

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-537441

(P2018-537441A)

(43) 公表日 平成30年12月20日 (2018. 12. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/747 (2015. 01)	A 6 1 K 35/747 Z N A	4 B 0 0 1
A 6 1 P 37/08 (2006. 01)	A 6 1 P 37/08	4 B 0 1 8
A 6 1 P 3/02 (2006. 01)	A 6 1 P 3/02	4 B 0 6 5
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-523446 (P2018-523446)	(71) 出願人	513133675
(86) (22) 出願日	平成28年10月19日 (2016. 10. 19)		エム・ジェイ・エヌ ユー. エス. ホー
(85) 翻訳文提出日	平成30年7月6日 (2018. 7. 6)		ルディングス リミテッド ライアビリテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/057644		ィー カンパニー
(87) 国際公開番号	W02017/083068		アメリカ合衆国 6 0 6 0 6 イリノイ州
(87) 国際公開日	平成29年5月18日 (2017. 5. 18)		シカゴ ノースカナル ストリート 2
(31) 優先権主張番号	14/936, 014		2 5 2 5 ス フロア
(32) 優先日	平成27年11月9日 (2015. 11. 9)	(74) 代理人	100134832
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 瀧野 文雄
(31) 優先権主張番号	14/959, 107	(74) 代理人	100165308
(32) 優先日	平成27年12月4日 (2015. 12. 4)		弁理士 津田 俊明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100115048
(31) 優先権主張番号	15/011, 797		弁理士 福田 康弘
(32) 優先日	平成28年2月1日 (2016. 2. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 L G G並びに食品酪酸塩および／または内因性酪酸塩の形成を刺激するための化合物を含む栄養組成物

(57) 【要約】

プロバイオティクスであるラクトバチルス・ラムノーサス G G、食品酪酸塩および／またはポリデキストロースおよびガラクトオリゴ糖の組合せの様なヒト腸内での酪酸塩生成を刺激する成分の組み合わせを含む栄養組成物を提供する。前記栄養組成物を目的とする対象に提供することにより、小児対象における牛乳に対する寛容を促進する方法をさらに開示する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

栄養組成物であって、
炭水化物源；
タンパク質等価源；
脂肪または脂質源；
ラクトバチルス・ラムノーサス G G；および
(i) 食品酪酸塩；
(i i) 内因性酪酸塩を刺激するための成分；または
(i i i) それらの組み合わせ
のうち少なくとも 1 つを含む栄養組成物。

10

【請求項 2】

タンパク質等価源の 1 % ～ 99 % が、配列番号 4、配列番号 13、配列番号 17、配列番号 21、配列番号 24、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 51、配列番号 57、配列番号 60、および配列番号 63 を含むペプチド成分を含み、タンパク質等価源の 1 % ～ 99 % が、部分的に加水分解されたタンパク質、広範囲に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 3】

前記ペプチド成分が、T a b l e 1 から選択される少なくとも 10 個の追加のペプチドをさらに含み、前記ペプチド成分が約 0.2 g / 100 kcal ～ 約 5.6 g / 100 kcal の量で存在する、請求項 1 に記載の栄養組成物。

20

【請求項 4】

前記栄養組成物が、内因性酪酸塩生成を刺激するための成分を含み、前記内因性酪酸塩生成を刺激する成分が、ポリデキストロースおよびガラクトオリゴ糖を含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 5】

前記栄養組成物が食品酪酸塩を含み、さらに前記食品酪酸塩が約 22 mg / 100 kcal ～ 約 280 mg / 100 kcal の量で存在する、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 6】

前記食品酪酸塩が、酪酸ナトリウムを含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

30

【請求項 7】

前記栄養組成物が、乳由来の濃縮脂質画分によって提供される食物酪酸塩を含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 8】

前記乳由来の濃縮脂質画分が、乳脂肪球皮膜をさらに含む、請求項 7 に記載の栄養組成物。

【請求項 9】

1 つ以上の長鎖多価不飽和脂肪酸をさらに含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 10】

前記 1 つ以上の長鎖多価不飽和脂肪酸が、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、およびそれらの組み合わせを含む、請求項 9 に記載の栄養組成物。

40

【請求項 11】

β - グルカンを含むプレバイオティック (p r e b i o t i c) をさらに含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 12】

プロバイオティック (p r o b i o t i c) バッチ培養プロセスの指数増殖期後期に由来する培養上清をさらに含む、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 13】

前記栄養組成物が乳児用フォーミュラである、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 14】

50

100 kcalあたり：

(i) 約6 g～約22 gの炭水化物源；

(ii) 約1 g～約7 gのタンパク質源；

(iii) 約1 g～約10.3 gの脂肪源；

(iv) 約 1×10^4 CFU～約 1.5×10^{12} CFUのラクトバチルス・ラムノーサス GG；および

(v) 約22 mg～280 mgの食品酪酸塩を含む栄養組成物。

【請求項15】

タンパク質等価源の1%～99%が、配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号51、配列番号57、配列番号60、および配列番号63を含むペプチド成分を含み、タンパク質等価源の1%～99%が、部分的に加水分解されたタンパク質、広範囲に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項14に記載の栄養組成物。

【請求項16】

1つ以上の長鎖多価不飽和脂肪酸をさらに含む、請求項14に記載の栄養組成物。

【請求項17】

1つ以上のプレバイオティクス (prebiotics) をさらに含む、請求項14に記載の栄養組成物。

【請求項18】

小児対象における牛乳アレルギーに対する耐性を改善する方法であって、栄養組成物に炭水化物源、タンパク質等価源、脂肪または脂質源、ラクトバチルス・ラムノーサス GGを含むプロバイオティック、および

(i) 食品酪酸塩

(ii) 内因性酪酸塩を刺激するための成分；または

(iii) それらの組み合わせ

のうちの少なくとも1つを提供するステップを含む方法。

【請求項19】

前記栄養組成物が、ポリデキストロースおよびガラクトオリゴ糖を含む内因性酪酸塩生成を刺激するための成分を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記栄養組成物が乳児用フォーミュラである、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般に、ポリデキストロース (PDX)、ガラクトオリゴ糖 (GOS) およびラクトバチルス・ラムノーサス GG (LGG)、またはLGGおよび食品酪酸塩源を含む組成物の組み合わせを含む栄養組成物に関する。栄養組成物は、小児対象への投与に適している。さらに、本明細書に開示された組成物を投与することにより、アレルギー性疾患のアレルギー性感作／予防、牛乳アレルギーに対する耐性促進および食物アレルギーの食事管理のリスクを低減する方法が開示される。開示された栄養組成物は、相加的および／または相乗的に有益な健康影響を提供することができる。

【背景技術】

【0002】

牛乳タンパク質、ダイズタンパク質、米タンパク質、ピーナッツに対するアレルギーのような食物アレルギーが問題となっている。牛乳タンパク質アレルギー (CMA) は、幼児期の最も一般的な食物アレルギーであり、免疫グロブリン (IgE) および非IgE媒介症候群を有する幼児の2～3%に影響を及ぼす。食物アレルギーは、罹患率および重症度の増加、後の人生におけるアトピー性疾患の潜在的な増加、持続性の危険性、および機能的な胃腸障害を伴う健康懸念を増やし続けている。従って、そのようなアレルギーに対

10

20

30

40

50

する耐性を支持する有効な方法を開発する強い必要性がある。

【0003】

典型的には、CMAの治療の第一段階は症状の迅速な解消であり、食事からの牛乳タンパク質の除去は唯一証明された治療である。特定の加水分解されたタンパク質配合物がCMAを回避するために使用されているが、牛乳への耐性獲得をさらに促進することができる成分を含む栄養組成物、特に乳児用の組成物が必要とされている。

【0004】

従って、本明細書において、牛乳アレルギーに対する寛容を促進する栄養組成物を提供する。食物アレルギーの食事管理のための組成物をさらに提供する。

【発明の概要】

【0005】

簡潔には、本開示は、一実施形態では、LGGと組み合わせたPDXおよびGOSを含むプレバイオティック (prebiotic) 組成物のシンバイオティックな組み合わせを含む栄養組成物に関する。さらに、本開示は、一実施形態において、食品酪酸塩およびLGGを含む栄養組成物を提供する。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、ヒト腸内の酪酸塩を含む内因性短鎖脂肪酸 (SCFA) の産生を刺激することができる成分を含む。いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は、カプセル化された酪酸塩または乳からの濃縮脂質画分の形態の栄養によって直接提供されてもよい。

【0006】

本開示はさらに、本明細書に開示される栄養組成物を標的対象に投与することによって、標的対象における牛乳アレルギーに対する寛容を促進するための方法を提供する。本明細書に開示される栄養組成物を標的対象に投与することを介して、牛乳アレルギーなどのアレルギーの食事管理方法をさらに提供する。

【0007】

前述の一般的な説明および以下の詳細な説明の両方は、本開示の実施形態を提示し、本開示の性質および特徴を理解するための概要または枠組みを提供することを意図するものと理解されたい。この説明は、特許請求される主題の原理および動作を説明する役割を果たす。本開示の他のおよびさらなる特徴および利点は、以下の開示を読むことによって当業者に容易に明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0008】

ここでは本開示の実施形態に対して詳細な言及を行い、それらの1以上の実施例を下記本明細書に述べる。各実施例は、本開示の栄養組成物の説明として提供されるがこれらに限定されない。実際、本開示の範囲から逸脱することなく、本開示の教示に対して様々な修飾および変形を行うことができることは当業者に明らかであろう。例えば、一実施形態の一部として例証されるまたは記載される特徴は、更なる実施形態を得るために別の実施形態と共に使用され得る。

【0009】

したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲に含まれるかかる修飾および変形を包含することが意図される。本開示の他の目的、特徴および態様は、以下の詳細な説明に開示されるか、またはそれらより明らかである。本考察が例示的な実施形態の記載に過ぎず、本開示のより広い態様を限定するものとして意図されないことが当業者によって理解される。

【0010】

本開示は、一般に、食品酪酸塩およびLGGを含むプロバイオティックを含む栄養組成物に関する。いくつかの実施形態では、PDXおよびGOSを含むプレバイオティクス (prebiotics)、およびLGGを含む栄養組成物を提供する。さらに、本開示は、牛乳アレルギーに対する耐性を促進するための方法、または標的対象におけるアレルギーの食事管理のための方法に関する。

【0011】

本明細書で使用される「アレルギー」は、「通常許容され、一般に無害であるといみなされる物質に対する異常な過敏症」として定義される。アレルギー反応には2つの基本的な段階がある。第一段階は、アレルゲンに対する即時型過敏反応の初期段階の発達を伴う。アレルゲンが免疫系に最初に遭遇すると、アレルギー反応は起こらない。代わりに、免疫系は、将来、アレルゲンと遭遇するために準備をする。スカベンジャー細胞であるマクロファージは、侵入するアレルゲンを取り囲み、分解する。次に、マクロファージは、それらの細胞壁上のアレルゲン断片を、体の免疫反応の主要なオーケストレーターであるTリンパ球に提示する。この認知シグナルといくつかの非認知シグナル（例えば、サイトカイン）はナイーブT細胞を活性化し、T細胞分化をT細胞エフェクター亜集団に指示する。アレルギーカスケードの主要なプレイヤーは、Th-2表現型のT細胞（TH-2）である。TH-2型T細胞は、インターロイキン-4（IL-4）、IL-5およびIL-13を含むいくつかのサイトカインの分泌を特徴とする。次いで、サイトカインIL-4およびIL-13は、サブクラスE（IgE）の抗体を産生するBリンパ球を活性化する。IgE抗体は、特定のアレルゲンに対して指向される。エフェクター細胞（肥満細胞および好塩基球）の表面上の特異的IgE抗体とアレルゲンとの相互作用は、即時型過敏反応の初期段階を引き起こす。

10

【0012】

この肥満細胞の活性化は、通常、2回目のアレルゲン曝露後数分以内に起こる。増感期に構築された肥満細胞上のIgE抗体は、アレルゲンを認識し、侵入者に結合する。アレルゲンが受容体に結合すると、肥満細胞の顆粒がその内容物を放出する。これらの内容物またはメディエーターは、ヒスタミン、血小板活性化因子、プロスタグランジン、サイトカインおよびロイコトリエンなどの炎症性物質である。これらのメディエーターは実際にアレルギー発作を誘発する。ヒスタミンは、粘液の産生を刺激し、発赤、腫脹、および炎症を引き起こす。プロスタグランジンは気道を狭窄させ、血管を拡大する。

20

【0013】

アレルギー性免疫応答の第2段階は、アレルゲン曝露後の気道への好酸球のような炎症性細胞の浸潤を特徴とする。感作と炎症との重要な関係は、IgE合成に関与するだけでなく、好酸球動員、活性化および生存に関与するメディエーターを分泌するT細胞に代表される。組織肥満細胞および隣接する細胞は、循環好塩基球、好酸球および他の細胞がその組織に移動し、異物と戦うのを助ける化学伝達物質を産生する。好酸球は、炎症を持続させ、組織損傷を引き起こし、さらに多くの免疫細胞を募集する独自の化学物質を分泌する。この段階は、アレルゲン曝露後数時間から数日の間のどこでも起こり、数時間から数日間続くことがある。

30

【0014】

「栄養組成物」は、少なくとも対象の栄養要求の一部を満たす物質または製剤を意味する。「栄養（複数の場合がある）」、「栄養製剤（複数の場合がある）」、「腸の栄養（複数の場合がある）」および「栄養サプリメント（複数の場合がある）」という用語は、本開示を通して栄養組成物（複数の場合がある）の非限定的な例として使用される。さらに、「栄養組成物（複数の場合がある）」は、腸用フォーミュラ、経口フォーミュラ、乳児用フォーミュラ、小児対象用フォーミュラ、小児用フォーミュラ、グロウイングアップミルク（growing-up milk）、および／または成人用フォーミュラの液体、粉末、ゲル、ペースト、固体、濃縮物、懸濁液、若しくは即時使用可能な形態を指す。

40

【0015】

「小児対象」は、13歳以下のヒトを意味する。いくつかの実施形態では、小児対象は、誕生から8歳のヒト対象を指す。他の実施形態では、小児対象は、1歳～6歳のヒト対象を指す。更なる実施形態では、小児対象は、6歳～12歳のヒト対象を指す。「小児対象」という用語は、以下に記載されるように乳児（早期産または満期産）および／または小児を指す場合がある。

【0016】

「乳児」は、誕生から1歳以下の年齢の範囲のヒト対象を意味し、0ヶ月～12ヶ月に

50

補正した年齢の乳児を含む。「補正した年齢」という句は、該乳児が早期産で産まれた時間の量を減じた該乳児の暦年齢を意味する。したがって、乳児が満期産まで保持されていた場合、補正年齢が該乳児の年齢である。乳児の用語は、低出生体重児、極低出生体重児、および早期産児を含む。「早期」は、妊娠37週目が終わる前に生まれた乳児を意味する。「満期」は、妊娠37週目が終わった後に生まれた乳児を意味する。

【0017】

「小児」は、12ヶ月齢～13歳の年齢の範囲の対象を意味する。ある実施の形態では、小児は1歳～12歳の対象である。他の実施形態では、「小児達」または「小児」という用語は、1歳～約6歳、または約7歳～約12歳を対象を指す。他の実施形態では、「小児達」または「小児」という用語は、12ヶ月齢～約13歳の年齢の任意の範囲を指す。

10

【0018】

「乳児用フォーミュラ」は、少なくとも乳児の栄養要求の一部を満たす組成物を意味する。アメリカ合衆国では、乳児用フォーミュラの含有量は、21 C. F. R. section 100、106および107で述べられる連邦規則によって規定される。

【0019】

「医療用食品」という用語は、疾患または障害の食事管理のために製剤または意図される経腸組成物を指す。医療用食品は、経口摂取または経管栄養補給のための食品（経鼻胃管）であってもよく、特定の医学的障害、病気または状態の食事管理のためにラベルを付けることができ、栄養要求が明確であり、医学的監督の下で医療用食品を使用することを意図することがある。

20

【0020】

本明細書で使用する「ペプチド」という用語は、一本鎖分子またはその断片を含むアミノ酸の線状分子鎖を記載する。本明細書に記載のペプチドは、50個以下の全アミノ酸を含む。ペプチドは、少なくとも2つの同一または異なる分子からなるオリゴマーまたは多量体をさらに形成することができる。さらに、アミノ酸および／またはペプチド結合が機能的類似体によって置換されているそのようなペプチドのペプチド模倣物も、「ペプチド」という用語に包含される。そのような機能的類似体には、セレノシステインのような20遺伝子コードアミノ酸以外の全ての既知のアミノ酸が含まれ得るが、これに限定されない。

30

【0021】

本明細書で使用する「ペプチド」という用語は、一本鎖分子またはその断片を含むアミノ酸の線状分子鎖を記載する。本明細書に記載のペプチドは、50個以下の全アミノ酸を含む。ペプチドは、少なくとも2つの同一または異なる分子からなるオリゴマーまたは多量体をさらに形成することができる。さらに、アミノ酸および／またはペプチド結合が機能的類似体によって置換されているそのようなペプチドのペプチド模倣物も、「ペプチド」という用語に包含される。そのような機能的類似体には、セレノシステインのような20遺伝子コードアミノ酸以外の全ての既知のアミノ酸が含まれ得るが、これに限定されない。

【0022】

加水分解されたタンパク質またはタンパク質加水分解物に関して用いられる場合の「モル質量分布」という用語は、タンパク質加水分解物中に存在する各ペプチドのモル質量に関する。例えば、500ダルトンを超えるモル質量分布を有するタンパク質加水分解物は、タンパク質加水分解物に含まれる各ペプチドが少なくとも500ダルトンのモル質量を有することを意味する。したがって、いくつかの実施形態において、Table 1およびTable 2に開示されるペプチドは、500ダルトンを超えるモル質量分布を有するタンパク質加水分解産物に由来する。500ダルトンを超えるモル質量分布を有するタンパク質加水分解物を製造するために、タンパク質加水分解物は、500ダルトン未満のモル質量を有するペプチド、アミノ酸および／または他のタンパク質性物質を除去するための、ある種の濾過手順または当技術分野で公知の他の任意の手順に供されてもよい。本開示

40

50

の目的のために、当技術分野で公知の任意の方法を使用して、500ダルトンを超えるモル質量分布を有するタンパク質加水分解物を生成することができる。

【0023】

「タンパク質等価物」または「タンパク質等価源」という用語は、ダイズ、卵、ホエイまたはカゼインなどの任意のタンパク質源、ならびにペプチドまたはアミノ酸などの非タンパク質源を含む。さらに、タンパク質等価源は、無脂肪乳、ホエイタンパク質、カゼイン、ダイズタンパク質、加水分解タンパク質、アミノ酸などの当技術分野で使用されるいずれのものであってもよい。本開示を実施する上で有用な牛乳タンパク質源には、乳タンパク質粉、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、無脂肪乳固体、脱脂乳、脱脂粉乳、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質単離物、ホエイタンパク質カゼイン、酸カゼイン、カゼイン塩（例えば、カゼインナトリウム、カゼインナトリウムカルシウム、カゼインカルシウム）、ダイズタンパク質、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、タンパク質等価源は、部分加水分解タンパク質および広範に加水分解されたタンパク質を含む加水分解タンパク質を含んでもよい。タンパク質等価源は、いくつかの実施形態では、インタクトなタンパク質を含んでもよい。より詳細には、タンパク質供給源は、a) 本明細書に記載のペプチド成分約20%～約80%、およびb) 約20%～約80%の無傷タンパク質、加水分解タンパク質、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

10

【0024】

「タンパク質等価源」という用語はまた、遊離アミノ酸も包含する。いくつかの実施形態ではアミノ酸は、限定されないが、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、カルニチン、タウリンおよびこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノ酸は分岐鎖アミノ酸であってもよい。特定の他の実施形態では、小型アミノ酸ペプチドを栄養組成物のタンパク質成分として含めることができる。このような小さなアミノ酸ペプチドは、天然に存在していても合成されていてもよい。

20

【0025】

「分画手順」には、一定量の混合物を分画として知られるいくつかのより小さな量に分割する任意のプロセスが含まれる。これらの画分は、混合物および他の画分の両方と組成が異なってもよい。分別手順の例には、溶融分画、溶媒分別、超臨界流体分画および／またはそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0026】

「乳脂肪球皮膜」は、乳脂肪球皮膜タンパク質を含むが、これに限定されないムチン1、ブチロフィリン、アディポフィリン、CD36、CD14、ラクタドヘリン(PAS6/7)、キサランチンオキシダーゼおよび脂肪酸結合タンパク質などのような乳脂肪球皮膜に見出される成分を含む。さらに、「乳脂肪球皮膜」は、リン脂質、セレブロシド、ガングリオシド、スフィンゴミエリンおよび／またはコレステロールを含んでもよい。

【0027】

「グローイングアップミルク」という用語は、約1歳～約6歳の年齢の小児の正常な成長および発達を支持するため、種々の食事の一部として使用されることが意図される幅広いカテゴリーの栄養組成物を指す。

40

【0028】

「乳」は、哺乳動物の乳腺から引き出された、または抽出された成分を意味する。いくつかの実施形態において、栄養組成物は、家畜有蹄動物、反芻動物または他の哺乳動物またはそれらの任意の組み合わせに由来する乳成分を含む。

【0029】

「栄養的に完全な(Nutritionally complete)」は、本質的に全ての要求される1日量のビタミン、ミネラル、および／またはタンパク質、炭水化物お

50

よび脂質と組み合わせた微量元素を供給する、唯一の栄養供給源として使用され得る組成物を意味する。実際、「栄養的に完全な」は、対象の正常な成長および発達を支持するのに必要な適切な量の炭水化物、脂質、必須脂肪酸、タンパク質、必須アミノ酸、条件付き必須アミノ酸、ビタミン、ミネラル、およびエネルギーを提供する栄養組成物を記載する。

【0030】

満期産児に対して「栄養的に完全な」栄養組成物は、定義によって、満期産児の成長に必要な質的および量的に適切な量の全ての炭水化物、脂質、必須脂肪酸、タンパク質、必須アミノ酸、条件付き必須アミノ酸、ビタミン、ミネラル、およびエネルギーを提供する。

10

【0031】

小児に対して「栄養的に完全」である栄養組成物は、定義によって、小児の成長に必要な、質的および量的に適切な量の全ての炭水化物、脂質、必須脂肪酸、タンパク質、必須アミノ酸、条件付き必須アミノ酸、ビタミン、ミネラル、およびエネルギーを提供する。

【0032】

「外因性酪酸塩」または「食品酪酸塩」はそれぞれ、腸内で生成されるのではなく、本開示の栄養組成物に意図的に含まれる酪酸塩または酪酸塩誘導体をいう。

【0033】

「内因性酪酸塩」または「内在性源由来の酪酸塩」は、そのままでは添加されないが組成物の他の成分または成分の結果として存在する、開示された組成物の摂取の結果として腸内に存在する酪酸塩をいう。このような他の成分または組成物の成分の存在は、腸内の酪酸塩生成を刺激する。

20

【0034】

「牛乳アレルギー」という用語は、食物アレルギー、すなわち、ヒト対象における牛乳に含まれる1つ以上のタンパク質に対する免疫の有害反応を表す。主要な症状は、胃腸、皮膚科学、および呼吸器症状である。これらは皮膚発疹、蕁麻疹、嘔吐、下痢、便秘および苦痛に変換され得る。臨床的スペクトルは、アナフィラキシー反応、アトピー性皮膚炎、喘鳴、乳児疝痛、胃食道逆流症（GERD）、食道炎、大腸炎、胃腸炎、頭痛／片頭痛、便秘などのさまざまな疾患におよぶ。

【0035】

「プロバイオティック」は、宿主の健康に有益な効果を及ぼす病原性の低いまたは病原性のない微生物を意味する。

30

【0036】

「非生存性プロバイオティック」という用語は、参照プロバイオティックの代謝活性または生殖能力が低下、または破壊しているプロバイオティックを意味する。より具体的には、「非生存性」または「非生存性プロバイオティック」とは、非生存プロバイオティック微生物、その細胞成分および／またはその代謝産物を意味する。そのような非生存性プロバイオティクス（probiotics）は、熱によって殺菌されたか、そうでなければ不活性化されているかもしれない。しかしながら、「非生存性プロバイオティック」は、細胞レベルで、その細胞構造または細胞に関連する他の構造、例えばエキソポリサッカライドおよび少なくともその生物学的グリコールタンパク質およびDNA／RNA構造の一部を保持し、したがって宿主の健康に好影響を与える能力を保持する。逆に、「生存性」という用語は生きた微生物を意味する。本明細書中で使用される場合、「非生存性」という用語は、「不活性化」と同義である。

40

【0037】

「プレバイオティック」は、消化管において、宿主の健康を改善し得る1または限られた数の細菌の生育および／または活性を選択的に賦活することによって宿主に有利に作用する消化できない食物原料を意味する。

【0038】

本開示の栄養組成物は、残りの栄養組成物がなおも本明細書に記載される要求される原

50

料または特徴を全て含んでいる限り、本明細書に記載されるいかなる任意の原料または選択される原料も実質的に含まなくてもよい。この状況において、また別段の定めがない限り、「実質的に含まない」という用語は、選択される組成が機能的な量未満、典型的には0.1重量%未満の任意の原料を含んでもよいこと、また0重量パーセントのかかる任意のまたは選択される原料を含むことを意味する。

【0039】

本明細書で使用される全てのパーセンテージ、質量部および比率は、特に明記しない限り、全組成物の重量による。

【0040】

本開示の特異な性質または限定に対する全ての参照は、別段の指示がない限り、または参照される文脈によって明らかにその逆を意味することがない限り、対応する複数の性質または限定を含むものとし、またその逆も同様とする。

10

【0041】

別段の指示がない限り、または組み合わせが参照される文脈によって明らかにその逆を意味することがない限り、本明細書で使用される方法または処理工程の全ての組み合わせを任意の順序で行うことができる。

【0042】

本開示の方法、およびその成分を含む組成物は、本明細書に記載される、あるいは栄養組成物に有用である追加の若しくは任意の原料と同様に、本明細書に記載される実施形態の必須要素および限定を含んでもよく、それらからなってもよく、または本質的にそれらからなってもよい。

20

【0043】

本明細書で使用される「約」という用語は、任意の範囲の終点（複数の場合がある）として指定される両方の数を指すと解釈されるべきである。ある範囲に対するいかなる参照も、その範囲内の任意の部分集合に対する支持を提供するものとすべきである。

【0044】

本開示は、酪酸塩およびLGGを含む栄養組成物に関する。本明細書で使用する酪酸塩の非限定的な例には、酪酸、酪酸塩、および酪酸のグリセロールエステルが含まれる。栄養組成物は、炭水化物源、タンパク質源、および脂肪または脂質源をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、内因性酪酸産生を刺激することができる成分を含んでもよく、他の実施形態では、栄養組成物は食物および内因性酪酸塩の両方を含んでもよい。

30

【0045】

外因性および内在性の酪酸塩の両方を提供する利点は、牛乳に対する寛容獲得を促進することである。さらに、ラクトバチルス・ラムノーサスGG(LGG)と共に外因性および内因性酪酸塩の両方を提供する利点は、牛乳に対する寛容獲得を促進することである。牛乳アレルギーの従来の食事管理には、インタクトなタンパク質ではなくタンパク質加水分解物およびアミノ酸を含む製剤の使用が含まれる。しかしながら、内因性または外因性酪酸塩のいずれかの酪酸塩と組み合わせた特定のプロバイオティクス（例えば、LGG）を含めることは、牛乳に対する寛容獲得の促進に寄与し得る。

40

【0046】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、約5g/100kcal~約500g/100kcalの量で存在する食品酪酸塩源を含む。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、約15g/100kcal~約450g/100kcalの量で存在する食品酪酸塩源を含む。いくつかの実施形態において、栄養組成物は、約20g/100kcal~約400g/100kcalの量で存在する食品酪酸塩源を含む。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、約25g/100kcal~約350g/100kcalの量で存在する食品酪酸塩源を含む。いくつかの実施形態において、栄養組成物は、約30g/100kcal~約280g/100kcalの量で存在する食品酪酸塩源を含む。

【0047】

50

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物中の総脂肪100g当たり約0.01g～約10gの食品酪酸塩を含む。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物中の全脂肪100g当たり約0.1g～約8gの食品酪酸塩を含む。いくつかの実施形態において、栄養組成物は、栄養組成物中の全脂肪100g当たり約0.4g～約7gの食品酪酸塩を含む。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物中の全脂肪100g当たり約0.7g～約6.5gの食品酪酸塩を含む。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物中の全脂肪100g当たり約1.2g～約5.1gの食品酪酸塩を含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は、酪酸；酪酸塩、例えば酪酸ナトリウム、酪酸カリウム、酪酸カルシウム、および／または酪酸マグネシウム；酪酸のグリセロールエステル；および／または薬学的に許容される塩基または酸の対応する混合物および対応する塩、純粋なジアステレオマー形態およびエナンチオマー形態またはそれらの混合物、の1つ以上によって提供される。

【0049】

食品酪酸塩は、当該分野で公知の任意の適切な供給源によって供給される。限定されるものではないが、乳、乳脂肪、バター、バターミルク、バター・セラム、クリームなどの動物源脂肪および誘導製品、ヨーグルト、発酵バターミルク、チーズ、飲料などの微生物発酵誘導製品、パynaップル、および／またはパynaップルオイル、アプリコットおよび／またはアプリコットオイル、大麦、オートムギ、玄米、ふすま、緑豆、マメ科植物、葉緑素、リンゴ、キウイ、オレンジなどの植物由来の種子製品が含まれる。いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は合成的に製造される。食品酪酸塩が合成的に製造される実施形態では、食品酪酸塩の化学構造を必要に応じて変更されてもよい。さらに、合成された食品酪酸塩は、本明細書に開示された栄養組成物に組み込むことができる精製食品酪酸塩添加物を製造するために当該技術分野で公知の任意の手段によって精製することができる。食品酪酸塩は、乳製品脂質および／またはトリグリセリド結合形態の酪酸塩によって提供され得る。

【0050】

いくつかの実施形態では、食品酪酸塩はカプセル化形態で提供されてもよい。特定の実施形態では、食品酪酸塩のカプセル化は、より長い貯蔵安定性を提供することができ、栄養組成物の改善された感覚刺激特性を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態において、食品酪酸塩は、モノーおよびジグリセリド、グリセリドの糖および酸エステル、リン脂質のような脂肪由来材料、デンプン、マルトデキストリン、ゼラチン、ペクチン、グルカン、カゼイン、ダイズタンパク質、および／またはホエイタンパク質のような、植物、動物および微生物由来のタンパク質および親水コロイドの使用または組み合わせによって、カプセル化またはコーティングされてもよい。

【0051】

食物性酪酸はまた、コーティングされた形態で提供されてもよい。例えば、酪酸の特定のグリセロールエステルおよび／または酪酸のアミド誘導体を、モノおよびジグリセリドなどの脂肪由来物質；糖およびグリセリドの酸エステル；リン脂質；澱粉、マルトデキストリン、ゼラチン、ペクチン、グルカン、カゼイン、ダイズタンパク質、および／またはホエイタンパク質などの植物、動物および微生物由来のタンパク質および親水コロイドでコーティングすることは、食物酪酸塩の貯蔵安定性を改善することができ、栄養組成物の全体的な感覚刺激特性をさらに改善することができる。

【0052】

特定の実施形態では、食品酪酸塩は、酪酸のグリセロールエステルおよび／または酪酸のアルキルエステルを含む。酪酸のグリセロールエステルは、栄養組成物中で処方され処理される場合に、最小の複雑性を提供し得る。さらに、酪酸のグリセロールエステルは、食品酪酸塩を含む栄養組成物の貯蔵寿命を改善することができ、最終製品の感覚的特性に及ぼす影響がさらに低い可能性がある。

10

20

30

40

50

【0053】

いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は、酪酸塩、例えば酪酸ナトリウム、酪酸カリウム、酪酸カルシウム、酪酸マグネシウムおよびそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態では、選択された食品酪酸塩の使用は、標的対象に提供されるときに腸の健康を改善し得る。特定の実施形態では、食品酪酸塩は、1つ以上の脂肪または脂質でコーティングされた適切な酪酸塩を含む。食品酪酸塩が脂肪被覆酪酸塩を含む特定の実施形態では、栄養組成物は、食品酪酸塩が組み込まれた乾燥粉末組成物であってもよい。

【0054】

いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は、キトサンまたは1つ以上のシクロデキストリンと複合体を形成するように処方された、本明細書に開示される酪酸化合物のいずれかを含んでもよい。例えば、シクロデキストリンは、 α -1, 4-グルコピラノースの6 (α -シクロデキストリン)、7 (β -シクロデキストリン) または8 (γ -シクロデキストリン) 単位からなる環状オリゴ糖である。シクロデキストリンは、さらに、親水性外面および疎水性コアによって特徴付けられる。いずれの特定の理論にも束縛されることなく、脂肪族酪酸鎖はシクロデキストリンコアと複合体を形成し、その分子量を増加させ、したがって酪酸化合物の揮発性を低下させる。よって、食品酪酸塩の生物学的利用能は、食品酪酸塩が1つ以上のシクロデキストリンと複合形態の酪酸化合物を含む場合に改善され得る。さらに、シクロデキストリンは、胃酸および胃腸酵素に耐性のある、かさ高い疎水性分子であり、したがって、本明細書に記載の酪酸-シクロデキストリン複合体の投与は、小腸における食品酪酸塩の吸収を促進する。

【0055】

いくつかの実施形態では、食品酪酸塩は、乳由来の濃縮脂質画分から提供される。例えば、牛乳脂肪は、ヒト乳脂肪中に存在する酪酸含量よりも20倍高い酪酸含量を有する。さらに、ヒト乳中に存在する短鎖脂肪酸 (S C F A s)、すなわち炭素鎖長が4~12の脂肪酸の中でも、酪酸 (C 4) は牛乳中で最も優勢である。このように、牛乳脂肪および/または牛乳脂肪の濃縮画分を栄養組成物に含めて、食品酪酸塩を提供することができる。

【0056】

食品酪酸塩が乳由来の濃縮脂質画分によって提供される実施形態では、乳由来の濃縮脂質画分は、任意の数の分画技術によって産生され得る。これらの技術には、融点分別、有機溶媒分別、超臨界流体分画、およびそれらの任意の変種および組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0057】

さらに、濃縮脂質画分を生成するために分画操作に供され得る混合物には、牛全乳、牛のクリーム、ヤギ乳、ヒツジ乳、ヤク乳および/またはそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、濃縮脂質画分を生成するために使用される乳混合物は、牛乳である。

【0058】

食品酪酸塩を提供することに加えて、濃縮脂質画分は、飽和脂肪酸；トランス脂肪酸；奇数分枝鎖脂肪酸 (O B C F A s) を含む分枝鎖脂肪酸 (B C F A s)；共役リノール酸 (C L A)；一価不飽和脂肪酸；多価不飽和脂肪酸；コレステロール；リン脂質；乳脂肪球皮膜タンパク質を含む乳脂肪球皮膜の成分のうち、1つを含んでもよい。

【0059】

いくつかの実施形態では、濃縮脂質画分は、100 kcalあたり、
 約0.1 g~8.0 gの飽和脂肪酸；
 約0.2 g~7.0 gのトランス脂肪酸；
 約0.003 g~約6.1 gの分岐鎖脂肪酸；
 約0.026 g~約2.5 gの共役リノール酸；
 約0.8 g~約2.5 gの一価不飽和脂肪酸；
 約2.3 g~約4.4 gの多価不飽和脂肪酸；

約 100 mg ～ 約 400 mg のコレステロール；
約 50 mg ～ 約 400 mg のリン脂質；および／または
約 10 mg ～ 約 500 mg の乳脂肪球皮膜、
のうち 1 つ以上を含む。

【0060】

以下の実施例は、分画操作によって生成され得る酪酸（C 4）の濃縮された濃度を有する乳脂肪分を例示する。

【0061】

実施例 1

以下に、超臨界炭素抽出分別法および溶融分画法によって製造された分画乳脂肪の脂質
プロファイルを示す。

【表 1】

乳脂肪組成 (g 脂肪酸 /100 g 総脂肪酸)

	AMF	SCCO2	MeltFrac 10C
C 4:0	3.9	6.0	4.7
C 6:0	2.5	3.3	2.9
C 8:0	1.4	1.9	1.8
C 10:0	3.1	3.9	3.8
C 12:0	4.2	4.1	4.8
C 14:0	11.4	12.2	10.9
C 14:1	1.1	1.0	1.3
C 15:0	1.1	1.0	0.9
C 16:0	29.4	29.6	22.3
C 16:1	1.9	1.4	2.2
C 17:0	0.6	0.5	0.4
C 18:0	11.4	8.2	6.1
C 18:1, cis, ω9	21.9	16.5	25.3
C 18:1, trans, ω9	0.3	1.6	1.9
C 18:2, ω6	1.9	2.2	1.9
C 18:3, ω3, α	0.6	0.4	0.6
C 20:0	0.0	0.1	0.1
C 20:1, ω9	0.1	0.1	0.2
飽和	68.7	70.7	58.6
不飽和	27.8	23.1	33.3

AMF＝無水乳脂肪;SCCO2＝超臨界二酸化炭素画分（スーパーオレイン）

MeltFrac＝溶融結晶化画分を10℃で分離した

【0062】

本開示の栄養組成物はまた、少なくとも1つのプロバイオティック；好ましい実施形態では、プロバイオティックはLGGを含む。特定の他の実施形態では、プロバイオティックは、任意のラクトバチルス種、ビフィドバクテリウム種、ビフィドバクテリウム・ロングム（*Bifidobacterium longum*）BB536（BL999、ATCC：BAA-999）、ビフィドバクテリウム・ロングムAH1206（NCIMB：41382）、ビフィドバクテリウム・プレヴェAH1205（NCIMB：41387）、ビフィドバクテリウム・インファンティス35624（NCIMB：41003）、

およびビフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティスBB-12 (DSM No. 10140)、またはそれらの任意の組み合わせから選択されてもよい。

【0063】

プロバイオティックの量は、100 kcalあたり約 1×10^4 ～約 1.5×10^{12} cfuのプロバイオティック（複数の場合がある）で変化し得る。いくつかの実施形態では、プロバイオティックスの量は、100 kcalあたり約 1×10^6 ～約 1×10^9 cfuのプロバイオティック（複数の場合がある）であり得る。特定の他の実施形態では、プロバイオティックの量は、100 kcalあたり約 1×10^7 cfuから約 1×10^8 cfu / 100 kcalのプロバイオティック（複数の場合がある）まで変動し得る。

【0064】

上記のように、好ましい実施形態では、プロバイオティックはLGGを含む。LGGは、健康なヒトの腸内細菌叢から単離されたプロバイオティック株である。Gorbachらの米国特許第5,032,399号に開示されており、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。LGGは、ほとんどの抗生物質に耐性であり、酸および胆汁の存在下で安定であり、ヒトの腸管の粘膜細胞に貪欲に付着する。ほとんどの人で1～3日、30%の対象で最大7日間生存する。コロニー形成能力に加えて、LGGもまた、粘膜免疫応答に有益な影響を及ぼす。LGGは受託番号ATCC 53103として寄託機関American Type Culture Collection (ATCC) に寄託されている。

【0065】

一実施形態では、プロバイオティック（複数の場合がある）は、生存性であるかまたは非生存性であり得る。本開示において有用なプロバイオティックスは、天然に存在するもの、合成されたもの、またはそのような供給源が現在知られているかまたは後に開発されたかに関わらず、生物の遺伝子操作によって開発されたものであってもよい。

【0066】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、等しい数の生存細胞と同等の非生存性、非複製性プロバイオティックスのレベルを指す、プロバイオティック細胞等価物を含む供給源を含んでもよい。「非複製」という用語は、不活性化プロバイオティックス、DNA断片、細胞壁または細胞質化合物を含む同量の複製細菌 (cfu/g) から得られる非複製微生物の量として理解されるべきである。換言すれば、非生存非複製生物の量は、それらが死んでいるか、複製していないか、不活性化されているか、断片化されているかなどにかかわらず、全ての微生物が生存しているかのようにcfuで表される。非生存性プロバイオティックスが栄養組成物に含まれている場合、プロバイオティック細胞等価物の量は、100 kcalあたり約 1×10^4 ～約 1.5×10^{10} 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）で変動し得る。いくつかの実施形態では、プロバイオティック細胞等価物の量は、100 kcalの栄養組成物あたり約 1×10^6 ～約 1×10^9 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）であり得る。特定の他の実施形態では、プロバイオティック細胞等価物の量は、栄養組成物100 kcalあたり約 1×10^7 ～約 1×10^8 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）で変動し得る。

【0067】

いくつかの実施形態では、栄養組成物に組み込まれたプロバイオティック源は、生存性コロニー形成単位および非生存性細胞同等物の両方を含んでもよい。

【0068】

プロバイオティックスは小児患者に有用であるかもしれないが、小児対象、特に小児期の幼児への生菌の投与は、菌血症の危険性のために腸内防御障害および未熟な腸内障壁機能が不十分である可能性がある。したがって、生存性の細菌を小児対象の腸管に導入することなく、プロバイオティックスの利益を提供することができる組成物の必要性が存在する。

【0069】

理論に拘束されることを望むものではないが、プロバイオティック、特定の実施形態ではLGGのバッチ培養からの培養上清は有益な胃腸の利益をもたらすと考えられる。腸バ

10

20

30

40

50

リア機能に対する有益な効果は、L G G のバッチ培養の指数関数的（または「対数」）段階の後期に培地に放出される成分（タンパク質性物質、およびおそらくは（エクソ）多糖物質を含む）の混合物に起因すると考えられる。以下、この組成物を「培養上清」と称する。

【0070】

したがって、いくつかの実施形態では、栄養組成物は、プロバイオティックバッチ培養プロセスの指数増殖期後期由来の培養上清を含む。理論に拘泥するつもりはないが、培養上清の活性は、プロバイオティックバッチ培養の指数関数的（または「対数的」）段階の後期に培地中に放出された成分（タンパク質性物質、およびおそらくは（エクソ）多糖物質を含む）の混合物に起因すると考えられる。本明細書で使用される「培養上清」という用語は、培地中に見出される成分の混合物を含む。細菌のバッチ培養で認識される段階は、当業者に知られている。これらは、「誘導」期、「対数」期（対数」期または「指数」期）、「静止」期および「死滅」期（または「対数衰退」期）である。生菌が存在する全ての相において、細菌は培地から栄養素を代謝し、また培養培地中に物質を分泌する（及ぼす（*exert*）、放出する）。増殖段階の所与の時点での分泌物の組成は、一般に予測可能ではない。

【0071】

一実施形態では、培養上清は、（a）L G G などのプロバイオティックを、バッチプロセスを用いて適切な培地で培養するステップ；（b）バッチ培養工程の遅延相と固定相との間の時間の後半を参照して定義される、培養ステップの指数増殖期後期で培養上清を採取する工程；（c）必要に応じて、分子量構成成分を5～6キロダルトン（kDa）以上に保持するように、上清から低分子量成分を除去する工程；（d）組成物を得るために培養上清から液体内容物を除去する工程、を含む方法によって得ることができる。

【0072】

培養上清は、指数期後期から収穫された分泌された物質を含んでもよい。指数期後期は、指数期中期の後に起こる（指数期の期間の半分の時間（*half time*）であり、したがって、誘導期と静止期の間の後半の時間である指数期後期を指す）。特に「指数期後期」という用語は、L G G バッチ培養プロセスの誘導期と静止期の間の後半4分の1部分の時間を指して本明細書で使用される。いくつかの実施形態において、培養上清は、指数期の持続時間の75%～85%の時点で収穫され、指数期に経過した時間の約5/6で収穫され得る。

【0073】

培養上清は、様々な分子量のアミノ酸、オリゴおよびポリペプチド、およびタンパク質の混合物を含むと考えられている。組成物はさらに、多糖類構造および／またはヌクレオチドを含むと考えられている。

【0074】

いくつかの実施形態では、本開示の培養上清は、一般に6 kDa未満、またはさらに5 kDa未満の低分子量成分を排除する。これらおよび他の実施形態では、培養上清に乳酸および／または乳酸塩は含まれない。これらの低分子量成分は、例えば濾過またはカラムクロマトグラフィーによって除去することができる。

【0075】

本開示の培養上清は、小児対象への投与のための様々な方法で処方され得る。例えば、培養上清をそのまま使用することができる。または飲料などの液体栄養組成物中に組み込むことができ、またはそれをさらなる使用の前に処理することができる。そのような処理は、一般に、化合物を上清の一般的に液体の連続相から分離することを含む。これは、好ましくは、噴霧乾燥または凍結乾燥（凍結乾燥）などの乾燥方法によって行われる。噴霧乾燥が好ましい。噴霧乾燥法の好ましい実施形態では、噴霧乾燥の前に担体材料、例えばマルトデキストリンDE 29を添加する。

【0076】

本開示のL G G 培養上清は、別個の剤形または栄養製品を介して添加されても、一般に

腸再生を促進し、腸成熟を促進し、および／または腸バリア機能を保護するのに有効な量で投与される。有効量は、好ましくは1日あたり体重1kgあたり 1×10^4 から 1×10^{12} 細胞当量の生存プロバイオティック細菌、より好ましくは1日あたり体重1kgあたり $10^8 \sim 10^9$ 細胞当量に相当する。他の実施形態では、細胞等価物の量は、100kcalあたり約 1×10^4 から 1.5×10^{10} 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）で変動し得る。いくつかの実施形態では、プロバイオティック細胞等価物の量は、栄養組成物100kcalあたり約 1×10^6 から 1×10^9 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）であり得る。特定の他の実施形態では、プロバイオティック細胞等価物の量は、栄養組成物100kcalあたり約 1×10^7 から 1×10^8 細胞当量のプロバイオティック（複数の場合がある）で変動し得る。

10

【0077】

いずれの理論にも縛られることなく、開示されている食品酪酸塩とプロバイオティック、特にLGGの組み合わせは、アレルギーの幼児および小児に通常の食餌療法、CMA症状の迅速な管理をもたらす可能性が高く、CMAの影響を受けた幼児の寛容獲得を促進すると考えられる。開示された栄養組成物中の独特な栄養素の組み合わせは、幼児および子供に新規かつ予想外の利益をもたらすことができると考えられている。さらに、この栄養組成物の恩恵は、幼児期に得られると考えられており、子供が成長し続けていくにつれて多様な食事の一部としてそれを含めることによって得られると考えられている。

【0078】

一実施形態では、栄養組成物は、内在性酪酸産生を刺激するための成分をさらに含む。例えば、いくつかの実施形態では、内因性酪酸生成を刺激する成分は、ポリデキストロース(PDX)およびガラクトオリゴ糖(GOS)の両方を含むプレバイオティックである微生物刺激成分を含む。PDXおよびGOSを含むプレバイオティック成分は、微生物による酪酸生成を促進することができる。酪酸塩は、調節性T細胞の生成などの調節応答をもたらすエピジェネティック（ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性）を有する。牛乳アレルギーとの関連で、これらの調節応答は、牛乳タンパク質に対する耐性獲得を加速させる可能性がある。

20

【0079】

PDXとGOSに加えて、栄養組成物はまた、追加の健康上の利益を発揮することができる1つ以上の他のプレバイオティクスを含むことができ、有益な腸内細菌の1つまたは限られた数の増殖および／または活性の選択的刺激、摂取されたプロバイオティック微生物の増殖および／または活性の刺激、腸内病原体の選択的減少、および腸短鎖脂肪酸プロファイルに好ましい影響を与える。このようなプレバイオティクスは、そのような新しい供給源が現在知られているか、または後に開発されるかに関わらず、天然に存在するか、合成されているか、または生物および／または植物の遺伝子操作によって開発されている。本開示において有用なプレバイオティクスは、オリゴ糖、多糖および、フルクトース、キシロース、ダイズ、ガラクトース、グルコースおよびマンノースを含む他のプレバイオティクスを含んでもよい。

30

【0080】

すなわち、本開示において有用なプレバイオティクスには、PDXおよびGOSが含まれ、いくつかの実施形態では、PDX粉末、ラクトースロース、ラクトスクロース、ラフィノース、グルコオリゴ糖、イヌリン、フラクトオリゴ糖(FOS)、イソマルトオリゴ糖、ダイズオリゴ糖、ラクトスクロース、キシロオリゴ糖(XOS)、キトオリゴ糖、マンノオリゴ糖、アリボノオリゴ糖、フコオリゴ糖、およびゲンチオオリゴ糖を含んでもよい。

40

【0081】

一実施形態では、栄養組成物中に存在するプレバイオティクスの総量は、組成物の約1.0g/L～約10.0g/Lであってもよい。より好ましくは、栄養組成物中に存在するプレバイオティクスの総量は、組成物の約2.0g/L～約8.0g/Lであってもよい。いくつかの実施形態では、栄養組成物中に存在するプレバイオティクスの総量は、約

50

0.01g/100kcal～約1.5g/100kcalであってもよい。特定の実施形態では、栄養組成物中に存在するプレバイオティクスの総量は、約0.15g/100kcal～約1.5g/100kcalであってもよい。いくつかの実施形態において、プレバイオティック成分は、PDXおよびGOSの少なくとも20%w/wを含む。

【0082】

一実施形態では、栄養組成物中のPDXの量は、約0.015g/100kcal～約1.5g/100kcalの範囲内であってもよい。別の実施形態において、ポリデキストロースの量は、約0.2g/100kcal～約0.6g/100kcalの範囲内である。いくつかの実施形態において、PDXは、約1.0g/L～10.0g/Lの間で提供するのに十分な量で栄養組成物に含まれてもよい。別の実施形態では、栄養組成物は、約2.0g/L～8.0g/Lの間の量のPDXを含む。さらに他の実施形態では、栄養組成物中のPDXの量は、約0.05g/100kcal～約1.5g/100kcalであってもよい。

10

【0083】

プレバイオティック成分はGOSも含む。一実施形態では、栄養組成物中のGOSの量は、約0.015g/100kcal～約1.0g/100kcalであってもよい。別の実施形態において、栄養組成物中のGOSの量は、約0.2g/100kcal～約0.5g/100kcalであってもよい。

【0084】

特定の実施形態では、GOSおよびPDXは、少なくとも約0.015g/100kcalまたは約0.015g/100kcal～約1.5g/100kcalの総量で栄養組成物に補充される。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、約0.1～約1.0g/100kcalの総量でGOSおよびPDXを含んでもよい。

20

【0085】

特定の実施形態において、PDXおよびGOS含有プレバイオティックおよび食品酪酸塩は、乳児用フォーミュラである栄養組成物に組み込まれる。現在、多くの乳児用フォーミュラは、食品酪酸塩を配合していない。乳児用フォーミュラが食品酪酸塩をほとんどまたは全く含まない1つの理由は、酪酸化合物が栄養組成物に組み込まれるときに栄養組成物によって示される不快な感覚刺激特性によるものである。例えば、多くの酪酸塩化合物は臭いを示し、その匂いは栄養組成物を消費し、その中に不快な経験が組み込まれる。さらに、小児および乳児集団は、不快な臭い、味および/または口当たりを有する栄養製品を容易に消費しないであろう。したがって、腸内に酪酸塩を提供するが、感覚刺激特性は低下していない小児対象または乳児に投与するために処方された栄養組成物が必要である。小腸および乳児用栄養組成物への、腸内微生物叢および本明細書に開示されるある種の食物酪酸化合物、すなわち酪酸のグリセロールエステルによる酪酸塩生成を刺激するためのプレバイオティックの組み込みは、依然として心地よい感覚体験を提供する。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、タンパク質等価源を含み、タンパク質等価源は、配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号51、配列番号57、配列番号60、および配列番号63を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド成分は、Table 1に開示される追加のペプチドを含んでもよい。例えば、組成物は、Table 1に開示される少なくとも10種の追加のペプチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の20%～80%はペプチド成分を含み、タンパク質等価源の20%～80%はインタクトタンパク質、部分加水分解タンパク質、およびそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、「追加」という用語は、列挙されたものとは異なるペプチドを選択することを意味する。

40

【0087】

別の実施形態では、タンパク質等価源の1%～99%は、配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号3

50

2、配列番号51、配列番号57、配列番号60および配列番号63からなる群から選択される少なくとも3つのペプチドを含むペプチド成分と、Table 1から選択される少なくとも5つの追加のペプチドを含み；タンパク質等価源の1%～99%がインタクトタンパク質、部分的に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の20%～80%は、配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号51、配列番号57、配列番号60および配列番号63からなる群から選択される少なくとも3つのペプチドを含むペプチド成分と、Table 1から選択される少なくとも5つの追加のペプチドを含み；タンパク質等価源の20%～80%がインタクトタンパク質、部分的に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0088】

以下のTable 1は、本栄養組成物のペプチド成分に含まれ得るペプチドのアミノ酸配列を同定する。

【表 2】

Table 1

配列番号	アミノ酸配列											(aa)
1	Ala	Ile	Asn	Pro	Ser	Lys	Glu	Asn				8
2	Ala	Pro	Phe	Pro	Glu							5
3	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu	Ser						6
4	Asp	Lys	Thr	Glu	Ile	Pro	Thr					7
5	Asp	Met	Glu	Ser	Thr							5
6	Asp	Met	Pro	Ile								4
7	Asp	Val	Pro	Ser								4
n/a	Glu	Asp	Ile									3
n/a	Glu	Leu	Phe									3
n/a	Glu	Met	Pro									3
8	Glu	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Leu					7
9	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro						6
10	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro	Asn					7
11	Gly	Pro	Phe	Pro								4
12	Gly	Pro	Ile	Val								4
13	Ile	Gly	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Asp	Gln			9
14	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser				8
15	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ala			9
16	Ile	Asn	Pro	Ser	Lys	Glu						6
17	Ile	Pro	Asn	Pro	Ile							5
18	Ile	Pro	Asn	Pro	Ile	Gly						6
19	Ile	Pro	Pro	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Val			9
20	Ile	Thr	Ala	Pro								4
21	Ile	Val	Pro	Asn								4
22	Lys	His	Gln	Gly	Leu	Pro	Gln					7
23	Leu	Asp	Val	Thr	Pro							5
24	Leu	Glu	Asp	Ser	Pro	Glu						6
25	Leu	Pro	Leu	Pro	Leu							5
26	Met	Glu	Ser	Thr	Glu	Val						6
27	Met	His	Gln	Pro	His	Gln	Pro	Leu	Pro	Pro	Thr	11
28	Asn	Ala	Val	Pro	Ile							5
29	Asn	Glu	Val	Glu	Ala							5
n/a	Asn	Leu	Leu									3

10

20

30

40

30	Asn	Gln	Glu	Gln	Pro	Ile						6
31	Asn	Val	Pro	Gly	Glu							5
32	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile						6
33	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro	Asn						6
34	Pro	His	Gln	Pro	Leu	Pro	Pro	Thr				8
35	Pro	Ile	Thr	Pro	Thr							5
36	Pro	Asn	Pro	Ile								4
37	Pro	Asn	Ser	Leu	Pro	Gln						6
38	Pro	Gln	Leu	Glu	Ile	Val	Pro	Asn				8
39	Pro	Gln	Asn	Ile	Pro	Pro	Leu					7
40	Pro	Val	Leu	Gly	Pro	Val						6
41	Pro	Val	Pro	Gln								4
42	Pro	Val	Val	Val	Pro							5
43	Pro	Val	Val	Val	Pro	Pro						6
44	Ser	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ala	Glu	11
45	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu					7
46	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ile	Val	Pro	Asn	11
47	Ser	Lys	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu					7
48	Ser	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn						6
49	Ser	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn	Thr					7
50	Thr	Asp	Ala	Pro	Ser	Phe	Ser					7
51	Thr	Glu	Asp	Glu	Leu							5
52	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Val						6
53	Val	Leu	Pro	Val	Pro							5
54	Val	Pro	Gly	Glu								4
55	Val	Pro	Gly	Glu	Ile	Val						6
56	Val	Pro	Ile	Thr	Pro	Thr						6
57	Val	Pro	Ser	Glu								4
58	Val	Val	Pro	Pro	Phe	Leu	Gln	Pro	Glu			9
59	Val	Val	Val	Pro	Pro							5
60	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro						6
61	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro				8
62	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro	Asn			9
63	Tyr	Pro	Ser	Gly	Ala							5
64	Tyr	Pro	Val	Glu	Pro							5

【 0 0 8 9 】

下記の T a b l e 2 は、本明細書に開示されるペプチド成分に含まれ得る T a b l e 1

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列のサブセットをさらに同定する。

【表 3】

T a b l e 2

配列番号	アミノ酸配列											(aa)
4	Asp	Lys	Thr	Glu	Ile	Pro	Thr					7
13	Ile	Gly	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Asp	Gln			9
17	Ile	Pro	Asn	Pro	Ile	Gly						6
21	Ile	Val	Pro	Asn								4
24	Leu	Glu	Asp	Ser	Pro	Glu						6
30	Asn	Gln	Glu	Gln	Pro	Ile						6
31	Asn	Val	Pro	Gly	Glu							5
32	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile						6
51	Thr	Glu	Asp	Glu	Leu							5
57	Val	Pro	Ser	Glu								4
60	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro						6
63	Tyr	Pro	Ser	Gly	Ala							5

【0090】

いくつかの実施形態では、ペプチド成分は、約0.2g/100kcal～約5.6g/100kcalの量で栄養組成物中に存在してもよい。他の実施形態では、ペプチド成分は、約1g/100kcal～約4g/100kcalの量で栄養組成物中に存在してもよい。さらに他の実施形態では、ペプチド成分は、約2g/100kcal～約3g/100kcalの量で栄養組成物中に存在してもよい。

【0091】

本明細書中に開示されるペプチド成分は、栄養組成物中に他の成分とともに処方されて、標的対象に適切な栄養レベルを提供することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド成分は、正常な成長をサポートするのに適した栄養学的に完全な処方に含まれる。

【0092】

ペプチド成分は、タンパク質等価源の要素として提供することができる。いくつかの実施形態では、T a b l e 1およびT a b l e 2で同定されるペプチドは、牛カゼインおよび牛ホエイを含むがこれらに限定されない、牛乳タンパク質から得られるタンパク質等価源によって提供され得る。いくつかの実施形態において、タンパク質等価源は、加水分解された牛カゼインまたは加水分解された牛ホエイを含む。したがって、いくつかの実施形態において、T a b l e 1およびT a b l e 2に同定されたペプチドは、カゼイン加水分解物によって提供され得る。そのようなペプチドは、加水分解によって得ることができ、または当業者に知られている方法によってインビトロで合成することができる。

【0093】

加水分解の方法の非限定的な例を本明細書に開示する。いくつかの実施形態では、この方法を使用して、本開示のタンパク質加水分解物およびペプチドを得ることができる。タンパク質分解酵素、プロテアーゼNを用いてタンパク質を加水分解する。プロテアーゼN「アマノ」は、Amano Enzyme U. S. A. Co., Ltd.、Elgin、ILから市販されている。プロテアーゼNは、バチルス・サブチリス（Bacillus subtilis）の細菌種に由来するタンパク質分解酵素調製物である。プロテアーゼ粉末は、「150,000単位/g以上」と特定され、プロテアーゼNの1単位は、

チロシン100マイクログラムに相当するアミノ酸をpH7.0で60分間生成する酵素の量であることを意味する。本開示の乳児用フォーミュラを製造するために、プロテアーゼNは、加水分解される全タンパク質の約0.5重量%~約1.0重量%のレベルで使用する事ができる。

【0094】

プロテアーゼNによるタンパク質加水分解は、典型的には約50℃の温度で行われる。加水分解は、約4%~10%の加水分解度を得るために一定の時間行われる。特定の実施形態では、加水分解は、約6%~9%の加水分解度を得るためにある期間にわたって生じる。別の実施形態では、約7.5%の加水分解度を得るためにある期間加水分解が起こる。この加水分解レベルは、約30分~約3時間を要し得る。

10

【0095】

加水分解の間、一定のpHを維持すべきである。本開示の方法において、pHは、約6.5~8に調整され、維持される。特定の実施形態において、pHは約7.0に維持される。

【0096】

ホエイタンパク質、カゼイン、水およびプロテアーゼNの溶液の最適pHを維持するために、水酸化ナトリウムおよび/または水酸化カリウムの苛性溶液を用いて、加水分解の間にpHを調整することができる。水酸化ナトリウムを用いてpHを調整する場合、溶液に添加される水酸化ナトリウムの量は、最終タンパク質加水分解物中の全固体の約0.3%未満を含むレベルに制御されるべきである。最適pHを維持するために、酵素を添加する前または加水分解プロセス中に、溶液のpHを所望の値に調整するために10%水酸化カリウム溶液を使用することもできる。

20

【0097】

タンパク質加水分解の間に溶液に加えられる苛性溶液の量は、pHースタットによって、または腐食溶液を連続的かつ比例的に加えることによって制御することができる。加水分解物は、標準バッチ法または連続法によって製造することができる。

【0098】

タンパク質部分加水分解物の一貫した品質をより確実にするために、加水分解物を酵素失活させて加水分解プロセスを終了させる。酵素失活工程は、約82℃の温度で約10分間の熱処理で行うことができる。あるいは、溶液を約92℃の温度に約5秒間加熱することによって、酵素を失活させることができる。酵素の失活が完了した後、加水分解物は10℃より低い温度で液体状態にて貯蔵することができる。

30

【0099】

いくつかの実施形態では、タンパク質等価源は、カゼインなどの部分加水分解タンパク質および広範囲に加水分解されたタンパク質を含む加水分解タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源は、500ダルトンを超えるモル質量分布を有するペプチドを含む加水分解タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、加水分解されたタンパク質は、約500ダルトン~約1,500ダルトンの範囲のモル質量分布を有するペプチドを含む。さらに、いくつかの実施形態では、加水分解されたタンパク質は、約500ダルトン~約2,000ダルトンのモル質量分布範囲を有するペプチドを含んでもよい。

40

【0100】

いくつかの実施形態では、タンパク質等価源は、ペプチド成分、インタクトタンパク質、部分加水分解タンパク質および/または広範に加水分解されたタンパク質を含む加水分解タンパク質、およびそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の20%~80%は、本明細書に開示されるペプチド成分を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の30%~60%は、本明細書に開示されるペプチド成分を含む。さらに他の実施形態では、タンパク質等価源の40%~50%がペプチド成分を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の20%~80%は、インタクトタンパク

50

質、部分的に加水分解されたタンパク質、広範囲に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の40%~70%は、インタクトタンパク質、部分的に加水分解されたタンパク質、広範囲に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む。さらなる実施形態では、タンパク質等価源の50%~60%は、インタクトタンパク質、部分的に加水分解されたタンパク質、広範囲に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【0102】

いくつかの実施形態において、タンパク質等価源は、40%未満の加水分解度を有する部分的に加水分解されたタンパク質を含む。さらに他の実施形態では、タンパク質等価源は、25%未満、または15%未満の加水分解度を有する部分的に加水分解されたタンパク質を含んでもよい。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、100kcalあたり約1g~約7gのタンパク質源を含む。他の実施形態では、栄養組成物は、100kcalあたり約3.5g~約4.5gのタンパク質を含む。

【0104】

特定の理論に拘束されるものではないが、本明細書で開示される栄養組成物の投与は、アレルギー反応を低減し、特定の対象における牛乳アレルギーに対する耐性を改善し得る。いくつかの実施形態では、LGGなどのプロバイオティック、食品酪酸塩およびタンパク質等価源の組み合わせは、相乗的な健康上の利益をもたらす。

20

【0105】

本開示の栄養組成物はまた、炭水化物源を含んでもよい。炭水化物源は、当該技術分野で使用されている任意のもの、例えば、ラクトース、グルコース、フルクトース、コーンシロップ固形物、マルトデキストリン、スクロース、デンプン、米シロップ固形物などであり得る。栄養組成物中の炭水化物の量は、典型的には、約5g~約25g/100kcalの間で変動し得る。いくつかの実施形態において、炭水化物の量は、約6g~約22g/100kcalである。他の実施形態では、炭水化物の量は約12g~約14g/100kcalである。いくつかの実施形態では、コーンシロップ固形物が好ましい。さらに、加水分解され、部分的に加水分解されたおよび/または広範囲に加水分解された炭水化物は、それらの容易な消化性のために栄養組成物に含めるのが望ましいことがある。具体的には、加水分解された炭水化物は、アレルギー性エピトープを含む可能性が低い。

30

【0106】

本明細書で使用するのに適した炭水化物材料の非限定的な例として、トウモロコシ、タピオカ、米またはジャガイモ由来の加水分解されたまたはインタクトの、天然または化学的に修飾された、ワックス状または非ワックス状のデンプンが挙げられる。好適な炭水化物の非限定的な例として、加水分解されたコーンスターチ、マルトデキストリン、マルトース、コーンシロップ、デキストロース、コーンシロップ固体、グルコースとして特徴づけられる様々な加水分解されたデンプン、および様々な他のグルコースポリマー、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。他の好適な炭水化物の非限定的な例として、スクロース、ラクトース、フルクトース、高フルクトースコーンシロップ、フルクトオリゴ糖等の難消化性オリゴ糖としばしば呼ばれるもの、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0107】

本開示の栄養組成物はまた、タンパク質源を含んでもよい。タンパク質源は、当該技術分野において使用されるもののいずれか、例えば脱脂乳、ホエイタンパク質、カゼイン、ダイズタンパク質、加水分解されたタンパク質、アミノ酸等であってもよい。本開示の実施に有用な牛乳タンパク質源として、限定されないが、乳タンパク質粉末、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、脱脂乳固体、脱脂乳、脱脂粉乳、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質単離物、ホエイタンパク質濃縮物、スイートホエイ、酸ホエイ、カゼイン、酸カゼイン、カゼイン塩（例えば、カゼイン酸ナトリウム、ナトリウムカゼインカルシウム、カゼインカルシウム）、およびそれら任意の組み合わせが挙げられる。

50

【0108】

一実施形態では、栄養組成物のタンパク質はインタクトなタンパク質として提供される。他の実施形態では、タンパク質は、インタクトなタンパク質と部分的に加水分解されたタンパク質の両方の組み合わせとして提供され、約4%～10%の加水分解度を有する。特定の他の実施形態では、タンパク質はより完全に加水分解される。さらに他の実施形態では、タンパク質源はアミノ酸を含む。さらに別の実施形態では、タンパク質源にグルタミン含有ペプチドを補充することができる。

【0109】

栄養組成物の特定の実施形態では、タンパク質源のホエイ：カゼイン比は、ヒトの母乳中に見られるものと同様である。一実施形態では、タンパク質源は、約40%～約80%のホエイタンパク質および約20%～約60%のカゼインを含む。

10

【0110】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、100kcalあたり約1g～約7gのタンパク質源を含む。他の実施形態では、栄養組成物は、100kcalあたり約3.5g～約4.5gのタンパク質を含む。

【0111】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の栄養組成物は、脂肪源を含む。本明細書に記載の豊富な脂質画分は、唯一の脂肪源であってもよく、または当該分野で公知の栄養組成物のための他の適切な脂肪または脂質源と組み合わせて使用してもよい。特定の実施形態において、適切な脂肪源には、乳脂肪、バター、バター脂肪、卵黄脂質などの動物源；魚油、海洋油、単細胞油などの海洋源；トウモロコシ油、ヒマワリ油、ダイズ油、パームオレイン油、ヤシ油、高オレイン酸ヒマワリ油、月見草油、菜種油、オリーブ油、亜麻仁油、綿実油、高オレイン酸ベニバナ油、パームステアリン、パーム核油、小麦胚芽油などの植物油；中鎖トリグリセリド油およびエマルションおよび脂肪酸エステル；およびそれらの任意の組合せが含まれる。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は、約1g/100kcal～約10g/100kcalの脂肪または脂質源を含む。いくつかの実施形態において、栄養組成物は、約2g/100kcal～約7g/100kcalの脂肪源を含む。他の実施形態では、脂肪源は、約2.5g/100kcal～約6g/100kcalの量で存在してもよい。さらに他の実施形態では、脂肪源は、約3g/100kcal～約4g/100kcalの量で栄養組成物中に存在してもよい。

30

【0113】

いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量当たり約10%～約35%のヤシ油を含む。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量当たり約15%～約30%のヤシ油を含む。さらに他の実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量当たり約18%～約25%のパーム油を含んでもよい。

【0114】

特定の実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約2%～約16%のダイズ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約4%～約12%のダイズ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約6%～約10%のダイズ油を含むように調合されてもよい。

40

【0115】

特定の実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて約2%～約16%のヤシ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて約4%～約12%のヤシ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態において、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約6%～約10%のヤシ油を含むように調合されてもよい。

50

【0116】

特定の実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約2%～約16%のヒマワリ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて約4%～約12%のヒマワリ油を含むように調合されてもよい。いくつかの実施形態では、脂肪または脂質源は、脂肪または脂質の総量に基づいて、約6%～約10%のヒマワリ油を含むように調合されてもよい。

【0117】

いくつかの実施形態では、油、すなわちヒマワリ油、ダイズ油、ヒマワリ油、パーム油などは、当該技術分野において公知のこのような油の強化版を対象とする。例えば、特定の実施形態では、ヒマワリ油の使用は、高オレイン酸ヒマワリ油を含んでもよい。他の例では、このような油の使用は、当該技術分野で知られているように、特定の脂肪酸で強化することができ、本明細書に開示する脂肪または脂質源で使用する事ができる。

10

【0118】

いくつかの実施形態では、栄養組成物はまた、長鎖多価不飽和脂肪酸(LCPUFA)の供給源を含んでもよい。一実施形態では、栄養組成物中のLCPUFAの量は、少なくとも約5mg/100kcalであり、約5mg/100kcal～約100mg/100kcalで変化してもよく、より好ましくは約10mg/100kcal～約50mg/100kcalである。LCPUFAの非限定的な例としては、ドコサヘキサエン酸(DHA)、アラキドン酸(ARA)、リノール酸(18:2n-6)、 γ -リノレン酸(18:3n-6)、n-6経路のジホモ γ -リノレン酸(20:3n-6)、 α -リノレン酸(18:3n-3)、ステアリドン(18:4n-3)、エイコサテトラエン酸(20:4n-3)、エイコサペンタエン酸(20:5n-3)、およびドコサペンタエン酸(22:6n-3)が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0119】

いくつかの実施形態において、栄養組成物に含まれるLCPUFAは、DHAを含んでもよい。一実施形態では、栄養組成物中のDHAの量は、少なくとも約17mg/100kcalであり、約5mg/100kcal～約75mg/100kcalで変化してもよく、より好ましくは約10mg/100kcal～約50mg/100kcalである。

【0120】

別の実施形態では、特に、栄養組成物が乳児用フォーミュラである場合、栄養組成物は、DHAおよびARAの両方で補充される。この実施形態において、ARA:DHAの重量比は、約1:3～約9:1であってもよい。特定の実施形態において、ARA:DHAの比は、約1:2～約4:1である。

30

【0121】

DHAおよびARAは、LCPUFA供給源の残りが乳児に実質的に有害な影響をもたらさない限り、自然形態であり得る。あるいは、DHAおよびARAは精製された形態で使用する事ができる。

【0122】

本明細書に記載の開示された栄養組成物は、いくつかの実施形態では β -グルカン源を含んでもよい。グルカンは、天然に存在し、細菌、酵母、真菌および植物の細胞壁に見出され得る、多糖類、具体的にはグルコースのポリマーである。ベータグルカン(β -グルカン)自体は、ベータ型グリコシド結合を介して一緒に結合して複合糖質を形成するグルコースモノマーの鎖からなる、グルコースポリマーの多様なサブセットである。

40

【0123】

β -1, 3-グルカンは、例えば酵母、キノコ、細菌、藻類または穀類から精製された炭水化物ポリマーである。(Stone BA, Clarke AE. Chemistry and Biology of (1-3)-Beta-Glucans. London: Portland Press Ltd; 1993.) β -1, 3-グルカンの化学構造は、 β -1, 3-グルカンの供給源に依存する。さらに、溶解度、一次構造、分子量

50

および分岐等の様々な生理化学的パラメーターが、 β -1, 3-グルカンの生物学的活性に役割を果たす。(Yadomae T., Structure and biological activities of fungal β -1, 3-glucans. Yakugaku Zasshi. 2000; 120: 413-431.)

【0124】

β -1, 3-グルカンは、様々な植物、酵母、菌類、および細菌の細胞壁に見られる β -1, 6-グルコース側鎖を有するまたはそれを有しない、天然の多糖である。 β -1, 3; 1, 6-グルカンは、(1, 6)位(複数の場合がある)に付着した側鎖を有する(1, 3)連結を伴うグルコース単位を含むものである。 β -1, 3; 1, 6-グルカンは、この骨格から伸びる β -1, 6-連結グルコース分岐鎖との β -1, 3結合によって連結される直鎖グルコース単位の骨格を含む、構造共通性を共有する不均質な一群のグルコースポリマーである。これは現在記載される β -グルカンのクラスに関する基本構造であるが、いくつかの変形が存在し得る。例えば特定の酵母 β -グルカンは、 β (1, 6)分岐鎖から伸びる β (1, 3)分岐の追加の領域を有し、それらの各構造に更なる複雑性を付与する。

【0125】

パン酵母であるサッカロミセス・セレビジエ(*Saccharomyces cerevisiae*)に由来する β -グルカンは、1位と6位に付着したグルコースの側鎖を有する、1位と3位で接続されたD-グルコース分子の鎖で構成される。酵母由来 β -グルカンは、一般には6個~8個のグルコース単位の長さの β -1, 6側鎖が散在する、 β -1, 3骨格を有するグルコース単位の直鎖の一般構造を有する、不溶性で繊維様の複合糖である。より具体的には、パン酵母に由来する β -グルカンは、ポリ(1, 6)- β -D-グルコピラノシル-(1, 3)- β -D-グルコピラノースである。

【0126】

さらに β -グルカンは十分耐容性であり、小児対象において過剰なガス、腹部膨満、膨張、または下痢を生じないまたは引き起こさない。乳児用フォーミュラ、グロウイングアップミルク、または別の小児用栄養製品等の小児対象に対する栄養組成物への β -グルカンの添加は、病原体の侵入に対する抵抗性を増加させることによって対象の免疫反応を改善し、したがって、全体的な健康を維持するまたは改善する。

【0127】

いくつかの実施形態において、 β -グルカンは β -1, 3; 1, 6-グルカンである。いくつかの実施形態において、 β -1, 3; 1, 6-グルカンはパン酵母に由来する。栄養組成物は、全グルカン粒子 β -グルカン、粒状 β -グルカン、PGG-グルカン(ポリ-1, 6- β -D-グルコピラノシル-1, 3- β -D-グルコピラノース)またはそれらの任意の混合物を含んでもよい。

【0128】

いくつかの実施形態において、栄養組成物中の β -グルカンの量は、100 kcalあたり約3 mg~約17 mgである。別の実施形態において、 β -グルカンの量は、100 kcalあたり約6 mg~約17 mgである。

【0129】

本明細書に記載の開示された栄養組成物は、いくつかの実施形態では、有効量の鉄を含んでもよい。鉄は、カプセル化されたフマル酸第一鉄またはカプセル化された硫酸第一鉄のようなカプセル化された鉄の形態、またはピロリン酸第二鉄またはオルトリン酸第二鉄のような反応性の低い鉄形態を含んでもよい。

【0130】

1つまたは複数のビタミンおよび/またはミネラルもまた、栄養組成物に、対象の1日の栄養要求量を供給するのに十分な量で添加してもよい。当業者であれば、例えば、子供の年齢に基づいて、ビタミンおよびミネラルの要求が変化することが理解されるべきである。例えば、乳児は1歳から13歳の子供とは異なるビタミンおよびミネラルの必要量を有する可能性がある。したがって、実施形態は、栄養組成物を特定の年齢群に限定するこ

とを意図するものではなく、むしろ、許容可能なビタミンおよびミネラル成分の範囲を提供することを意図している。

【0131】

子供のための栄養組成物を提供する実施形態では、組成物は、任意に1以上の以下のビタミンまたはその誘導体を含み得るがこれらに限定されない：ビタミンB₁（チアミン、チアミンピロホスフェート、TPP、チアミン三リン酸、TTP、硝酸チアミン、チアミン硝酸塩）、ビタミンB₂（リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、FMN、フラビンアデニンジヌクレオチド、FAD、ラクトフラビン、オボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ナイアシンアミド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、NAD、ニコチン酸モノヌクレオチド、NicMN、ピリジン-3-カルボキシル酸）、ビタミンB₃-前駆体トリプトファン、ビタミンB₆（ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン、ピリドキシン塩酸塩）、パントテン酸（パントテナー、パンテノール）、葉酸塩（葉酸、フォラシン、プテロイルグルタミン酸）、ビタミンB₁₂（コバラミン、メチルコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、アデノシルコバラミン）、ビオチン、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンA（レチノール、レチニルアセテート、レチニルパルミテート、他の長鎖脂肪酸を有するレチニルエステル、レチナール、レチノイン酸、レチノールエステル）、ビタミンD（カルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミンD₃、1, 25, -ジヒドロキシビタミンD）、ビタミンE（ α -トコフェロール、 α -酢酸トコフェロール、 α -コハク酸トコフェロール、 α -ニコチン酸トコフェロール、 α -トコフェロール）、ビタミンK（ビタミンK₁、フィロキノン、ナフトキノン、ビタミンK₂、メナキノ-7、ビタミンK₃、メナキノ-4、メナジオン、メナキノ-8、メナキノ-8H、メナキノ-9、メナキノ-9H、メナキノ-10、メナキノ-11、メナキノ-12、メナキノ-13）、コリン、イノシトール、 β -カロチン、およびそれらの任意の組み合わせ。

【0132】

グローイングアップミルクなどの小児用栄養組成物を提供する実施形態では、栄養組成物は、任意に以下の1以上のミネラルまたはその誘導体を含んでもよいがこれらに限定されない：ホウ素、カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、塩化物、クロム、塩化クロム、ピコリン酸クロム、銅、硫酸銅（copper sulfate）、グルコン酸銅、硫酸銅（cupric sulfate）、フッ化物、鉄、カルボニル鉄、第二鉄、フマル酸第一鉄、正リン酸第二鉄、鉄粉（iron trituration）、多糖鉄（polysaccharide iron）、ヨウ化物、ヨウ素、マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、マンガン、モリブデン、リン、カリウム、リン酸カリウム、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、酢酸カリウム、セレン、硫黄、ナトリウム、ドクサートナトリウム、塩化ナトリウム、セレン酸ナトリウム、モリブデン酸ナトリウム、亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、およびそれらの混合物。ミネラル化合物の非限定的で例示的な誘導体として、任意のミネラル化合物の塩、アルカリ塩、エステル、およびキレートが挙げられる。

【0133】

グローイングアップミルクまたは他の小児用栄養組成物に、リン酸カルシウム、カルシウムグリセロールリン酸、クエン酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸第一鉄、硫酸亜鉛、硫酸銅、硫酸マンガン、および亜セレン酸ナトリウム等の塩の形態で、ミネラルを添加してもよい。当該技術分野において知られているように、追加のビタミンおよびミネラルを添加してもよい。

【0134】

本開示の栄養組成物は、任意に次の香料、例えば風味を付けた抽出物、揮発油、ココアまたはチョコレート香料、ピーナッツバター香料、クッキークラム、バニラ、または任意の商業的に入手可能な香料を含む、1以上の香料を含んでもよい。有用な香料の例として

、限定されないが、純アニス抽出物、代用バナナ抽出物、代用チェリー抽出物、チョコレート抽出物、純レモン抽出物、純オレンジ抽出物、純ペパーミント抽出物、ハチミツ、代用パイナップル抽出物、代用ラム抽出物、代用イチゴ抽出物、若しくはバニラ抽出物；またはバーム剤油、ベイ油、ベルガモット油、セダーウッド油、チェリー油、シナモン油、チョウジ油、若しくはペパーミント油等の揮発油；ピーナッツバター、チョコレート香料、バニラクッキーラム、バタースコッチ、タフィー、およびそれらの混合物が挙げられる。香料の量は、使用される香料に応じて大きく変化する可能性がある。当該術分野において知られているように、香味料の種類および量を選択することができる。

【0135】

本開示の栄養組成物は、任意に、最終製品の安定性のため添加されることがある、1以上の乳化剤を含んでもよい。好適な乳化剤の例として、限定されないが、レシチン（例えば卵またはダイズに由来する）、アルファラクトアルブミン、および／またはモノーおよびジグリセリド、並びにそれらの混合物が挙げられる。他の乳化剤は当業者に容易に明らかであり、好適な乳化剤（複数の場合がある）の選択は、部分的に製剤および最終製品に依存する。

【0136】

また、本開示の栄養組成物は、製品の保存期間を延長するため、任意に1以上の防腐剤を含んでもよい。好適な防腐剤として、限定されないが、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、カルシウム二ナトリウムEDTA、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0137】

本開示の栄養組成物は、任意に1以上の安定剤を含んでもよい。本開示の栄養組成物の実施に使用される好適な安定剤として、限定されないが、アラビアゴム、ガティガム（gum ghatti）、カラヤガム、トラガカントゴム、アガー、ファーセララン、グアーガム、ジェランガム、ローカストビーンガム、ペクチン、低メトキシルペクチン、ゼラチン、微結晶性セルロース、CMC（ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D A T E M（モノーおよびジグリセリドのジアセチル酒石酸エステル）、デキストラン、カラギーナン、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0138】

本開示の栄養組成物は、最小栄養補給、部分栄養補給、または総栄養補給を提供してもよい。該組成物は、栄養サプリメントまたは代用食であってもよい。該組成物は、栄養的には完全であってもよいが、必ずしもそうでなくてもよい。一実施形態では、本開示の栄養組成物は栄養的に完全であり、好適な種類および量の脂質、炭水化物、タンパク質、ビタミンおよびミネラルを含む。脂質または脂肪の量は、典型的には約1 g / 100 kcal ~ 約25 g / 100 kcalで変化し得る。タンパク質の量は、典型的には約1 g / 100 kcal ~ 約7 g / 100 kcalで変化し得る。炭水化物の量は、典型的には約6 g / 100 kcal ~ 約22 g / 100 kcalで変化し得る。

【0139】

一実施形態では、小児用栄養組成物は、一食分のビタミンA、ビタミンCおよびビタミンE、亜鉛、鉄、ヨウ素、セレンおよびコリン当たり、任意の所与の国の最大食事推薦量（maximum dietary recommendation）の約10% ~ 約50%、または一群の国々の平均食事推薦量の約10% ~ 約50%を含んでもよい。別の実施形態では、小児用栄養組成物は、一食分のビタミンB当たり、任意の所与の国の最大食事推薦量の約10% ~ 30%、または一群の国々の平均食事推薦量の約10% ~ 30%を供給してもよい。更に別の実施形態では、小児用栄養製品中のビタミンD、カルシウム、マグネシウム、リンおよびカリウムのレベルは、乳で見られる基準値に対応してもよい。他の実施形態では、小児用栄養組成物中の他の栄養素は、一食分当たり、任意の所与の国の最大食事推薦量の約20%、または一群の国々の平均食事推薦量の約20%で存在してもよい。

10

20

30

40

50

【0140】

いくつかの実施形態では、栄養組成物は乳児用フォーミュラである。乳児用フォーミュラは、乳児のための強化栄養組成物である。乳児用フォーミュラの含有量は、母乳の栄養および他の特性をシミュレートするために多量栄養素、ビタミン、ミネラルおよび他の成分レベルを定義する連邦規則によって定められる。乳児用フォーミュラは、全体的に乳児や小児などの小児対象における健康と発達を促進する。

【0141】

いくつかの実施形態では、本開示の栄養組成物はグローイングアップミルクである。グローイングアップミルクは、1歳を超える（典型的には1歳～3歳、4歳～6歳、または1歳～6歳）小児用に意図された強化牛乳系飲料である。グローイングアップミルクは、病人用特別食でなく、また特定の栄養不足に対処するための食事の置き換えまたは補足として意図されるものではない。代わりに、グローイングアップミルクは、小児が全ての必須ビタミンおよびミネラル、主要栄養素と健康促進特性が意図される非必須栄養素等の追加の機能性の食事由来の成分の連続的で毎日の摂取を達成する追加の保険を提供するように多様な食事に対する補完としてはたらく意図を持って設計される。

【0142】

本開示によるグローイングアップミルクまたは他の栄養組成物の正確な組成は、地方規制および目的の集団の食事摂取情報に応じて市場によって変化し得る。いくつかの実施形態では、本開示による栄養組成物は、全乳またはスキムミルク等の乳タンパク質源と、所望の知覚特性を達成するため添加される糖および甘味料と、追加のビタミンおよびミネラルからなる。脂肪組成物は、乳由来の濃縮脂質画分を含む。総タンパクをヒト乳、牛乳の総タンパク質、またはより低い値と一致するように標的化することができる。総炭水化物は、通常、許容可能な味覚を達成するのに可能な限り少量のスクロースまたはフルクトース等の追加の糖として提供されるように標的化される。典型的には、地域の牛乳の栄養寄与率と一致するレベルでビタミンA、カルシウムおよびビタミンDを添加する。あるいは、いくつかの実形態では、一食分当たりおよそ20%の食事摂取基準（DRI：dietary reference intake）または20%のデイレリーバリュー（DV：Daily Value）を提供するレベルでビタミンおよびミネラルを添加してもよい。さらに、栄養値は、意図される集団の明らかにされた栄養上の要求、原料寄与率および地方の規制に応じて市場間で変化し得る。

【0143】

開示される栄養組成物（複数の場合がある）は、粉末、ゲル、懸濁液、ペースト、固体、液体、液体濃縮物、再構成可能な粉乳代用品または即時使用可能な製品等の当該技術分野において知られている任意の形態で提供されてもよい。栄養組成物は、特定の実施形態では、栄養サプリメント、小児用栄養製品、乳児用フォーミュラ、ヒト乳強化剤、グローイングアップミルク、または乳児もしくは小児対象に対して設計された任意の他の栄養組成物を含む。本開示の栄養組成物は、例えば、食品、飲料、錠剤、カプセル剤、および粉末を含む、例えば経口摂取用の健康促進物質を含む。さらに、本開示の栄養組成物は、特定のカロリー含有量に標準化されてもよく、該組成物は、即時使用可能な製品として提供されてもよく、または濃縮形態で提供されてもよい。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、 $5\mu\text{m}\sim 1500\mu\text{m}$ の範囲、より好ましくは $10\mu\text{m}\sim 300\mu\text{m}$ の範囲の粒子径を有する粉末形態である。

【0144】

本開示の栄養組成物は、適切な容器システム内に提供され得る。例えば、適切な容器システムの非限定的な例には、プラスチック容器、金属容器、ホイルパウチ、プラスチックパウチ、多層パウチ、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、栄養組成物は、プラスチック容器内に含まれる粉末組成物であってもよい。特定の他の実施形態では、栄養組成物は、プラスチック容器の内側に位置するプラスチックパウチ内に収容されてもよい。

【0145】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の栄養組成物は、対象におけるアレルギー反応の発生率を有利に低減し、牛乳アレルギーに対する耐性を改善する。さらに、いくつかの実施形態では、栄養組成物は、対象におけるアレルギーによって引き起こされる炎症応答を有利に低減する。したがって、本開示は、対象における牛乳アレルギーに対する耐性を改善する方法に関する。さらに、本開示は、本明細書中に開示されるLGGなどのプロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物の投与を介して、対象におけるアレルギー性疾患および／またはアレルギー反応の食事管理をする方法に関する。

【0146】

いくつかの実施形態では、この方法は、標的対象に牛乳を服用させ、次いでプロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む本明細書に開示される栄養組成物を標的対象に提供する工程を含む。特定の実施形態では、標的対象に牛乳を与えた後、プロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物および本明細書に開示するタンパク質等価源を標的対象に提供してもよい。特定の実施形態では、標的対象は、牛乳または他のアレルゲンに曝露された後、プロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物、およびタンパク質等価源を投与されてもよい。特定の実施形態では、タンパク質等価源は、完全なおよび／またはインタクトなタンパク質を実質的に含まなくてもよい。特定の他の実施形態では、タンパク質等価源は、加水分解タンパク質、アミノ酸、本明細書に開示されるペプチド成分、およびそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態では、栄養組成物は、アミノ酸を含み、加水分解されたタンパク質または完全な／インタクトなタンパク質を含まないタンパク質等価源を含む。

【0147】

いくつかの実施形態において、標的対象は、栄養組成物の投与前に、牛乳またはアレルゲンを提供されない。したがって、いくつかの実施形態では、本方法は食品酪酸塩を含む本明細書に開示された栄養組成物を標的対象に提供し、続いて標的対象を牛乳または他のアレルゲンに曝露することによって、標的対象におけるアレルギー応答を低減することを目的とする。

【0148】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の栄養組成物は、対象における炎症反応を有利に低減する。したがって、本開示は、プロバイオティックおよび食品酪酸塩と組み合わせて、本明細書に記載のタンパク質等価源を含有する栄養組成物を対象に投与することによって、対象における炎症誘発性応答を低下させる方法に関する。例えば、本方法は、対象における炎症促進性サイトカインの産生を減少させることができる。

【0149】

いくつかの実施形態では、対象における炎症反応を低減する方法は、炭水化物源、タンパク質等価源、脂肪源、PDX／GOSおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物を対象に投与することを含み、タンパク質等価源は配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号51、配列番号57、配列番号60、および配列番号63を含むペプチド成分を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド成分は、Table 1に開示される追加のペプチドを含んでもよい。例えば、組成物は、Table 1に開示される少なくとも10種の追加のペプチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、タンパク質等価源の20％～80％はペプチド成分を含み、タンパク質等価源の20％～80％はインタクトなタンパク質、部分加水分解タンパク質、およびそれらの組み合わせを含む。

【0150】

別の実施形態では、この方法は、対象に、栄養組成物を投与することを含み、ここで、タンパク質等価源の20％～80％が、配列番号4、配列番号13、配列番号17、配列番号21、配列番号24、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号51、配列番号57、配列番号60、および配列番号63を含む群から選択される少なくとも3つのペプチドを含むペプチド成分および、Table 1から選択される少なくとも5つの追加のペプチドを含み、タンパク質等価源の20％～80％がインタクトなタンパク質、

部分的に加水分解されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む。

【0151】

さらに他の実施形態では、炎症反応を低減させる方法は、500ダルトンを超えるモル質量分布を有するカゼイン加水分解物に由来するペプチド成分を含む栄養組成物を提供することを含む。いくつかの実施形態において、カゼイン加水分解物のモル質量分布は、500～2000ダルトンの範囲である。他の実施形態では、炎症反応を低減させる方法は、200ダルトン未満のモル質量分布を有するペプチドを含まないカゼイン加水分解物に由来するペプチド成分を含む栄養組成物を提供することを含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、標的対象は、小児対象であってもよい。さらに、一実施形態では、小児対象に提供される栄養組成物は乳児用フォーミュラであってもよい。本明細書において開示されるペプチド成分、プロバイオティックおよび本明細書に開示される食品酪酸塩は、乳児用フォーミュラに添加されてもよく、さらに、それぞれ特定の供給源から選択されてもよく、そしてその濃度は、健康上の利益を最大にするように調整されてもよい。この方法の別の実施形態では、本明細書に開示されたペプチド成分、プロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物は、グローイングアップミルクである。

10

【0153】

栄養組成物が幼児用フォーミュラである実施形態では、組成物は乳児の前炎症反応を有利に低減し、それによって炎症性疾患の発生を減少させることができる。さらに、炎症性疾患の減少は、小児期から成人期まで続く可能性がある。同様に、栄養組成物がグローイングアップミルクである場合、グローイングアップミルクを摂取した子供は、成人期および小児期の炎症性疾患の発生率の低下を経験することがある。

20

【0154】

特定の実施形態では、本開示は、プロバイオティックおよび食品酪酸塩を含む本明細書に開示される栄養組成物を標的対象に提供または投与することによって、標的対象における酪酸塩の吸収を改善する方法に関する。いくつかの実施形態では、標的対象は、小児対象または乳児である。いくつかの実施形態では、栄養組成物は乳児用フォーミュラまたは、グローイングアップミルクである。

【0155】

別段の指示がない限り、または組み合わせが参照される文脈によって明らかにその逆を意味することがない限り、本明細書で使用される方法または処理工程の全ての組み合わせを任意の順序で行うことができる。

30

【0156】

本開示の方法、およびその成分を含む組成物は、本明細書に記載される、あるいは栄養組成物に有用である追加の若しくは任意の原料と同様に、本明細書に記載される実施形態の必須要素および限定を含んでもよく、それからなってもよく、または本質的にそれらからなってもよい。

【0157】

製剤例は、本開示の栄養組成物のいくつかの実施形態を例示するために提供されるが、その上に限定として解釈されるべきではない。本明細書の特許請求の範囲内の他の実施形態は、明細書または本明細書に開示される栄養組成物または方法の実施を考慮することにより、当業者には明らかであろう。本明細書は、実施例とともに、例示のみであると考えられ、本開示の範囲および趣旨は、実施例に続く請求項によって示されることが意図される。

40

【0158】

実施例 2

Table 3は、Table 1の8つのペプチドを含むペプチド成分の例示的な実施形態を提供する。

【表 4】

Table 3 : ペプチド成分の例

ペプチド成分として 選択されたペプチドの例
配列番号 5
配列番号 24
配列番号 33
配列番号 56
配列番号 64
配列番号 13
配列番号 24
配列番号 60

10

【0159】

20

Table 4 は、Table 1 からの特定のペプチドを含むペプチド成分の例示的な実施形態を提供する。

【表 5】

T a b l e 4 : ペプチド成分の例

ペプチド成分として 選択されたペプチドの例
配列番号 13
配列番号 24
配列番号 60
配列番号 5
配列番号 11
配列番号 22
配列番号 25
配列番号 33
配列番号 45
配列番号 46
配列番号 47
配列番号 48
配列番号 52
配列番号 34
配列番号 36
配列番号 61
配列番号 62
配列番号 64

10

20

30

【0160】

以下に示すT a b l e 5は、P D X / G O Sおよび食品酪酸塩を含む栄養組成物の栄養学的プロファイルの例示的な実施形態を提供し、栄養組成物の100kcal供給あたりに含まれる各成分の量を記載する。

【表 6】

Table 5: 食品酪酸塩を含む例示的な栄養組成物の栄養プロファイル

	100 kcal あたり	
栄養		
	最小	最大
タンパク質等価源 (g)	1.0	7.0
食品酪酸塩 (mg)	22	280
ラクトバチルス・ラムノーサス GG (cfu)	1×10^4	1.5×10^{12}
炭水化物 (g)	6	22
脂肪 (g)	1.3	7.2
プレバイオティック (g)	0.3	1.2
DHA (g)	4	22
ベータグルカン (mg)	2.9	17
プロバイオティクス (cfu)	0.5	5.0
ビタミン A (IU)	9.60×10^5	3.80×10^8
ビタミン D (IU)	134	921
ビタミン E (IU)	22	126
ビタミン K (mcg)	0.8	5.4
チアミン (mcg)	2.9	18
リボフラビン (mcg)	63	328
ビタミン B6 (mcg)	68	420
ビタミン B12 (mcg)	52	397
ナイアシン (mcg)	0.2	0.9
葉酸 (mcg)	690	5881
パントテン酸 (mcg)	8	66
ビオチン (mcg)	232	1211
ビタミン C (mg)	1.4	5.5
コリン (mg)	4.9	24
カルシウム (mg)	4.9	43
リン (mg)	68	297
マグネシウム (mg)	54	210
ナトリウム (mg)	4.9	34
カリウム (mg)	24	88

10

20

30

40

塩化物 (mg)	82	346
ヨウ素 (mcg)	53	237
鉄 (mg)	8.9	79
亜鉛 (mg)	0.7	2.8
マンガン (mcg)	0.7	2.4
銅 (mcg)	7.2	41

10

【0161】

本明細書に引用される全ての参考文献は、すべての論文、刊行物、特許、特許出願、プレゼンテーション、テキスト、レポート、原稿、パンフレット、書籍、インターネット掲載、雑誌記事、定期刊行物などを含むが、これらの全体を本明細書に含める。本明細書中の参考文献の議論は、単にその著者によってなされた主張を要約することを意図しており、いかなる参考文献も先行技術を構成するとは認められない。出願人は、引用文献の正確性および妥当性に挑戦する権利を留保する。

【0162】

本開示の実施形態は、特定の用語、デバイス、および方法を使用して説明されているが、そのような説明は、例示の目的のみのためである。使用される言葉は、限定ではなく説明の言葉である。添付の特許請求の範囲に記載された本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、当業者によって変更および変形がなされ得ることが理解されるべきである。さらに、様々な実施形態の態様は全体的または部分的に入れ替えられてもよいことを理解されたい。したがって、添付の特許請求の範囲の趣旨および範囲は、そこに含まれるバージョンの記述に限定されるべきではない。

20

【配列表】

2018537441000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/057644

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/057644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A23L33/10 A23L33/12 A23L33/135 A23L33/18 A23L33/19
A23L33/21 A61P37/00

ADD.

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)

A23L A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/305384 A1 (CHICHILOWSKI MACIEJ [US] ET AL) 29 October 2015 (2015-10-29) paragraphs [0005] - [0007], [0058] - [0066], [0077], [0078], [0112]; claims 1-20 -----	1,4, 9-11,13
X	US 2014/271553 A1 (HONDMANN DIRK [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18) -----	1-3, 9-13,18, 20
Y	the whole document -----	4,19
Y	US 2014/271554 A1 (HONDMANN DIRK [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18) -----	15
A	paragraph [0217]; claims 1-13; figure 14 ----- -/--	2

☒ 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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2016

Date of mailing of the international search report

04/01/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schlegel, Birgit

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/057644

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROBERTO BERNI CANANI ET AL: "Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants", THE I S M E JOURNAL: MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF MICROBIAL ECOLOGY, vol. 10, no. 3, 22 September 2015 (2015-09-22), pages 742-750, XP055328755, United Kingdom ISSN: 1751-7362, DOI: 10.1038/ismej.2015.151 the whole document	1,5-8, 14-17
Y	----- HUANG HUANG ET AL: "Regulation of TWIK-related potassium channel-1 (Trek1) restitutes intestinal epithelial barrier function", CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 13, no. 1, 16 February 2015 (2015-02-16), pages 110-118, XP055328911, CH ISSN: 1672-7681, DOI: 10.1038/cmi.2014.137 abstract page 113, column 2, paragraph 1 - page 118, column 1, paragraph 2; figure 5	1,5-8, 14-17
Y	----- US 2015/119322 A1 (CHICHLAWSKI MACIEJ [US] ET AL) 30 April 2015 (2015-04-30) paragraph [0070]; claims 1-20; example 5	4,19
A	----- WA BURKS ET AL: "Functional effects, including effects on gut microbiota, of an amino acid-based formula with synbiotics in cow's milk allergic infants", ALLERGY, vol. 69, no. SUPPLEMENT 99, September 2014 (2014-09), page 574, XP055328769, United Kingdom ISSN: 0105-4538 abstract	1-20
A	----- EP 2 289 505 A1 (ALPIFLOR S R L [IT]) 2 March 2011 (2011-03-02) claims 1-15	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/057644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015305384	A1	29-10-2015	NONE
US 2014271553	A1	18-09-2014	AR 095332 A1 07-10-2015
		AU 2014237014 A1 13-08-2015	
		CA 2905799 A1 25-09-2014	
		CN 105072928 A 18-11-2015	
		EP 2983531 A1 17-02-2016	
		HK 1216976 A1 16-12-2016	
		PH 12015502071 A1 25-01-2016	
		SG 11201505689P A 28-08-2015	
		TW 201521603 A 16-06-2015	
		US 2014271553 A1 18-09-2014	
		US 2015093463 A1 02-04-2015	
		WO 2014150558 A1 25-09-2014	
US 2014271554	A1	18-09-2014	AR 095336 A1 07-10-2015
		AU 2014237027 A1 13-08-2015	
		CA 2905820 A1 25-09-2014	
		CN 105142658 A 09-12-2015	
		EP 2968437 A1 20-01-2016	
		HK 1216995 A1 16-12-2016	
		PH 12015502102 A1 11-01-2016	
		SG 11201505693W A 28-08-2015	
		TW 201505647 A 16-02-2015	
		US 2014271554 A1 18-09-2014	
		WO 2014150571 A1 25-09-2014	
US 2015119322	A1	30-04-2015	NONE
EP 2289505	A1	02-03-2011	EP 2289505 A1 02-03-2011
		ES 2411687 T3 08-07-2013	
		IT 1395328 B1 14-09-2012	
		PT 2289505 E 12-06-2013	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004	4 C 0 8 7
A 6 1 K 31/7016 (2006.01)	A 6 1 K 31/7016	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/715 (2006.01)	A 6 1 K 31/715	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/718 (2006.01)	A 6 1 K 31/718	
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	
A 6 1 K 38/08 (2006.01)	A 6 1 K 38/08	
A 6 1 K 38/10 (2006.01)	A 6 1 K 38/10	
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 31/702 (2006.01)	A 6 1 K 31/702	
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	
A 6 1 K 35/20 (2006.01)	A 6 1 K 35/20	
C 1 2 N 1/20 (2006.01)	C 1 2 N 1/20	E
A 2 3 L 33/135 (2016.01)	A 2 3 L 33/135	
A 2 3 L 33/18 (2016.01)	A 2 3 L 33/18	
A 2 3 L 33/12 (2016.01)	A 2 3 L 33/12	
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10	
A 2 3 C 9/152 (2006.01)	A 2 3 C 9/152	
C 0 7 K 4/10 (2006.01)	C 0 7 K 4/10	
C 0 7 K 4/12 (2006.01)	C 0 7 K 4/12	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72)発明者 ランベルス テアルツェ ティム

オランダ国 6 5 1 5 イェーペー ナイメーヘン グラディウスストラーツ 2 1

(72)発明者 ファン トル エリク アー. エフ.

オランダ国 6 8 2 4 エムゼト アーネム ルーメル フィッセルストラーツ 6 2

(72)発明者 ゴンザレス ファン エム.

アメリカ合衆国 6 0 0 1 0 イリノイ州 パーリントン レイク ショア ドライブ サウス
1 3 4 0

F ターム (参考) 4B001 AC01 AC03 AC05 AC15 AC31 AC99 BC14 EC05
4B018 LB07 LE05 MD09 MD10 MD11 MD14 MD20 MD31 MD33 MD71
MD86 ME07 MF01 MF13
4B065 AA30X AC20 CA42
4C084 AA22 AA23 AA24 BA01 BA08 BA16 BA17 BA18 BA23 CA38
DC50 MA52 NA05 NA14 ZB131 ZB132 ZC221 ZC222 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 EA01 EA20
4C087 AA01 AA02 BB39 BC56 CA07 CA09 MA52 NA05 NA14 ZB13
ZC22 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA02 DA05 MA03 MA04 MA72 NA05 NA14 ZB13
ZC22 ZC75
4H045 BA13 BA14 BA15 BA16 CA30 CA40 EA01 EA20 FA70