりのスープや飲料等に配合する場合、この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を  $1.2 \sim 60\text{w} / \text{w}\%$  となるが、一日3食の200mL当たりのスープや飲料等に配合する場合を考慮するとその1/3程度にしてもよい。

20

また、飲食品の固形分当たりの配合割合として、一日1食の150gのうどんやパンやご飯や副食一品等当たりに配合する場合、それに比例し  $0.9 \sim 45\text{w} / \text{w}\%$  となるが、一日3食の150gのうどんやパンやご飯や副食一品等当たり配合する場合を考慮するとその1/3程度にしてもよい。

また、飲食品の固形分当たりの配合割合として、一日1食程度の菓子やゼリーやアイスクリーム1個当たりに配合する場合、それに比例し  $0.6 \sim 30\text{w} / \text{w}\%$  となる。

安全性が高いので、子供には体重や年齢に合わせて適宜投与量・摂取量を調整するように、投与・摂取することが好ましい。

または動物用飼料に配合する場合は、ラット(約200g/個体)の場合一日15~30g食餌量に合わせて比例計算すると最大で約  $3\text{w} / \text{w}\%$  程度混合することになる。

30

【0046】

この範囲であれば、単回投与でも血中へのナトリウムイオン吸収抑制効果や血中からのナトリウムイオン排出効果が十分に達成できるが、反復投与例えば1日1~6回好ましくは1~3回ずつ食前・食中・食後又は食間に、連日又は週に1~6日投与すれば血中へのナトリウムイオン吸収抑制効果とさらに糞中へのナトリウムイオンの排出促進効果が十分に示される。

【0047】

この血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、そのまま経口投与してもよいが、血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を含有する経口摂取製品、例えば飲食品、飼料、医薬品にして用いてもよい。

40

【0048】

飲食品として、ジュース・牛乳などの飲料類、アイスクリーム・フローズンヨーグルト・ジェラートのような乳製品類、和菓子・洋菓子のような菓子類、パン・ケーキのような焼き製品類、うどん・そば・スパゲッティ・ラーメンのような麺類、米飯が挙げられる。アルギン酸カルシウム粉末は、水に不溶(日本薬局方 通則に従う表現では「ほとんど溶けない(溶質1gを溶かすのに要する水である溶媒量が10000mL以上)に相当)であることによって、投与又は摂取されても粉末のまま維持することができる。飲食品には、一食又は一回に摂取する全量に対し、アルギン酸カルシウム粉末を単回当たり  $0.006\text{g} / \text{kg} \sim 2\text{g} / \text{kg}$  摂取できるように、及び/又は一日当たり反復して  $0.006$

50

g / k g ~ 2 g / k g 摂取できるように、製品ごとに適量ずつ含有されていることが好ましい。例えば、菓子類、焼き製品類、麺類の原料である小麦粉やそば粉や米粉などの製粉にアルギン酸カルシウム粉末を混合して生地を調製するものであってもよい。炊きあがった米飯にアルギン酸カルシウム粉末を混合するものであってもよい。

#### 【0049】

飼料として、小麦や燕麦などのような種実類・糠類・油実採油残渣のような粕類・魚粉のような動物質飼料などの濃厚飼料、牧草のような生草類・カブやビートのような根菜類・生草を乳酸発酵させたサイレージ類・牧草を乾燥させた乾草類・作物のわらのような藁稈類、蠣殻や鈹塩のようなミネラル飼料・ビタミンのような飼料添加物が挙げられる。飼料は、粉末・粒体・固体のものが多く、アルギン酸カルシウム粉末の前記所定量を混合・混練することによって調製される。

10

#### 【0050】

医薬品として、賦形剤その他の添加剤を含有するものであってもよく、剤形が散剤、細粒剤、顆粒剤、又は錠剤、若しくはカプセル剤にして、高血圧予防剤や降圧剤として、又は生活習慣病対策予防剤としてヒト又は家畜などの動物に投与するものであってもよい。医薬品は、アルギン酸カルシウム粉末の前記所定量を混合・混練することによって調製される。

#### 【0051】

本発明のナトリウムイオン排出能計測方法は、食塩を飲食品から過剰摂取したとしても、飲食品の摂取時期・時間によって血中ナトリウムイオン濃度が大きく変動しナトリウムイオンの排出の評価が容易でないことを鑑みて、なされたもので、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有する血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を投与したことによるナトリウムイオン排出能を簡便かつ正確に計測できるというものである。

20

#### 【0052】

本発明のナトリウムイオン排出能計測方法は、被験者又は被検動物好ましくはラットに、食塩含有水溶液例えば味噌汁（塩分濃度約1%）よりも薄めの0.3%食塩水、及び血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤又はそれを含有する飲食品と飼料と医薬品とから選ばれる経口摂取製品を同時に投与し、定時に採血してイオン選択性分析装置で血中ナトリウムイオン濃度を経時的に測定し、コントロールとして血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤未投与かつ食塩含有水溶液の未投与群（ネガティブコントロール群）での血中ナトリウムイオン濃度（平均値  $C_{cont, av}$  : 例えば単位は  $mmol/L$ ）と経時的な血中ナトリウムイオン濃度（ $C$ ）との差である上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度（ $C$  : 例えば単位は  $mmol/L$ ）のうち最高血中ナトリウムイオン濃度（ $C_{max}$  : 例えば単位は  $mmol/L$ ）と、投与後からの最高血中ナトリウムイオン濃度の到達時間（ $T_{max}$  : 単位は分）と、上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度（ $C$ ）の積算値（ $AUC$  : 単位は例えば  $mmol \cdot min/L$ 。即ち、横軸を投与後の経過時間とし、縦軸を血中ナトリウムイオン濃度としたグラフ中、平均値  $C_{cont, av}$  を超える血中ナトリウムイオン濃度の面積に相当）との少なくとも何れかにより、ナトリウムイオン排出能を測定して算出するというものである。

30

なお、0.3%食塩水のみを投与しナトリウムイオン吸収抑制剤を未投与であるポジティブコントロールと、0.3%食塩水と血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤との両方を投与した値を、夫々の  $C_{max}$ 、又は、 $AUC$  とで比較して、有意差ができればナトリウムイオン吸収抑制剤の効果が認められる。

40

#### 【0053】

コントロールとして、血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤未投与及び食塩含有水溶液の未投与群（ネガティブコントロール群）での血中ナトリウムイオン濃度（平均値  $C_{cont, av}$ ）に代えて、血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤投与及び食塩含有水の投与時、若しくは、食塩含有水投与で血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の投与直前又は投与直後の血中ナトリウムイオン濃度を用いてもよい。

#### 【実施例】

50

## 【0054】

以下に、本発明を適用するものでアルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有する血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤やそれを含む飼料をラットに投与した実施例と、本発明を適用外のもので血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を投与せず又はそれを含まない飼料をラットに投与した比較例とについて、詳細に説明する。

## 【0055】

(実施例1：粒子径の異なるアルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の単回投与によるナトリウムイオン排出効果確認試験)

ラットに、薄めの食塩水と粒子径の異なるアルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤とを単回経口投与し、ナトリウムイオンの吸収抑制・排出促進効果の違いを検討した。

10

## 【0056】

試験動物として、Wistarラット(日本エスエルシー株式会社製)の雄8週齢を用いた。血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤として夫々、80メッシュを通過する粒径以下、150メッシュを通過する粒径以下及び270メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウム粉末であるキミカルアルギン Grade CAW-80、同CAW-150、CAW-SF20(何れも株式会社キミカ製;商品名)を用いた。また、食塩とイオン交換水とから、0.3w/v%食塩水を調製した。

## 【0057】

各群とも $n = 3 \sim 4$ とする4群のラットを用意した。先ず麻酔下で、頸静脈より100  $\mu\text{L}$ を採血した。試験群1~3として、0.3w/v%食塩水5mL/kgと、夫々80メッシュを通過する粒径以下、150メッシュを通過する粒径以下及び270メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウム粉末8mgとを同時に、覚醒下で経口投与した。コントロール群1として、血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤未投与とし、0.3w/v%食塩水5mL/kgを、覚醒下で経口投与した。何れも、投与後5分、15分、30分、60分、120分、及び180分経過時に、同様に採血した。採血直後に、一般医療機器イオン選択性分析装置である電解質Na, K専用測定器Fingraph(大塚製薬株式会社製;商品名。登録商標)にてナトリウムイオン濃度を測定した。

20

## 【0058】

コントロールとしてコントロール群1での180分経過時までの平均血中ナトリウムイオン濃度( $C_{\text{cont, av}}$ :単位は $\text{mmol/L}$ )と経時的な血中ナトリウムイオン濃度( $C$ )との差である上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度( $C$ :単位は $\text{mmol/L}$ )のうち上昇最高血中ナトリウムイオン濃度( $C_{\text{max}}$ :例えば単位は $\text{mmol/L}$ )を算出した。その上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度( $C$ )の経時的な結果を図1(a)に示す。また、投与後からの上昇最高血中ナトリウムイオン濃度までの達成時間( $T_{\text{max}}$ :単位は分)を算出した。さらに上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度( $C$ )の積算値( $\text{AUC}$ :単位は例えば $\text{mmol} \cdot \text{min/L}$ 。即ち、図1(a)中、上昇又は下降血中ナトリウムイオン濃度( $C$ )の面積に相当)を算出した。その結果を下記表1、並びに図1(b)及び(c)に示す。

30

## 【0059】

40

【表 1】

表 1

動態学的 パラメータ	アルギン酸カルシウム (メッシュ) 投与量 8 mg / body			
	投与せず	80メッシュ	150メッシュ	270メッシュ
$\Delta C_{max}$ (mmol/L)	2.2 ± 2.6	2.8 ± 2.8	1.5 ± 1.7	0.3 ± 1.0
$T_{max}$ (min.)	51.3 ± 86.0	26.7 ± 29.3	61.7 ± 57.5	62.5 ± 82.5
$\Delta AUC$ (mmol/min/L)	-84 ± 302	129 ± 93	-141 ± 55	-366 ± 74*

平均値 ± 標準偏差、 \* :  $P \leq 0.05$

10

## 【0060】

表 1 及び図 1 から明らかな通り、0.3 w / v % の食塩水 5 mL / kg と、粒子径の異なるアルギン酸カルシウム粉末 8 mg / body を投与したとき、アルギン酸カルシウム粉末が一番細かい 270 メッシュを通過する粒径以下 (超細粒) である場合に、AUC の有意な低下、 $C_{max}$  の低下傾向が観察された。このことから、アルギン酸カルシウム粉末によって、ナトリウムイオンが血液への吸収を抑制されていることが分かる。またアルギン酸カルシウム粉末の粒径に応じて、ナトリウムイオン排出能が変化し細かいほど向上することが示された。

20

## 【0061】

(実施例 2 : アルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与によるナトリウムイオン排出効果確認試験)

ラットに、食塩と粒子径の異なるアルギン酸カルシウムとを含有する食餌を約 5 週間自由摂餌させながら、ナトリウムイオンの吸収抑制・排出促進効果の違いを検討した。

## 【0062】

試験動物として、Wistar ラット (日本エスエルシー株式会社製) の雄 7 週齢を用いた。食餌には、通常飼料 CE - 2 (日本クレア株式会社製の商品名) を用いた。なお、この通常飼料には、3.2 g / kg のナトリウムイオンが含有されている。

30

## 【0063】

各群とも  $n = 3 \sim 6$  とする 3 群のラットを用意した。うち 1 群は、1.5 w / w % のアルギン酸カルシウムとして 270 メッシュを通過する粒径以下のものを配合した通常飼料を食餌とし、うち 1 群は、3.0 w / w % のアルギン酸カルシウムとして 270 メッシュを通過する粒径以下のものを配合した通常飼料を食餌とし、残る 1 群は、コントロールとして通常飼料のみを食餌としたものである。飼育開始から 3 週間、4 週間、5 週間経過時に、2 日間各ラットを、ラット用代謝ゲージであるメタボリカ・MC (株式会社夏目製作所製の商品名) で 2 日間飼育し、糞と尿とを分別採取した。

40

## 【0064】

各 2 日間経過時点で採取した糞を凍結乾燥して、糞量を測定し、糞量の 1 / 10 量を 0.5 W / V % 塩化カルシウム水溶液 25 mL で懸濁し、10600 x g で 15 分間遠心分離し、上澄み液をコンパクトナトリウムイオンメーター LAQUA twin (株式会社堀場製作所製の商品名) でナトリウムイオン濃度を測定した。

一方、各 2 日間経過時で採取した尿を、質量を測定した後、0.5 W / V 塩化カルシウム水溶液で 100 倍希釈し、LAQUA twin でナトリウムイオン濃度を測定した。

## 【0065】

糞中排泄率及び尿中排泄率は、以下のようにして求めた。

50

イオンメーターの測定値は ppm で表されているので、1000 で割って mg/mL に換算した。糞中 Na 量は、その数値を 25 倍した後、さらに 10 倍して求めた。尿中の Na 量は、100 倍希釈されているので、その数値を 100 倍した後、尿量を掛け合わせて求めた。

具体的には、糞中のナトリウムイオン濃度の測定値を A ppm とする。A ppm = A mg/L = (A / 1000) mg/mL である。即ち、0.5 W/V 塩化カルシウム水溶液 25 mL 中に、1/10 糞量中に (A / 1000 × 25) mg となる。従って、採取した糞中には (A / 1000 × 25 × 10) mg となる。F = (A / 1000 × 25 × 10) mg とする。

一方、尿中のナトリウムイオン濃度の測定値を B ppm とする。B ppm = B mg/L = (B / 1000) mg/mL である。即ち、0.5 W/V 塩化カルシウム水溶液で 100 倍に希釈しているため、(B / 1000 × 100) mg となる。従って、採取した尿中には (B / 1000 × 100 × 尿量) mg となる。N = (B / 1000 × 100 × 尿量) mg とする。

そうすると、糞中排泄率 (%) は、F / (F + N) × 100 で表される。一方、尿中排泄率 (%) は、N / (F + N) × 100 で表される。

【0066】

その結果を表 2 及び図 2 (a) ~ (c) に示す (表 2, 図 2 中、Ca-Alg はアルギン酸カルシウムである)。

【0067】

【表 2】

表 2  
尿中及び糞中の Na<sup>+</sup> 排泄率

No.	Ca-Alg 濃度 (%)	n 数	Na <sup>+</sup> 排泄総量に対する尿中 Na <sup>+</sup> 排泄率 (%)			Na <sup>+</sup> 排泄総量に対する糞中 Na <sup>+</sup> 排泄率 (%)		
			尿中 Na <sup>+</sup> 排泄率	平均	S D	糞中 Na <sup>+</sup> 排泄率	平均	S D
1	0	3	96.27	95.85	0.32	3.73	4.15	0.32
2			95.76			4.24		
3			95.51			4.29		
4	1.5	3	95.35	96.09	0.60	4.65	3.91	0.60
5			95.83			3.17		
6			96.10			3.90		
7	3	6	95.09	93.92	1.50	4.91	6.08*	1.50
8			94.69			5.31		
9			96.08			3.92		
10			91.86			8.14		
11			93.40			6.60		
12			92.38			7.62		

\* : P ≤ 0.05

【0068】

10

20

30

40

50

図 2 及び表 1 から明らかな通り、ラットにおいて、アルギン酸カルシウム粉末を含有する血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤を 3 . 0 % 配合した粉餌を 5 週間自由摂餌させたところ、ナトリウムイオンの糞への排出が促進していることが認められた。

【 0 0 6 9 】

反復投与の結果、一日のラットの摂餌量を 2 0 g とすると、3 % の Na 含有の粉餌を 5 週間経過した 1 3 週齢時で有意差が出ているので、 $20 \times 3 \div 100 = 0.6 \text{ g} = 600 \text{ mg}$  となるが、1 3 週齢時でのラットの体重は約 3 0 0 g なので 2 0 0 g に換算すると 4 0 0 mg / body となる。

【 0 0 7 0 】

これらの結果から、本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを含有する経口摂取製品は、ナトリウムイオンの吸収を抑制し排出を促進していることが示された。

10

【 0 0 7 1 】

( 実施例 3 : アルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与による血圧上昇抑制作用確認試験 )

試験動物として、一週間の飼育環境順応期間中に通常餌を与えた、高血圧症状を示さない W i s t a r ラット ( 日本エスエルシー株式会社製 ) と、W i s t a r K y o t o ( W K Y ) ラットより系統分離された系統で、何ら人為的処置なしに加齢に伴って高血圧を自発的に発症する高血圧自然発症 S H R ラット ( 日本エスエルシー株式会社 ) とに、2 7 0 メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウム 1 . 5 質量 % 又は 3 . 0 質量 % を含有する粉餌 C E - 2 ( 日本クレア株式会社製 ; 商品名 ) 若しくは通常粉餌 C E - 2 を、表 3 に示すように、一群当たり 5 匹とする各群に、1 5 週間の飼育期間中、自由摂餌させながらほぼ毎週血圧を測定した。血圧測定は、マウス・ラット用の非観血血圧測定装置 B P - 9 8 A L ( 株式会社ソフトロン製 ; 商品名 ) を用いて、ラットを暗ポケットに入れ尾動脈派から非観血で測定したものである。

20

【 0 0 7 2 】

【 表 3 】

表 3

通常餌 (CE-2 粉餌 [Ca-Alg 未配合])		配合餌 (CE-2 に Ca-Alg の 1.5 質量%配合粉餌)	配合餌 (CE-2 に Ca-Alg の 3.0 質量%配合粉餌)
W i s t a r ( 1 群 5 匹 )	S H R ( 1 群 5 匹 )	S H R ( 1 群 5 匹 )	S H R ( 1 群 5 匹 )

30

【 0 0 7 3 】

その結果を図 3 に示す。図 3 から明らかな通り、通常餌を与えた正常血圧の W i s t a r ラットでは、1 5 週までの試験期間中、血圧は殆ど変化が無かった。

それに対し、通常餌を与えた高血圧自然発症 S H R ラットは、試験当初から血圧が高く、飼育と共に徐々に血圧が一層高くなった。しかし、通常餌 C E - 2 に 2 7 0 メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウムを 1 . 5 % 配合した粉餌を与えた高血圧自然発症 S H R ラットは、通常餌を与えたものと比べ、血圧の上昇が若干抑えられた。さらに、通常餌 C E - 2 に 2 7 0 メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウムを 3 . 0 % 配合した粉餌を与えた高血圧自然発症 S H R ラットは、通常餌を与えたものやアルギン酸カルシウムを 1 . 5 % 配合した粉餌を与えたものと比べ、1 週目から 1 5 週目まで血圧の上昇が約 1 0 ~ 1 5 % 程度抑えられていた。特に、アルギン酸カルシウムを 3 . 0 % 配合した粉餌を与えた高血圧自然発症 S H R ラットは、通常餌を与えたものに対して、1 0 週以降で W i l l i a m s 検定 ( 片側 ) をしたところ、有意差があった ( \* \* は p 値が 1 % 、 \* は p 値が 5 % で示す ) 。

40

このことから、アルギン酸カルシウムは、反復投与で血圧の上昇を抑え、高血圧症の治

50

療に有効であると考えられた。そのメカニズムは、ナトリウムイオンの血中移行を抑制し糞中への排出を促進していることにより、食塩（塩化ナトリウム）を摂りすぎた時に体内のナトリウムと水分の量を調整するために血液量が増えて高血圧になってしまうのを防止しているものと推察される。

【 0 0 7 4 】

このようにアルギン酸カルシウムの反復投与によって高血圧症の治療に期待できることから、高血圧持続の所為による心臓肥大による心不全、心筋梗塞、脳梗塞、慢性腎臓病などの疾病の予防の可能性がある。

【 0 0 7 5 】

（実施例 4：アルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与による安全性評価試験 1；生化学的パラメータ） 10

試験動物として、一週間の飼育環境順応期間中に通常餌を与えた、5週齢のSHRラット（日本エスエルシー株式会社製）に、270メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウムの0質量%、1.5質量%及び3質量%を夫々含有する粉餌CE-2（日本クレア株式会社製；商品名）を、各群5匹に、15週間の飼育期間中、自由摂餌させながら、15週目に、採血してラットの生化学的パラメータについて測定した。パラメータは、糖尿病や甲状腺疾患などの内分泌疾患の指標であるGLU（血糖値）、腎機能の指標であるCREA（クレアチニン濃度）、腎機能や副甲状腺機能の指標であるPHOS（無機リン濃度）、内分泌疾患や骨代謝異常の指標であるCa（カルシウム濃度）、肝疾患や肝機能の指標であるALT（アラニン・アミノトランスフェラーゼ濃度）やAST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度）、肝臓・胆道障害や骨疾患の指標となるALP（アルカリフォスファターゼ濃度）、動脈硬化・心筋梗塞・脳梗塞の原因となり得るTRIG（中性脂肪濃度）、体内の水分バランス維持や腎臓・副腎・神経などの機能不全の指標となるNa（ナトリウム濃度）、神経伝達や筋肉の収縮や腎機能障害に関与するために体内バランスを評価する指標となるK（カリウム濃度）、水代謝異常や酸塩基平衡状態の指標となるCL（クロール濃度）を測定した。 20

なお、比較のために、Wistarラットに、アルギン酸カルシウム不含有の粉餌CE-2を自由摂餌させたこと以外は、同様にして、生化学的パラメータを測定した。

その結果をまとめて表4に示す。

【 0 0 7 6 】 30

【表 4】

表 4

生化学的パラメータ	SHRラット			Wistarラット
	CE-2 粉餌	CE-2 に Ca-Alg 配合粉餌		CE-2 粉餌
	Ca-Alg 未配合 0 質量%含有	Ca-Alg 1.5 質量%含有	Ca-Alg 3.0 質量%含有	Ca-Alg 未配合 0 質量%含有
CLU(mg/dL)	224.6±9.4	223.4±14.8	228.0±26.0	219.2±15.5
CREA (mg/dL)	0.2±0.0	0.2±0.1	0.2±0.2	0.3±0.1
PHOS (mg/dL)	5.7±0.3	6.1±0.6	5.7±0.2	6.2±0.5
Ca (mg/dL)	9.3±0.2	9.2±0.2	9.3±0.1	10.1±0.3
ALT (U/L)	43.4±2.2	49.6±5.2	49.8±8.8	89.0±21.0
AST (U/L)	73.2±9.5	78.0±11.3	68.2±3.6	135.8±44.9
ALP (U/L)	221.4±15.6	200.6±33.1	208.8±9.3	187.0±15.0
TRIG (mg/dL)	117.6±36.7	91.6±16.9	99.0±25.5	126.8±54.3
Na (mmol/dL)	145.2±2.6	146.8±1.8	146.0±1.7	145.6±2.5
K (mmol/dL)	4.4±0.6	4.4±0.9	4.5±0.6	4.3±0.5
CL (mmol/dL)	106.8±1.3	107.6±1.3	106.6±1.7	104.8±1.1

平均値±S. D. (n=5)

## 【0077】

表 4 から明らかな通り、アルギン酸カルシウムを未配合の通常粉餌を食餌させた SHR と、アルギン酸カルシウムを配合した粉餌を食餌させた SHR との間で、生化学的パラメータに有意な差が認められず、反復投与しても安全性に問題がないことが示された。なお、アルギン酸カルシウムを摂取し血中へのナトリウムイオンの吸収が抑制されているはずであるのに、血中 Na 濃度も変化していないのは、生体内でホメオスタシスがはたらいており、過剰なナトリウムイオンを血中へ吸収せず糞中排泄するが、生体に必要な濃度のナトリウムイオンを血中に維持して恒常性を保っているからであると推察される。

## 【0078】

(実施例 5 : アルギン酸カルシウムからなる血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の反復投与による安全性評価試験 2 ; ラット体重に対する臓器質量)

試験動物として、5 週齢の SHR ラット (日本エスエルシー株式会社製) に、一週間の飼育環境順応期間中に通常餌を与えた後、270 メッシュを通過する粒径以下のアルギン酸カルシウムの 0 質量%、1.5 質量% 及び 3 質量% を夫々含有する粉餌 CE-2 (日本クレア株式会社製; 商品名) を、各群 5 匹に、15 週間の飼育期間中、自由摂餌させた。15 週目に、体重を計測したのちに、全採血し各臓器を取り出して質量を測定した。

なお、比較のために、Wistar ラットに、アルギン酸カルシウム不含有の粉餌 CE-2 を自由摂餌させたこと以外は、同様にして、各臓器の質量を測定した。

その結果をまとめて表 5 に示す。

## 【0079】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5

臓器質量／体重 (%)	SHR ラット			Wistar ラット
	CE-2 粉餌	CE-2 に Ca-Alg 配合粉餌		CE-2 粉餌
	Ca-Alg 未配合 0 質量%含有	Ca-Alg 1.5 質量%含有	Ca-Alg 3.0 質量%含有	Ca-Alg 未配合 0 質量%含有
肝臓	3.98±0.20	3.98±0.11	3.91±0.11	3.29±0.192 <sup>**a</sup>
心臓	0.46±0.02	0.45±0.01	0.44±0.03	0.28±0.01 <sup>**a</sup>
肺	0.42±0.03	0.44±0.04	0.40±0.02	0.34±0.018 <sup>**a</sup>
脾臓	0.15±0.01	0.16±0.01	0.16±0.00	0.22±0.016 <sup>**a</sup>
膵臓	0.32±0.06	0.32±0.08	0.35±0.02	0.29±0.05
腎臓	0.83±0.02	0.83±0.04	0.80±0.02	0.60±0.023 <sup>**a</sup>
副腎	0.011±0.001	0.013±0.003	0.011±0.002	0.013±0.001
甲状腺	0.009±0.004	0.008±0.003	0.007±0.002	0.006±0.005
胸腺	0.040±0.014	0.050±0.012	0.048±0.019	0.071±0.0163 <sup>*a</sup>

a)Dunnett 検定(両側)

平均値±S. D. (n=5), \*:P≤0.05(vs. SHR-Ca-Alg0%群)

\*\*:P≤0.01(vs. SHR-Ca-Alg0%群)

10

20

## 【0080】

表 5 から明らかな通り、アルギン酸カルシウムを未配合の通常粉餌を食餌させた SHR と、アルギン酸カルシウムを配合した粉餌を食餌させた SHR との間で、各臓器の質量に有意な差が認められなかった。従って、アルギン酸カルシウムを反復投与しても各臓器への安全性に問題がないことが示された。

30

## 【0081】

これらの結果から明らかな通り、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分として含有する本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤は、単回投与でも血中へのナトリウムイオン吸収を抑制できるが、生活習慣病予防のためにもまた生活習慣病の改善・治療のためにも反復投与で持続的にナトリウムイオン吸収抑制に伴う血圧の上昇抑制が確認された。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0082】

本発明の血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤、及びそれを含有する経口摂取製品は、ナトリウムイオンの吸収抑制・排出促進を奏するため、食塩分の過剰摂取に起因する生活習慣病、とりわけ高血圧、又は高血圧から誘発される脳梗塞・脳出血、心筋梗塞・狭心症、腎硬化症などの慢性腎不全、大動脈瘤・閉塞性動脈硬化症、糖尿病を発症する前に、血中塩分濃度を低下させ、生活習慣病の発症・進行を抑制したり、予防したり、医療費の低減に資することができる。

40

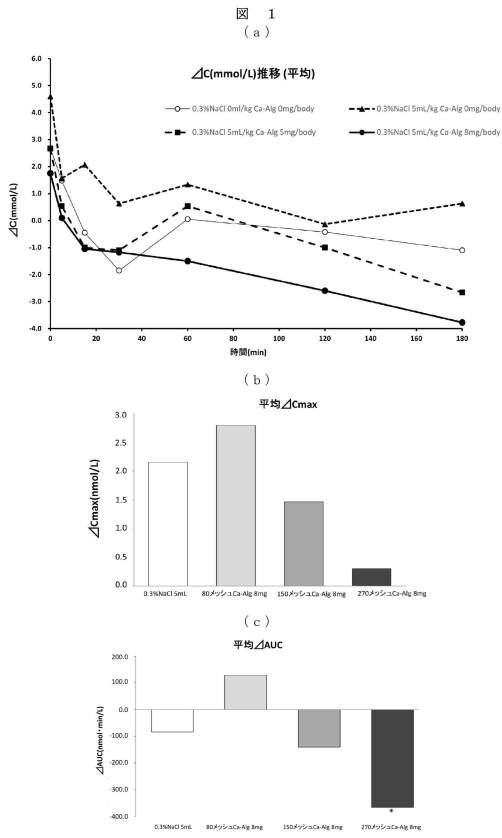
## 【0083】

また、本発明のナトリウムイオン排出能計測方法によれば、アルギン酸カルシウム粉末を有効成分とする血中へのナトリウムイオン吸収抑制剤の効能を正確かつ簡便に計測することができる。

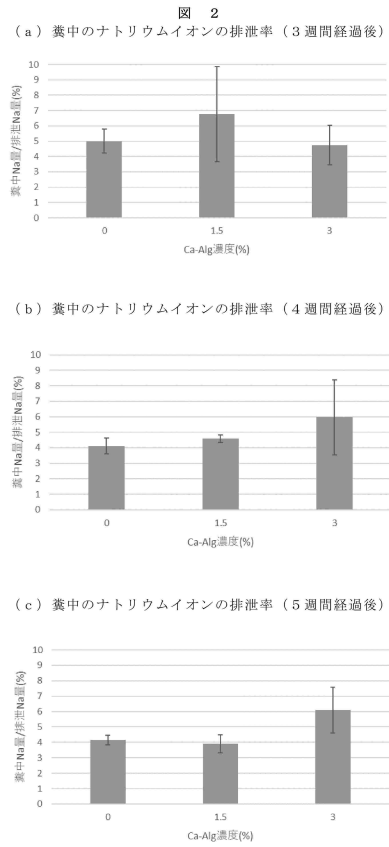
50

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

20

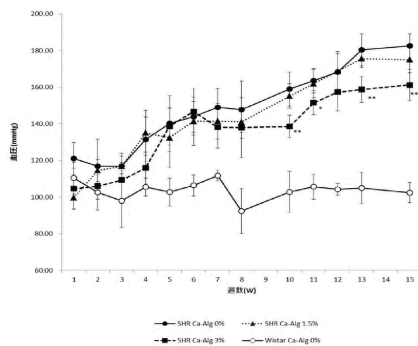
30

40

50

【 図 3 】

図 3



---

フロントページの続き

(72)発明者 枝木 和恵

群馬県高崎市中大類町3-7-1番地 学校法人高崎健康福祉大学内

Fターム(参考) 2B150 AB10 AE02 AE22 AE40 DC14

4B018 LB01 LB02 LB07 LB08 LB09 LE01 LE02 LE03 MD04 MD38

MD67 ME04 ME14 MF14

4C086 AA01 AA02 EA25 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA42