

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6819957号  
(P6819957)

(45) 発行日 令和3年1月27日(2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月6日(2021.1.6)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/201 (2006.01)

A61K 31/201

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/202

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/00

請求項の数 11 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2016-566933 (P2016-566933)  
 (86) (22) 出願日 平成27年5月7日 (2015.5.7)  
 (65) 公表番号 特表2017-514874 (P2017-514874A)  
 (43) 公表日 平成29年6月8日 (2017.6.8)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/029790  
 (87) 國際公開番号 WO2015/171960  
 (87) 國際公開日 平成27年11月12日 (2015.11.12)  
 審査請求日 平成30年1月29日 (2018.1.29)  
 (31) 優先権主張番号 61/990,283  
 (32) 優先日 平成26年5月8日 (2014.5.8)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73) 特許権者 503220392  
 ディーエスエム アイピー アセツツ ビ  
 ー. ブイ.  
 D S M I P A S S E T S B. V.  
 オランダ国, 6411 ティーイー ヘ  
 ーレン, ヘット オーバールーン 1  
 Het Overloon 1, NL-  
 6411 TE Heerlen, Net  
 herlands  
 (74) 代理人 100107456  
 弁理士 池田 成人  
 (74) 代理人 100128381  
 弁理士 清水 義憲  
 (74) 代理人 100162352  
 弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 10-ヒドロキシ-2-デセン酸を含む方法及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象の体重の管理のために使用される、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体、及び少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)を含む組成物であって、  
前記体重の管理が体重減少である、組成物。

【請求項2】

前記PUFAが、-3脂肪酸である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記PUFAが、ドコサヘキサエン酸(DHA)である、請求項1又は2に記載の組成物。

10

【請求項4】

前記PUFAが、100mg/日～400mg/日の量で投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記PUFAが、エチルエステル又はグリセリドエステルの形態である、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記10-ヒドロキシ-2-デセン酸が、0.2mg/日～500mg/日の量で投与される、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

20

前記組成物が、ヒトの治療のために使用される、請求項 1 ~ 6のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸が、遊離脂肪酸又はその塩の形態である、請求項 1 ~ 7のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

0.2 mg ~ 5000 mg の 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸と、100 mg ~ 4000 mg の DHA を含む、請求項 1 ~ 8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、1つ又は複数のカプセルの形態である、請求項 9 に記載の組成物。

10

【請求項 11】

12 mg ~ 300 mg の 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸と、100 mg ~ 1500 mg の DHA を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[0001] 本出願は、2014年5月8日に出願された米国仮特許出願第 61/990,283 号明細書の出願日の利益を請求するものであり、その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

20

[0002] 本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸と少なくとも 1 種の多価不飽和脂肪酸とを含む組成物が開示される。さらに本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸の投与を含む方法も開示され、こうした方法は、少なくとも 1 種の多価不飽和脂肪酸の投与をさらに含む。

【0003】

[0003] 女王バチ酸 (queen bee acid) (10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸) は、ロイアルゼリーの重要な脂肪酸成分である。ロイアルゼリーは、女王バチ幼虫の成長及び発育を特に支持する細胞の選択集団から収集され、雄バチによって女王バチに提供される。ロイアルゼリーは、女王バチの大きさ、生殖能及び寿命の増大に関与すると考えられている。女王バチ酸 (10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸) は、ロイアルゼリーの主要な活性成分の 1 つであると考えられる。

30

【0004】

[0004] 女王バチ酸は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、現在、女王バチ幼虫表現型のためのエピジェネティックスイッチとして認識されている (Spannhoff et al., Histone Deacetylase Inhibitor Activity in Royal Jelly Might Facilitate Caste Switching in Bees, EMBO Reports, Vol. 12, No. 3, 2011)。女王バチ酸の他の *in vitro* での作用は、抗腫瘍活性 (Townsend et al., Studies on the *in vitro* Antitumor Activity of Fatty Acids: I. 10 - Hydroxy - 2 - decenoic Acid from Royal Jelly, Cancer Res, 1960; 20: 503 - 510; Izuta et al., 10 - Hydroxy - 2 - decenoic Acid, a Major Fatty Acid from Royal Jelly Inhibits VEGF-induced Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells, eCam, 2009; 6 (4) 489 - 494)、及びグリア新生を阻害しながら、幹細胞からの神経発生を刺激すること (Hattori et al., Royal Jelly Facilitates Restora

40

50

tion of the Cognitive Ability in Trimethyltin-Intoxicated Mice, eCAM, 2009) が挙げられる。これらの知見は、女王バチ酸が、ロイヤルゼリーの活性成分であり得ることを示唆している。

【0005】

[0005]女王バチ酸(10-ヒドロキシ-デセン酸)は、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療において効果を有しており、また、認知能力を増大すると共に、体重の管理を助ける可能性があり、ここで、体重の管理は、疾病状態、又は体重減少(特に、こうした体重減少は、年齢又はストレスによるものである)を有する被験者の体重を維持することであることが今や見い出されている。 10

【0006】

[0006]女王バチ酸は、遊離脂肪酸、塩、脂肪酸エステル(例えば、メチル若しくはエチルエステル)、モノアシルグリセロール(MAG)、ジアシルグリセロール(DAG)トリアシルグリセロール(TAG)、及び/又はリン脂質(PL)あるいはこれらの混合物の形態であってよい。女王バチ酸は、遊離脂肪酸又は塩形態であるのが好ましい。

【0007】

[0007]本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10-ヒドロキシ-2-デセン酸と少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸とを含む組成物が開示される。さらに本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10-ヒドロキシ-2-デセン酸の投与を含む方法も開示され、こうした方法は、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸の投与をさらに含む。 20

【0008】

[0008]好ましい実施形態では、組成物は、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む。組成物は、好ましくは、-3脂肪酸であるPUFAを含む。より好ましくは、組成物は、20又は22個の炭素原子を有する-3脂肪酸を含む。最も好ましくは、組成物は、-3脂肪酸であり、ドコサヘキサエン酸(DHA)としても知られる、*al 1 - cis - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸*であるPUFAを含む。 30

【0009】

[0009]一実施形態では、本明細書に開示される方法は、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体の投与を含む。

【0010】

[0010]一実施形態では、本方法はさらに、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)の投与を含む。PUFAは、好ましくは、-3脂肪酸である。より好ましくは、PUFAは、ドコサヘキサエン酸(DHA)としても知られる、*al 1 - cis - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸*である。

【0011】

[0011]本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体と少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む組成物が開示される。また、本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理のための方法も開示され、こうした方法は、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体の投与を含み、さらには少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸の投与を含む。 40

【0012】

[0012]別の実施形態では、好ましくは1つ又は複数のカプセルの形態に、約0.2mg～約5000mgの10-ヒドロキシ-2-デセン酸と約100mg～約4000mgのDHAとを含む組成物が提供される。それぞれの量は、約12mg～約300mgの10-ヒドロキシ-2-デセン酸mg及び約100mg～1500mgのDHAであるのが好 50

ましい。1つ又は複数のカプセル中には、遊離酸又はエステルの形態の10-ヒドロキシ-2-デセン酸を提供してもよい。特に、遊離酸は、DHAから分離して提供されるのが好ましい。両成分がエステルとして提供された場合、1つの剤形中で、QBA-エステルをDHAと組み合わせてもよい。成分をエステル形態で提供する利点は、成分が、改善された安定性を示し、混合カプセルとして提供できることである。

【0013】

[0013]本発明の特徴及び利点は、当技術分野における通常の技術者が、以下の詳細な説明を読めば、より容易に理解されるであろう。個別の実施形態について、明瞭化のために、以上及び以下に説明される本発明の特定の特徴は、それらの部分的組み合わせと組み合わせる場合もあることは理解すべきである。

10

【0014】

[0014]例として本明細書に明示する実施形態は、例示的であり、かつ非限定的であるものとする。

【0015】

[0015]用語「約」は、表示する数と同じ結果を実質的に達成し得る、表示数を超える、及びこれに満たない変動を取り込むことを意図する。

【0016】

[0016]用語「治療有効量」は、治療対象の状態又は疾患の1つ又は複数の症状を調節するのに十分な化合物の量を指す。本発明の治療方法で使用される化合物の「治療効果量」及び/又は投与量範囲は、個々の患者の年齢、体重、及び応答などの周知の基準によって当技術分野における通常の技術者が決定することができ、また、治療及び/又は予防対象の疾患に関連して解釈することができる。

20

【0017】

[0017]「10-ヒドロキシ-2-デセン酸」は、これに代わり「女王バチ酸(Queen Bee Acid)」又は「QBA」と呼ばれる場合もある。10-ヒドロキシ-2-デセン酸が、「女王バチ酸(「QBA」)」の化学式であることは理解されよう。

【0018】

[0018]脂肪酸は、炭素鎖の長さ及び飽和の特徴に基づいて分類される。微生物生成油に存在する脂肪酸は、4~28個の炭素原子を有することができ、鎖中に存在する炭素の数に基づいて、単鎖、中鎖、又は長鎖脂肪酸と呼ばれる。脂肪酸は、二重結合が炭素原子の間に存在しないとき、飽和脂肪酸と呼ばれ、二重結合が存在するとき、不飽和脂肪酸と呼ばれる。不飽和長鎖脂肪酸は、1つの二重結合しか存在しないとき、一価不飽和であり、2つ以上の二重結合が存在するとき、多価不飽和である。

30

【0019】

[0019]多価不飽和脂肪酸(PUFA)は、脂肪酸のメチル末端から最初の二重結合の位置に基づいて分類され；-3(n-3)脂肪酸は、第3炭素に最初の二重結合を含むのに対し、-6(n-6)脂肪酸は、第6炭素に最初の二重結合を含む。例えば、ドコサヘキサエン酸(DHA)は、22個の炭素の鎖長及び6つの二重結合を有する-3長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFA)であり、往々にして「22:6n-3」と表記される。

40

【0020】

[0020]一実施形態では、PUFAは、-3脂肪酸、-6脂肪酸、及びその混合物から選択される。別の実施形態では、PUFAは、長鎖多価飽和脂肪酸(LC-PUFA)から選択される。別の実施形態では、LC-PUFAは、20個以上の炭素原子、好ましくはC20又はC22炭素原子を有する。また別の実施形態では、PUFAは、ドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサペンタエン酸(DPA)、アラキドン酸(ARA)、-リノレン酸(GLA)、ジホモ-リノレン酸(DGLA)、ステアリドン酸(SDA)、及びこれらの混合物から選択される。別の実施形態では、PUFAは、DHA、ARA、及びこれらの混合物から選択される。別の実施形態では、PUFAは、ARAである。さらにまた別の実施形態では、PUFAは、DHA

50

である。

【0021】

[0021] P U F A は、遊離脂肪酸、塩、脂肪酸エステル（例えば、メチル若しくはエチルエステル）、モノアシルグリセロール（M A G）、ジアシルグリセロール（D A G）、トリアシルグリセロール（T A G）、及び／又はリン脂質（P L）、又はこれらの混合物の形態であってよい。P U F A は、T A G 形態などのエチルエステル又はグリセリルエステル形態であるのが好ましい。

【0022】

[0022] 例えば、動物、植物及び微生物供給源を含む、いずれのP U F A 供給源を本発明の組成物及び方法で使用してもよい。好ましい多価不飽和脂肪酸（P U F A）供給源は、本発明での使用に好適な任意のP U F A 供給源であってよい。 10

【0023】

[0023] 動物供給源の例として、水生動物（例えば、魚、海洋哺乳動物、甲殻類、ワムシなど）が挙げられる。植物供給源の例として、微細藻類、アマニ、ナタネ、トウモロコシ、マツヨイグサ及びボリジが挙げられる。微生物の例として、微細藻類、原生生物、細菌及び真菌（酵母を含む）が挙げられる。微細藻類などの微生物供給源の使用は、感覚刺激性の利点をもたらすことができる。多価不飽和脂肪酸供給源は、微細藻類又は微細藻類油を含むのが好ましい。

【0024】

[0024] 好ましくは、微生物が多価飽和脂肪酸の供給源であるとき、発酵槽内の発酵培地中で微生物を培養する。あるいは、微生物を光バイオリアクター又はポンド（pond）中で光合成的に培養することができる。微生物は、脂質に富んだ微生物であるのが好ましく、より好ましくは、微生物は、微細藻類、細菌、真菌及び原生生物からなる群から選択され、さらに好ましくは、微生物は、渦鞭毛藻類（di of flagellate）、酵母及びクサレケカビ（Mortierell a）属の真菌からなる群から選択される。微生物は、クリプセコディニウム（Cry p t h e c o d i n i u m）属及びヤブレツボカビ（Thraustochytriales）目の微生物、並びにクサレケカビ（Mortierell a）属の糸状真菌を含むのが好ましく、より好ましくは、微生物は、スラウストキトリウム（Thraustochytrium）属、シゾキトリウム（Schizothrix）属、又はこれらの混合物から選択される。 20

【0025】

[0025] 本発明によれば、本明細書に記載の組成物に使用される多価不飽和脂肪酸は、多様な形態であり、例えば、そのような形態として、限定はしないが、P U F A を含む高度精製藻類油、P U F A を含む植物油、P U F A を含むトリグリセリド油、P U F A を含むリン脂質、タンパク質とP U F A を含むリン脂質との組み合わせ、P U F A を含む乾燥海洋微細藻類、P U F A を含むスフィンゴ脂質、P U F A のエステル、遊離脂肪酸、別の生理活性分子とP U F A のコンジュゲート、並びにこれらのコンジュゲートが挙げられる。 30

【0026】

[0026] 本明細書には、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸（P U F A）とを含む組成物が開示される。 40

【0027】

[0027] 一実施形態は、不安の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸（P U F A）とを含む組成物に関する。P U F A は、好ましくは、- 3 脂肪酸である。より好ましくは、P U F A は、ドコサヘキサエン酸（D H A）としても知られる、a 1 1 - c i s - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエン酸である。

【0028】

[0028] 別の実施形態は、不安の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸（P U F A）とを含む組成物に関し

、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、PUFAは、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0029】

[0029]別の実施形態は、不安の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0030】

[0030]別の実施形態は、不安の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、PUFAは、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0031】

[0031]別の実施形態は、不安の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0032】

[0032]別の実施形態は、炎症症状の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む組成物に関する。PUFAは、好ましくは、-3脂肪酸である。より好ましくは、PUFAは、ドコサヘキサエン酸(DHA)としても知られる、*α*11-cis-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸である。

【0033】

[0033]別の実施形態は、炎症症状の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、PUFAは、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0034】

[0034]別の実施形態は、炎症症状の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0035】

[0035]別の実施形態は、炎症症状の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸(PUFA)とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、PUFAは、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0036】

[0036]別の実施形態は、炎症症状の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0037】

[0037]好ましくは、炎症症状は、胃腸障害を含む。より好ましくは、炎症症状は、大腸

10

20

30

40

50

炎である。

【0038】

[0038]別の実施形態は、認識能力の増大を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。P U F Aは、好ましくは、-3脂肪酸である。より好ましくは、P U F Aは、ドコサヘキサエン酸( D H A )としても知られる、a l l - c i s - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエン酸である。

【0039】

[0039]別の実施形態は、認識能力の増大を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0040】

[0040]別の実施形態は、認識能力の増大を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関する。ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

【0041】

[0041]別の実施形態は、認識能力の増大を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0042】

[0042]別の実施形態は、認識能力の増大を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関する。ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

【0043】

[0043]好ましくは、認識能力の増大は、学習速度の増加、記憶保持の向上、及びこれらの組み合わせを含む。

【0044】

[0044]別の実施形態は、体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関連する。P U F Aは、好ましくは、-3脂肪酸である。より好ましくは、P U F Aは、ドコサヘキサエン酸( D H A )としても知られる、a l l - c i s - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエン酸である。

【0045】

[0045]別の実施形態は、体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関連する。

10

20

30

40

50

## 【0046】

[0046]別の実施形態は、体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関連する。

## 【0047】

[0047]別の実施形態は、体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関連する。

10

## 【0048】

[0048]別の実施形態は、体重の管理を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関連する。

20

## 【0049】

[0049]別の実施形態は、生殖能関連障害の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関する。P U F Aは、好ましくは、-3脂肪酸である。より好ましくは、P U F Aは、ドコサヘキサエン酸( D H A )としても知られる、a 1 1 - c i s - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエン酸である。

30

## 【0050】

[0050]別の実施形態は、生殖能関連障害の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

## 【0051】

[0051]別の実施形態は、生殖能関連障害の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0.2mg / 日～約5000mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約100mg / 日～約4000mg / 日の量で投与される。

40

## 【0052】

[0052]別の実施形態は、生殖能関連障害の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸( P U F A )とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約12mg / 日～約300mg / 日の量で投与され、P U F Aは、約100mg / 日～約1500mg / 日の量で投与される。

## 【0053】

[0053]別の実施形態は、生殖能関連障害の治療を目的とする、10 - ヒドロキシ - 2 -

50

デセン酸又はその誘導体と、ドコサヘキサエン酸とを含む組成物に関し、ここで、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約 12 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日の量で投与され、ドコサヘキサエン酸は、約 100 mg / 日 ~ 約 1500 mg / 日の量で投与される。

【0054】

[0054] 好ましくは、生殖能関連障害は、特異体質による不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、及び原発性卵巣不全を含む。

【0055】

[0055] 一部の実施形態では、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約 0.2 mg / 日 ~ 約 5000 mg / 日の量、約 0.4 mg / 日 ~ 約 4500 mg / 日の量、約 0.6 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量、約 0.8 mg / 日 ~ 約 3500 mg / 日の量、約 1 mg / 日 ~ 約 3000 mg / 日の量、約 2 mg / 日 ~ 約 2500 mg / 日の量、約 3 mg / 日 ~ 約 2000 mg / 日の量、約 4 mg / 日 ~ 約 1500 mg / 日の量、約 5 mg / 日 ~ 約 1000 mg / 日の量、約 6 mg / 日 ~ 約 900 mg / 日の量、約 7 mg / 日 ~ 約 800 mg / 日の量、約 8 mg / 日 ~ 約 700 mg / 日の量、約 9 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日の量、約 10 mg / 日 ~ 約 500 mg / 日の量、約 11 mg / 日 ~ 約 400 mg / 日の量、約 12 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日の量、約 12 mg / 日の量、約 15 mg / 日の量、約 20 mg / 日の量、約 30 mg / 日の量、約 40 mg / 日の量、約 50 mg / 日の量、約 60 mg / 日の量、約 70 mg / 日の量、約 80 mg / 日の量、約 90 mg / 日の量、約 100 mg / 日の量、約 125 mg / 日の量、約 150 mg / 日の量、約 175 mg / 日の量、約 200 mg / 日の量、約 225 mg / 日の量、約 250 mg / 日の量、約 275 mg / 日の量、約 300 mg / 日の量で投与される。  
10

【0056】

[0056] 一部の実施形態では、PUFAは、約 100 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量、約 125 mg / 日 ~ 約 4500 mg / 日の量、約 150 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量、約 175 mg / 日 ~ 約 3500 mg / 日の量、約 200 mg / 日 ~ 約 3000 mg / 日の量、約 225 mg / 日 ~ 約 2500 mg / 日の量、約 250 mg / 日 ~ 約 2000 mg / 日の量、約 275 mg / 日 ~ 約 1500 mg / 日の量、約 300 mg / 日 ~ 約 1000 mg / 日の量、約 325 mg / 日 ~ 約 325 mg / 日の量、約 100 mg / 日の量、約 125 mg / 日の量、約 150 mg / 日の量、約 175 mg / 日の量、約 200 mg / 日の量、約 225 mg / 日の量、約 250 mg / 日の量、約 275 mg / 日の量、約 300 mg / 日の量、約 325 mg / 日の量、約 350 mg / 日の量、約 375 mg / 日の量、約 400 mg / 日の量、約 425 mg / 日の量、約 450 mg / 日の量、約 475 mg / 日の量、約 500 mg / 日の量、約 525 mg / 日の量、約 550 mg / 日の量、約 575 mg / 日の量、約 600 mg / 日の量、約 625 mg / 日の量、約 650 mg / 日の量、約 675 mg / 日の量、約 700 mg / 日の量、約 725 mg / 日の量、約 750 mg / 日の量、約 775 mg / 日の量、約 800 mg / 日の量、約 825 mg / 日の量、約 850 mg / 日の量、約 875 mg / 日の量、約 900 mg / 日の量で投与される。  
30

【0057】

[0057] 一部の実施形態では、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体と、少なくとも 1 種の多価不飽和脂肪酸とを含む組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。一実施形態では、薬学的に許容される担体は、固体担体及び液体担体から選択される。  
40

【0058】

[0058] 固体担体として、限定はしないが、例えば、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、オブラーート、及び座薬が挙げられる。固体担体は、1 種又は複数の物質であってよく、これらは、希釈剤、香味料、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、又は錠剤崩壊剤としても作用し得る。固体担体はまた、カプセル封じ剤であってもよい。

【0059】

[0059] 錠剤、粉末、オブラーート、及びカプセルは、経口投与に好適な固体剤形として使用することができる。  
50

## 【0060】

[0060]液体剤形として、限定はしないが、例えば、溶液、懸濁液、及び乳剤が挙げられる。

## 【0061】

[0061]本明細書において、不安、炎症症状及び生殖能関連障害の治療、並びに認知能力の増大及び体重の管理を目的とする方法が開示され、こうした方法は、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の投与を含む。これらの方法は、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸の投与をさらに含んでもよい。

## 【0062】

[0062]一実施形態は、治療を必要とする被験者の不安を治療する方法に関し、この方法は、治療有効量の10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体を投与することを含む。別の実施形態は、不安を治療するための、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の使用に関する。 10

## 【0063】

[0063]別の実施形態は、治療を必要とする被験者の炎症症状を治療する方法に関し、この方法は、治療有効量の10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体を投与することを含む。別の実施形態は、炎症症状を治療するための、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の使用に関する。好ましくは、炎症症状は、胃腸障害を含む。より好ましくは、炎症症状は、大腸炎である。

## 【0064】

[0064]別の実施形態は、被験者の認知能力を増大する方法に関し、この方法は、治療有効量の10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体を投与することを含む。別の実施形態は、認知能力を増大するための、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の使用に関する。好ましくは、認知能力の増大は、学習速度の増加、記憶保持の向上、及びこれらの組み合わせを含む。 20

## 【0065】

[0065]別の実施形態は、治療を必要とする被験者の体重を管理する方法に関し、この方法は、治療有効量の10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体を投与することを含む。一実施形態では、体重の管理は、体重減少の管理である。別の実施形態は、体重を管理するための、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の使用に関する。一実施形態では、体重の管理は、疾病状態を有する被験者の体重の管理である。別の実施形態では、体重の管理は、体重減少である。一実施形態では、体重減少は、加齢に関連する。別の実施形態では、体重減少は、ストレスに関する。 30

## 【0066】

[0066]別の実施形態は、治療を必要とする被験者の生殖能関連障害を治療する方法に関し、この方法は、治療有効量の10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体を投与することを含む。別の実施形態は、生殖能関連障害を治療するための、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体の使用に関する。好ましくは、生殖能関連障害は、特異体質による不妊症、多囊胞性卵巣症候群、及び原発性卵巣不全を含む。

## 【0067】

[0067]一部の実施形態では、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約0 . 2 m g / 日 ~ 約5 0 0 0 m g / 日の量、約0 . 4 m g / 日 ~ 約4 5 0 0 m g / 日の量、約0 . 6 m g / 日 ~ 約4 0 0 0 m g / 日の量、約0 . 8 m g / 日 ~ 約3 5 0 0 m g / 日の量、約1 m g / 日 ~ 約3 0 0 0 m g / 日の量、約2 m g / 日 ~ 約2 5 0 0 m g / 日の量、約3 m g / 日 ~ 約2 0 0 0 m g / 日の量、約4 m g / 日 ~ 約1 5 0 0 m g / 日の量、約5 m g / 日 ~ 約1 0 0 0 m g / 日の量、約6 m g / 日 ~ 約9 0 0 m g / 日の量、約7 m g / 日 ~ 約8 0 0 m g / 日の量、約8 m g / 日 ~ 約7 0 0 0 m g / 日の量、約9 m g / 日 ~ 約6 0 0 m g / 日の量、約1 0 m g / 日 ~ 約5 0 0 m g / 日の量、約1 1 m g / 日 ~ 約4 0 0 m g / 日の量、約1 2 m g / 日 ~ 約3 0 0 m g / 日の量、約1 2 m g / 日の量、約1 5 m g / 日の量、約2 0 m g / 日の量、約3 0 m g / 日の量、約4 0 m g / 日の量、約5 0 50

mg / 日の量、約 60 mg / 日の量、約 70 mg / 日の量、約 80 mg / 日の量、約 90 mg / 日の量、約 100 mg / 日の量、約 125 mg / 日の量、約 150 mg / 日の量、約 175 mg / 日の量、約 200 mg / 日の量、約 225 mg / 日の量、約 250 mg / 日の量、約 275 mg / 日の量、約 300 mg / 日の量で投与される。好ましくは、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約 0.2 mg / 日 ~ 約 5000 mg / 日の量で投与される。より好ましくは、10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸又はその誘導体は、約 12 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日の量で投与される。

## 【0068】

[0068] 本明細書に開示する方法は、治療有効量の少なくとも 1 種の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を投与することをさらに含んでもよい。好ましくは、PUFA は、-3 脂肪酸である。より好ましくは、PUFA は、ドコサヘキサエン酸 (DHA) としても知られる、*cis* - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸である。

## 【0069】

[0069] 一部の実施形態では、PUFA は、約 100 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量、約 125 mg / 日 ~ 約 4500 mg / 日の量、約 150 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量、約 175 mg / 日 ~ 約 3500 mg / 日の量、約 200 mg / 日 ~ 約 3000 mg / 日の量、約 225 mg / 日 ~ 約 2500 mg / 日の量、約 250 mg / 日 ~ 約 2000 mg / 日の量、約 275 mg / 日 ~ 約 1500 mg / 日の量、約 100 mg / 日の量、約 125 mg / 日の量、約 150 mg / 日の量、約 175 mg / 日の量、約 200 mg / 日の量、約 225 mg / 日の量、約 250 mg / 日の量、約 275 mg / 日の量、約 300 mg / 日の量、約 325 mg / 日の量、約 300 mg / 日 ~ 約 1000 mg / 日の量、約 325 mg / 日 ~ 約 900 mg / 日の量、約 350 mg / 日の量、約 375 mg / 日の量、約 400 mg / 日の量、約 425 mg / 日の量、約 450 mg / 日の量、約 475 mg / 日の量、約 500 mg / 日の量、約 525 mg / 日の量、約 550 mg / 日の量、約 575 mg / 日の量、約 600 mg / 日の量、約 625 mg / 日の量、約 650 mg / 日の量、約 675 mg / 日の量、約 700 mg / 日の量、約 725 mg / 日の量、約 750 mg / 日の量、約 775 mg / 日の量、約 800 mg / 日の量、約 825 mg / 日の量、約 850 mg / 日の量、約 875 mg / 日の量、約 900 mg / 日の量で投与される。好ましくは、PUFA は、約 100 mg / 日 ~ 約 4000 mg / 日の量で投与される。より好ましくは、PUFA は、約 100 mg / 日 ~ 約 1500 mg / 日の量で投与される。

## 【0070】

[0070] 一部の実施形態では、被験者は、温血動物である。一部の実施形態では、温血動物は、哺乳動物種である。哺乳動物種の例として、限定はしないが、例えば、ヒト及び飼育動物、例えば、イヌ、ネコ及びウマなどが挙げられる。好ましい種は、ヒトである。

## 【0071】

[0071] 一部の実施形態では、被験者は、中年の動物であり、ここで、「中年」とは、動物がその予想される寿命の約半分に達した年齢を指す。ヒトの場合、これは、約 45 歳以上であると考えられる。一部の実施形態では、被験者は、高齢又は老齢の動物であり、これは、ヒトの場合、55 歳以上、好ましくは 60 歳以上を意味する。

## 【0072】

[0072] 本発明の一般に好ましい実施形態のいくつかは、以下のように記載することができる：

- ヒトの認知能力の改善における使用を目的とする、QBA と C20 ~ C22 PUFA との組み合わせであって、ここで、QBA は、1 日当たり 0.2 mg ~ 5000 mg、好ましくは 10 ~ 500 mg / 日の量で使用され、また、C20 ~ C22 PUFA は、100 ~ 4000 mg / 日、好ましくは 200 ~ 2000 mg / 日の量で使用される。

- 前述の好ましい実施形態において、C20 ~ C22 PUFA は、好ましくは、-3 - PUFA の少なくとも 50 % に DHA を含む；

- 前述の好ましい実施形態において、DHA は、好ましくは、エチルエステルの形態又はトリ - グリセリドエステルの形態である；

10

20

30

40

50

- 前述の好ましい実施形態において、Q B A は、好ましくは、遊離脂肪酸若しくはその塩、又はエチルエステル若しくはグリセロールエステルであり、より好ましくは遊離脂肪酸若しくはその塩の形態である。

- 前述した好ましさは、炎症症状、生殖能関連障害、不安、認知能力、及び体重の管理などの本明細書に記載する他の障害にも同様に適用される。

【 0 0 7 3 】

【実施例】

【実施例 1 】

[0073] 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸 (女王バチ酸 ; Q B A ) の潜在的神経発達及び脳健全性利益の濃度 - 反応特徴を *in vitro* で評価した。 10

【 0 0 7 4 】

[0074] 胎生日 ( E 17 ) 仔ラットから、脳の海馬からのニューロンを取得し、Q B A と一緒に 7 日間インキュベートした。次に、培養物をニューロン特異的マーカである微小管結合タンパク質 - 2 a ( M a p 2 a ) で染色した後、細胞核を 4 ' , 6 - デアミジノ - 2 - フェニルインドール ( D A P I ) で染色した。次に、染色の蛍光像を共焦点顕微鏡で捉えた。 M a p 2 a 染色の面積率 ( % ) をニューロンの数で割ることにより、染色を定量した。表 1 の結果からわかるように、Q B A は、培養中の脳細胞の成長を増大した。

【 0 0 7 5 】

【表 1 】

表1:*in vitro*軸索伸長

QBA用量(μM)	Map2a染色率(%)/ニューロン
0.00	0.24
0.10	0.29
0.30	0.32
1.00	0.30
3.00	0.31
10.00	0.32
30.00	0.32
100.00	0.27

【 0 0 7 6 】

[0075] E 17 仔ラットから、脳の海馬からのニューロンを取得し、7 日間インキュベートした。細胞を Q B A で 48 時間前処理した後、グルタミン酸塩 ( 25 μM ) で 24 時間攻撃した。次に、培養物を、細胞死のマーカであるヨウ化プロピジウムで、及びミトコンドリア健全性のマーカであるテトラメチルローダミンエチルエステル ( T M R E ) で染色した。続いて、これらのマーカの各々の蛍光を蛍光光度計で定量した。表 2 及び 3 の結果からわかるように、グルタミン酸毒性の加齢性神経変性傷害の後、Q B A は、細胞死を低減すると共に、細胞の健全性を増大した。 40

【 0 0 7 7 】

## 【表2】

表2:細胞死

QBA用量(μM)	細胞死(対照の%)
0.00	100.00
0.10	92.52
0.30	90.43
1.00	88.78
3.00	94.07
10.00	92.78
30.00	90.69
100.00	91.76

10

20

## 【0078】

## 【表3】

表3:ミトコンドリア健全性

QBA用量(μM)	ミトコンドリア健全性(対照の%)
0.00	100.00
0.10	101.94
0.30	112.27
1.00	110.50
3.00	106.39
10.00	111.02
30.00	114.72
100.00	123.80

30

40

## 【0079】

[0076] E 1 7 仔ラットから、脳の海馬からのニューロンを取得し、7日間インキュベートした。次に、ニューロンをQ B Aで48時間前処理した後、低酸素(<0.3% O<sub>2</sub>)に48時間曝露した。生存細胞のマーカであるカルセインAM、及び死細胞のマーカであるエチジウムホモ二量体で培養物を染色した。次に、これらのマーカの各々の蛍光を蛍光

50

光度計で定量した。

【0080】

[0077]表4及び5の結果からわかるように、低酸素への曝露による加齢性傷害の後、QBAは、細胞死を低減すると共に、細胞の健全性を増大した。

【0081】

【表4】

表4: *in vitro*低酸素細胞死

QBA用量(μM)	細胞死(対照の%)
0.00	100.00
0.10	86.26
0.30	83.62
1.00	83.00
3.00	82.20
10.00	85.13
30.00	82.29
100.00	86.39

10

20

30

【0082】

【表5】

表5: *in vitro*細胞健全性

QBA用量(μM)	細胞生存性(対照の%)
0.00	100.00
0.10	109.72
0.30	112.76
1.00	118.80
3.00	121.04
10.00	117.65
30.00	115.05
100.00	111.82

40

50

## 【0083】

## [実施例2]

[0078]加齢の過程での10-ヒドロキシ-2-デセン酸(QBA)の潜在的脳健全性利益の用量-反応特徴を老齢ラット(18~20か月齢)における情緒について評価した。

## 【0084】

[0079]ラットにQBAを供給した後、高架十字迷路に供した。高架十字迷路は、床から約85cmの高さに位置し、同じサイズ(50×10cm)の2つの壁のない走行路及び2つの壁のある走行路から構成される。壁のある走行路は、高さ40cmの壁に囲まれており、走行路は、黒色のアクリルスラブから作製され、これらは、中央プラットフォーム(10×10cm)から放射状に延びて十字型を形成した。各々のラットを、壁のない走行路の1つに向けて中央プラットフォーム内に配置し、その挙動をビデオキャプチャーソフトウェアで5分の試験時間にわたり記録した。壁のない走行路でより多くの時間が費やされるほど、より低い不安様状態を示す。18か月齢のラット(N=グループ当たり11~13)を試験した。

10

## 【0085】

[0080]オープンフィールドテストでは、寸法が100×100×40cmのスペースから成る新奇の環境に各ラットを配置した。ラットを空間の中央に配置し、オープンフィールドにおける挙動をデジタルカメラで30分間記録した後、ソフトウェアにより測定した。空間の中央でより多くの時間が費やされるほど、より低い不安様状態を示す。15か月齢のラット(N=グループ当たり11~12)を試験した。QBA(24mg/kg/日)は、高架十字迷路の壁のない走行路における時間(表5)、並びにオープンフィールドスペースにおける中央進入の回数(表6)によって測定されるように、15~18か月齢雄ラットの不安を低減した。

20

## 【0086】

## 【表6】

表5:壁のない走行路における時間-高架十字迷路

QBA用量 (mg/kg/日)	壁のない走行路における時間(秒)
0	15.2
0.4	48.5
4	52.2
12	37.1
24	69.8

30

## 【0087】

40

## 【表7】

表6:中央進入-オープンフィールド

QBA用量 (mg/kg/日)	中央進入(回数)
0	1.46
0.4	1.82
4	2.50
12	1.82
24	3.75

10

## 【0088】

## [実施例3]

[0081] D H A と組み合わせた 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸 ( Q B A ) の、老化過程での潜在的脳健全性利益の用量 - 反応特徴を 19 ~ 20 か月齢雄ラット ( N = グループ当たり 11 ~ 14 ) における情緒について評価した。ラットには Q B A を単独で、又は Q B A + D H A を供給した後、高架十字迷路に供した。

20

## 【0089】

[0082] 高架十字迷路の壁のない走行路における時間によって測定されるように、 Q B A + D H A は、 Q B A 単独と同様にラットの不安を低減した ( 表 7 ) 。

## 【0090】

## 【表8】

表7:壁のない走行路における時間-高架十字迷路

30

QBA用量 (mg/kg/日)	DHA用量 (餌の重量%)	壁のない走行路における時間(秒)
0	0.00	4.1
12	0.00	31.7
24	0.00	31.7
0	0.07%	32.4
12	0.07%	36.3
24	0.07%	34.8

40

## 【0091】

## [実施例4]

[0083] R A W 2 6 4 . 7 マウスマクロファージ細胞株の培養物を、リポ多糖 ( L P S 、 1 0 0 n g / m L ) による刺激の前に、 10 - ヒドロキシ - 2 - デセン酸 ( Q B A ) で 1 時間前処理した。 24 時間のインキュベーション後に、インターロイキン 1 ( I L - 1 )

50

) 及び腫瘍壞死因子 - ( T N F ) レベルを L u m i n e x テクノロジーにより決定した後、アラマーブルー ( A l a m a r B l u e ) を用いて、細胞数を測定した。結果をサイトカイン濃度 / 細胞数の比として示す。

【 0 0 9 2 】

[0084]表 9 及び 10 に示すように、Q B A は、免疫細胞中の I L - 1 及び T N F の生成を低減した。

【 0 0 9 3 】

【表 9】

表9:IL-1 $\beta$ レベル

10

QBA用量(μM)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)/細胞数
0	0.00406
50	0.00386
100	0.00402
500	0.00242
1000	0.00242
2500	0.00097
5000	0.00067
デキサメタゾン	0.0013

20

【 0 0 9 4 】

【表 10】

30

表10:TNF $\alpha$ レベル

QBA用量(μM)	TNF $\alpha$ (pg/mL)/細胞数
0	0.585
50	0.409
100	0.456
500	0.427
1000	0.261
2500	0.252
5000	0.150
デキサメタゾン	0.153

40

50

【0095】

[実施例5]

[0085]ヒト末梢血単核細胞（P B M C）を、C D 3 / C D 2 8による刺激の前に、10-ヒドロキシ-2-デセン酸（Q B A）で1時間前処理した。72時間のインキュベーション後、Cell Titer Glowにより細胞数を評価した。

【0096】

[0086]表11の結果からわかるように、500  $\mu$ Mを超える濃度は、ヒト免疫細胞の増殖を低減した。

【0097】

【表11】

10

表11:PBMCの増殖

QBA用量( $\mu$ M)	細胞数
0	563265
50	517020
100	472678
500	442008
1000	344026
2500	104291
5000	1601
シクロスボリン	79667

20

30

【0098】

[実施例6]

[0087]10-ヒドロキシ-2-デセン酸（Q B A）の老化過程での潜在的脳健全性利益の用量・反応特徴を老齢の雄ラット（16～17か月齢；N=グループ当たり10～12）における認知能力について評価した。挙動評価の前に、ラットにQ B Aを4～5か月にわたって供給した。バーンズ円形迷路（B a r n e s c i r c u l a r m a z e）を用いて空間学習及び記憶機能を試験したが、この迷路は、床レベルから90cmの高さに位置する直径4ftのグレーの円形プラットフォームから構成され、円形の周囲に等間隔で直径10cmの20個の穴が設けられている。動物は、嫌悪光刺激に反応して上記穴の1つの下方にある黒色の逃避トンネルに入るように訓練した。4日の試行日を通して2回の試行の各々で逃避箱に入る所要時間を記録した。試行日を通して、試験日中の所要時間が短いほど、認知能力が優れていることを示している。

40

【0099】

[0088]表12の結果からわかるように、Q B Aは、バーンズ迷路タスクにより測定されるように、老齢（16～17か月齢）の雄ラットにおける学習習得の速度を増加した。

【0100】

## 【表12】

表12:学習習得-バーンズ迷路タスク

QBA用量 (mg/kg/日)					
	0	0.4	4	12	24
試行日	逃避所要時間(秒)*				
1	98.4	98.8	106.7	79.3	109.8
2	65.9	63.4	43.4	30.7	48.4
3	66.8	63.4	43.4	30.7	48.4
4	41.7	24.7	23.6	24.3	34.3

\*値は、2回の試行の平均値である

## 【0101】

## [実施例7]

[0089]老齢雄ラットに10-ヒドロキシ-2-デセン酸(QBA)を11か月から18か月齢まで約7か月間供給した後、ラットの体重を記録した。

## 【0102】

[0090]QBAは、高齢の雄ラット(N=グループ当たり11~14)のコホートにおいて健全な体重を維持する上で役立った。反復測定AVOVAを用いて、データを分析したところ、データは、対照(0mg/kg/日のQBA)に対し、全ての用量について、わずかではあるが、有意な増加を示した。

## 【0103】

10

20

【表13】

表13:体重

	QBA用量 (mg/kg/日)				
	0	0.4	4	12	24*
試験日	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)
0	528.5	509.6	509.8	508.7	516.8
7	502.1	516.1	518.9	508.8	510.9
21	507.8	524.4	527.4	508.0	530.8
29	502.6	508.6	511.6	490.2	512.3
36	520.6	523.1	526.8	511.7	546.4
50	555.6	554.6	567.3	554.3	574.6
57	557.0	559.5	571.0	551.4	586.8
64	572.5	566.7	576.4	567.6	594.2
71	565.6	568.6	576.2	574.1	598.5
78	567.5	570.3	584.8	573.1	600.7
85	577.2	577.3	587.5	574.6	608.8
92	578.6	581.3	584.3	581.2	614.9
99	582.4	583.8	595.4	584.5	618.1
106	585.6	592.7	592.5	591.2	626.7
113	585.9	593.2	594.7	591.2	628.4
120	584.4	596.8	592.2	586.1	628.6
127	588.1	590.7	592.4	593.3	630.3
141	606.2	589.8	593.1	595.8	632.0
148	595.2	578.0	588.0	592.9	635.4
155	597.2	585.4	587.8	591.1	636.3

【0104】

【表14】

	QBA用量 (mg/kg/日)				
	0	0.4	4	12	24*
試験日	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)
162	594.0	593.6	589.5	580.5	637.3
169	596.2	601.7	594.0	588.2	628.4
176	620.5	573.6	601.7	593.0	643.9
182	603.4	588.7	588.0	590.6	646.0
190	604.4	584.1	597.8	599.5	649.5
197	602.3	582.6	597.7	600.8	653.3
204	599.8	580.1	601.8	595.5	644.4
211	597.3	575.8	596.6	599.6	647.8
217	597.2	582.6	595.9	593.7	650.6

\* テューキーの事後検定(Tukey's post hoc test)において対照と有意差がある( $p < 0.05$ )

## 【0105】

## [実施例8]

[0091]老齢雄ラットに10-ヒドロキシ-2-デセン酸(QBA)を12か月から20か月齢まで約7か月間供給した後、ラットの体重を記録した。

## 【0106】

[0092]QBAは、高齢の雄ラット(N=グループ当たり11~14)のコホートにおいて健全な体重を維持する上で役立った。反復測定AVOVAを用いて、データを分析したところ、データは、対照(0mg/kg/日のQBA又は0mg/kg/日のQBA+0.07%DHA)に対し、全ての用量について、わずかではあるが、有意な増加を示した。

## 【0107】

10

20

30

【表15】

表14:体重

	QBA用量 (mg/kg/日)						10
	0	12	24	0	12	24	
DHA (餌の 重量%)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%	
試験日	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	
0	553.2	547.0	551.5	552.9	545.6	561.8	
4	567.8	560.9	566.8	568.8	560.0	571.4	
11	578.6	571.5	573.4	579.8	569.4	579.8	
18	590.1	580.1	585.7	592.4	579.7	591.6	
25	595.8	584.5	593.1	594.4	585.6	595.6	
32	596.4	590.8	596.0	600.5	588.2	599.8	
39	596.4	591.7	599.7	605.1	588.7	600.1	20
46	597.4	594.3	601.5	607.2	590.9	597.7	
53	600.3	595.4	601.8	610.6	595.5	607.4	
60	596.2	598.7	606.5	614.6	598.3	611.0	
67	602.8	597.8	607.5	616.2	600.5	617.5	
74	604.0	603.7	611.8	617.6	604.2	614.5	
81	607.7	607.3	614.5	619.7	609.9	619.8	30
88	609.0	608.5	617.8	623.2	611.1	619.9	
95	612.0	612.8	620.2	624.8	614.2	621.1	
102	616.2	614.5	623.9	629.4	616.2	623.6	
109	617.1	617.0	627.4	632.9	619.5	625.9	
116	621.6	617.2	630.3	636.3	624.2	626.7	
123	613.9	617.3	629.2	631.2	622.0	626.0	40

【0108】

【表16】

	QBA用量 (mg/kg/日)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (餌の 重量%)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
試験日	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)	平均体重(g)
130	612.8	616.9	630.3	635.2	620.2	625.4
137	615.2	621.5	633.5	633.1	624.4	629.4
144	619.9	619.1	642.1	632.5	626.2	627.5
151	624.0	620.5	638.6	634.6	625.4	633.4

## 【0109】

## [実施例9]

[0093]老齢雄ラットに10-ヒドロキシ-2-デセン酸(QBA)を12か月から20か月齢まで約7か月間供給した後、ラットの体重を記録した(N=グループ当たり11~14)。QBA供給の最後の1か月の間、動物をバーンズ迷路の心理学的ストレスに供した。

## 【0110】

[0094]QBA及びQBA+DHAは、心理学的ストレスに関連する体重減少を緩和したが、DHA単独では同じ結果が得られなかった。反復測定AVOVAを用いて、データを分析したところ、データは、対照(0mg/kg/日のQBA又は0mg/kg/日のQBA+0.07%DHA)に対し、全ての用量について、わずかではあるが、有意な増加を示した。

## 【0111】

## 【表17】

表15:バーンズ迷路後の体重

	QBA用量 (mg/kg/日)						10
	0	12	24	0	12	24	
DHA (餌の 重量%)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%	
行動 ストレス 日	変化(%)	変化(%)	変化(%)	変化(%)	変化(%)	変化(%)	
7	-0.55	-0.15	-0.15	-0.76	-0.33	-0.12	
14	-1.07	-0.20	0.02	-0.57	-0.47	-0.21	
21	-0.88	0.56	0.54	-0.88	0.23	0.47	
28	-0.26	0.63	0.74	-0.56	0.58	0.17	
35	0.51	0.87	1.32	-0.23	0.48	1.07	20

## 【0112】

## [実施例10]

[0095]月経周期異常を有する成体雌ロングエバンス (Long-Evans) ラット(3か月齢)に、10-ヒドロキシ-2-デセン酸 (QBA) を含む、又はQBAを全く含まない餌を6週間供給した。正常な月経周期を有する雌ラットを正の対照として使用し、これらにはQBAを供給しなかった。

## 【0113】

[0096]表16に示すように、12mg/kg/日のQBAの補給によって、正の対照グループに類似する正常対異常月経周期動物の比率が得られた。 30

## 【0114】

## 【表18】

表16:月経周期の状態

QBA用量 (mg/kg/日)	月経周期の状態	
	正常	異常
0(負)	7	8
0.4	8	7
4	6	9
12	11	4
24	3	12
0(正)	13	2

## 【0115】

10

## [実施例11]

[0097]月経周期異常を有する若い成体雌ロングエバンスラット（3か月齢）に、10-ヒドロキシ-2-デセン酸（QBA）を含む、又はQBAを全く含まない餌を8週間供給した後、雄ラットと交尾させた。正常な月経周期を有する雌ラットを正の対照として使用し、これらにはQBAを供給しなかった。受胎指数を決定した。受胎指数は、受胎効率の尺度であり、判別可能な交尾の回数で妊娠件数を割り、それに100を掛けたものに等しい。

## 【0116】

20

[0098]表17の結果からわかるように、QBAの補給によって、受胎指数が増加した。

## 【0117】

30

## 【表19】

表17:受胎指数

QBA用量 (mg/kg/日)	受胎指数(%)
0(負)	90.9
0.4	112.5
4	107.7
12	225.0
24	200.0
0(正)	112.5

40

50

## 【0118】

## [実施例12]

[0099]マウス(45日齢)に60mg/kg体重/日のQBA(ラットにおける24mg/kg/日に相当;約240mg/日のHED、N=10)又は対照餌(N=15)を28日間供給した。QBAを供給したマウスは、餌の消費に差がない対照餌供給マウスより大きな体重増加率(%)を有した。28日後、QBA供給マウスの全10匹、及び15匹の対照マウスのうち10匹を細胞移入攻撃に供し、これにより、マウスは、大腸炎関連疾病状態にあると考えられた。非疾病対照(N=5)及び疾病対照(N=10)はその対照餌を、かつ、疾病QBA供給動物はそのQBA餌(60mg/kg体重/日のQBA)をさらに49日間継続した。

10

## 【0119】

[00100]疾病状態のQBA供給マウスは、非疾病対照マウスと同様の体重を維持し、非疾病対照と差がないことが判明した。対照的に、疾病対照は、試験の経過と共に、非疾病対照と比較して有意な体重減少を示した。

## 【0120】

【表20】

表18:体重管理

	非疾病 対照	疾病+ QBA	疾病 対照
日	初期 体重の%	初期 体重の%	初期 体重の%
0	0.00	0.00	0.00
3	2.36	1.93	0.35
7	4.42	5.33	4.38
10	4.95	9.91	7.27
14	4.84	9.09	7.25
17	3.80	9.10	6.56
21	8.35	12.60	9.99
24	11.34	15.47	12.56
28*	13.87	16.19	15.02
31	14.32	18.82	15.83
35	16.52	20.65	16.08
38	16.20	19.66	14.48
42	18.05	21.27	17.31
45	21.49	22.86	20.02
49	22.91	24.04	21.99
52	21.80	24.05	19.20
56	21.96	22.29	18.19
59	24.01	21.83	17.24
63	26.01	23.89	16.72
66	24.72	22.42	16.00
70	26.68	22.95	16.01
73	28.72	21.96	15.29
77	27.65	20.56	17.84

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴァイザー, マイケル

アメリカ合衆国, コロラド州, ラフェット, ヴュー・ポイント ウェイ 3960

(72)発明者 バット, クリストファー

アメリカ合衆国, コロラド州, エリー, ディケンズ ストリート 2966

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開2010-260833(JP, A)

特開2010-111646(JP, A)

特表2009-525949(JP, A)

特表2005-519939(JP, A)

特開2006-062986(JP, A)

特表2003-534019(JP, A)

国際公開第2013/134482(WO, A1)

特開2004-131407(JP, A)

特表2009-520874(JP, A)

国際公開第2009/154197(WO, A1)

国際公開第2013/066167(WO, A1)

特開2012-031153(JP, A)

薬理と治療, 1996年, Vol.24, No.7, p.69-73

PubMed Abstract PMID:23035949, 2012年, URL, <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/23035949>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )