

(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2015-522256  
(P2015-522256A)

(43) 公表日 平成27年8月6日(2015. 8. 6)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 2 3 L 1/30 (2006. 01)	A 2 3 L 1/30 Z	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/20 (2006. 01)	A 6 1 K 31/20	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/08 (2006. 01)	A 6 1 P 25/08	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-516688 (P2015-516688)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月14日 (2013. 6. 14)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月3日 (2015. 2. 3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/051561  
 (87) 国際公開番号 WO2013/186570  
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)  
 (31) 優先権主張番号 1210699. 3  
 (32) 優先日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 61/704, 277  
 (32) 優先日 平成24年9月21日 (2012. 9. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514308645  
 ヴィタフロ (インターナショナル) リミテッド  
 VITAFLO (INTERNATIONAL) LTD  
 イギリス, リバプール エル3 4ビーキュー, ブランスウィック ビジネスパーク, セフトン ストリート 182, サウス ハリントン ビルディング, スイート 1. 11

最終頁に続く

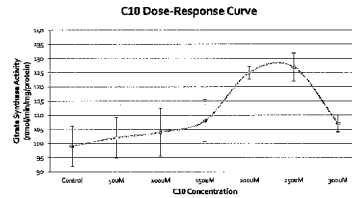
(54) 【発明の名称】 栄養製品

(57) 【要約】

本発明は、概して、てんかんを含むミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための食事療法の分野に関する。

【選択図】 図 1

Figure 1.



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトによる消費に適した組成物であって、デカン酸及びオクタン酸を少なくとも 2 : 1 w t / w t の比で含み、又は実質的にオクタン酸を含まず、並びに任意選択で他の飽和脂肪酸を実質的に含まない組成物。

**【請求項 2】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 3 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 3】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 4 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

10

**【請求項 4】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 5 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 5】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 6 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 6】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 9 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

20

**【請求項 7】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 10 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 8】**

デカン酸及びオクタン酸の比は少なくとも 20 : 1 w t / w t である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

オクタン酸を実質的に含まない、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 10】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の 50% より多い、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

30

**【請求項 11】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも 60% である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 12】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも 70% である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 13】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも 80% である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

40

**【請求項 14】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも 90% である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 15】**

デカン酸は重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも 99% である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 16】**

一価不飽和又は多価不飽和脂肪酸を実質的に含まない、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 17】**

50

ヒトによる消費に適した組成物であって、0.2 : 1 ~ 5 : 1のケトン比を有し、脂肪の大半がデカン酸である、組成物。

【請求項18】

1 : 1 ~ 4 : 1のケトン比を有する、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

ヒトによる消費に適した組成物であって、タンパク質、脂肪及び炭水化物を含み、乾燥重量100g当たり2500~3100kJを提供し、前記脂肪の少なくとも50%がデカン酸である、組成物。

【請求項20】

前記脂肪の少なくとも60%、70%、80%、90%又は100%がデカン酸である、請求項17又は18に記載の組成物。

10

【請求項21】

一価不飽和及び/又は多価不飽和脂肪酸を含まない、請求項17~20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

乾燥重量100g当たり2520~3780kJを提供する、請求項1~21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

脂質の重量対タンパク質及び炭水化物の合計の重量が1.5~5.0対1である、請求項1~22のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項24】

脂質の重量対タンパク質及び炭水化物の合計の重量が2.0~3.8対1である、請求項1~23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

ヒト用食品の形態である、請求項1~24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

一日当たり少なくとも約5g/l~500g/lの用量のデカン酸を送達するための形態である、請求項1~25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

完全栄養製品の形態である、請求項1~26のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項28】

粉末化された形態である、請求項1~27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

噴霧乾燥された形態である、請求項1~27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項30】

食品又は飲料の栄養を強化するための、請求項1~29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項31】

食品の形態である、請求項1~30のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項32】

水中油型エマルションの形態である、請求項1~26のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項33】

マヨネーズ、マーガリン、低脂肪スプレッド、乳製品(例えばヨーグルト)、チーズスプレッド、プロセスチーズ、乳製品デザート、フレーバードミルク、クリーム、発酵乳製品、チーズ、バター、練乳製品、アイスクリームミックス、大豆製品、低温殺菌液卵、ベーカリー製品、菓子製品、菓子バー、チョコレートバー、高脂肪バー、液体エマルション、噴霧乾燥粉末、凍結乾燥粉末、UHTプディング、低温殺菌プディング、ゲル、ゼリー、ヨーグルト、又は脂肪ベースの若しくは水含有するフィリングを有する食品の形態である、請求項1~32のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項34】

50

ミトコンドリア機能不全に関連する疾患を治療するための医薬品を調製するための、デカン酸の使用。

【請求項 35】

ミトコンドリア機能不全に関連する疾患を治療するためのデカン酸。

【請求項 36】

前記疾患は、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、認知症（例えばアルツハイマー病）、又はミトコンドリア機能の先天性異常である、請求項 34 又は 35 に記載のデカン酸の使用。

【請求項 37】

てんかんの治療は発作の制御を含む、請求項 36 に記載のデカン酸の使用。

10

【請求項 38】

ミトコンドリア機能不全に関連する疾患の治療又は予防のための方法であって、該治療又は予防を必要とする患者に有効量のデカン酸を投与するステップを含む方法。

【請求項 39】

細胞のミトコンドリア含有量に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法。

【請求項 40】

細胞のミトコンドリア機能に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法。

【請求項 41】

細胞のミトコンドリア利用可能性に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法。

20

【請求項 42】

細胞のエネルギー供給を調節する方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法。

【請求項 43】

前記疾患は、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、認知症（例えばアルツハイマー病）、又はミトコンドリア機能の先天性異常である、請求項 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

てんかんの治療は発作の制御を含む、請求項 43 に記載の方法。

30

【請求項 45】

デカン酸は、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物の形態で投与される、請求項 34 ~ 44 のいずれか一項に記載のデカン酸、方法又は使用。

【請求項 46】

一日当たり少なくとも約 5 g / l ~ 500 g / l の用量のデカン酸が投与される、請求項 34 ~ 45 のいずれか一項に記載のデカン酸、方法又は使用。

【請求項 47】

バー、プディング又は飲料の形態の請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物を製造する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、概して、てんかんを含むミトコンドリア機能不全に関連する障害を治療するための食事療法の分野に関する。

【発明の背景】

【0002】

てんかんは、発作によって特徴付けられる広範な神経学的障害を包含する。発作は異常な神経活動によって生じ、けいれん及び意識の喪失を含む種々の様式で現れる。多くの場合、てんかんは抗けいれん薬物療法を使用することによって管理することができる。しか

50

し、てんかんを有する一部の患者には、従来の薬物を用いた治療では発作活動に最小限の効果しか与えることができない。手術はある種の発作を患う患者を治療する1つの選択肢であるが、多くの人では、ケトン食を用いてより非侵襲的に良好な管理を実現することができる。

#### 【0003】

ケトン食は、成長及び修復に十分なタンパク質を含む高脂肪及び低炭水化物食である。ビタミン及びミネラルのレベルは通常不十分であり、栄養補助食品として与えられることが必要となり得る。ケトン食は、身体にそのエネルギー源として炭水化物の代わりに脂肪を代謝させることによって機能する。食事性炭水化物が低い状態では、脂肪は肝臓で脂肪酸及びケトン体に分解され、これらの化合物は、化学エネルギー源としてのアデノシン三リン酸 (ATP) を生成させるためにさらなる代謝経路で利用される。

10

#### 【0004】

研究により、小児及び成人の難治性てんかんの治療におけるケトン食の明らかな利益が示されている。短期の治療において、被験者のおよそ半分は6か月後に発作が少なくとも50%減少し、およそ3分の1は少なくとも90%の減少に至ったことが実証されている。ある場合には、ケトン食は、処方される抗てんかん薬物療法のレベルを低減することを可能とし、さらに生活の質を向上させるのに十分な程度有効である。

#### 【0005】

ケトン食は、十分な栄養価を維持しつつ有効な発作防止を確実に行うために、厳密に制御される必要がある。この食事は、医学的監視下、ケースバイケースで開発され、最適化される。また、食品はすべて慎重に測定され、調理される必要がある。この食事から逸脱すると、短期間のうちに患者の発作が再発する可能性がある。

20

#### 【0006】

ケトン食は明らかに有効であるものの、小児及び成人のいずれにおいても管理が困難である。ケトン食に対する現在のアプローチは極めて制限的であり得、そのため、コンプライアンス、特に成人におけるコンプライアンスが悪くなり得る。さらに、そのような食事は種々の副作用(消化器系、血清脂質レベルの増加、眠気、成長不良、及び骨折の危険性の増大の問題を含む。)をもたらし得、一部の患者には全く適さない。したがって、発作活動の抑制に關与するケトン食の有効成分を同定すれば、てんかんを有する相当数の患者の治療を劇的に単純化し、生活の質を向上させる可能性がある。

30

#### 【0007】

食事がどのように作用するのは誰にも分からない。体内で、脳化学に影響を及ぼす代謝の変化が起こる。ある理論は、食事の抗けいれん効果は、ケトン食が産生するケトンに起因するものとしている。ケトンは脂肪分解の産物である。身体は通常、エネルギーのためにグルコースを燃焼する。身体は、グルコースの代わりにケトンをエネルギー源として使用することができる。

#### 【0008】

ケトン食の有効性の生化学的根拠は不明であるが、多くの研究は、ミトコンドリア機能の変化及びミトコンドリア生合成の増加との関連性を強調している [Bough, K. J.ら, Ann. Neurol. 60, 223~235 (2006)]。

40

#### 【0009】

ミトコンドリアは、体内のほとんどすべての細胞に存在する小器官である。ミトコンドリアは多くの細胞プロセスにおいて中心的役割を果たし、エネルギー代謝において最も顕著である。エネルギーの供給は、主要代謝経路(例えば、トリカルボン酸(TCA)回路及び脂肪酸酸化)から還元当量を受け取る電子伝達鎖(ETC)の統合機能によって実現される。

#### 【0010】

ミトコンドリア機能の弱体化は、核DNA及びミトコンドリアDNAの両方における先天性又は後天性の変異を通じて生じること、また、環境要因に暴露された結果としてもたらされることもあり得る。ミトコンドリア機能不全は広範な臨床状態に關連し、一般に

50

、エネルギー必要量の高い器官、例えば、筋肉、肝臓、腎臓及び脳に影響を及ぼす。A T Pの形態のエネルギーが脳内で不足すると、発作を含み得る神経学的機能障害に至る。実際、ミトコンドリア機能不全はある種の先天的及び後天的なてんかんと関連しており、また、糖尿病、認知症（例えばアルツハイマー病）、及びパーキンソン病を含む多くの他の病状にも関連している。

【0011】

したがって、ケトン食の効果と、ミトコンドリア機能及び生合成の増大と、てんかん発作の軽減と、の間には複数の直接的な関連が存在する。ケトン食の実施が種々の課題を提示することから、同じ生物学的機序を標的とする製品が非常に望ましいことは明らかである。

10

【発明の概要】

【0012】

ケトン食は、ケトン体形成の増加及び中鎖脂肪酸の血漿中レベルの上昇を含む、種々の特徴的な代謝的効果を有する。ケトン体レベルと発作制御との相関関係は知られておらず、脂肪酸濃度の増加の効果については比較的僅かな調査しかなされていない。

【0013】

本発明者らは、MCTが一部を形成するケトン食の結果として血漿中濃度が増加する中鎖脂肪酸であるデカン酸が、*in vitro*の細胞においてミトコンドリアの機能及び利用可能性に直接的な効果を及ぼすことを決定した。

20

【0014】

すなわち、デカン酸は、てんかん、特に現在ケトン食を必要としている患者におけるてんかん；先天性のミトコンドリア機能不全に関連する疾患；並びに、糖尿病、パーキンソン病及び認知症（例えばアルツハイマー病）を含む後天性のミトコンドリア障害を有する患者の治療に有益であり得る。

【発明の記述】

【0015】

本発明の第1の態様によれば、ヒトによる消費に適した組成物であって、デカン酸及びオクタン酸を2：1 w t / w tの比で含み、又は実質的にオクタン酸を含まず、並びに任意選択で他の飽和脂肪酸を実質的に含まない組成物が提供される。

【0016】

他の実施形態では、デカン酸及びオクタン酸の比は、少なくとも2：1 w t / w t、少なくとも3：1 w t / w t、少なくとも4：1 w t / w t、少なくとも5：1 w t / w t、少なくとも6：1 w t / w t、少なくとも9：1 w t / w t、少なくとも10：1 w t / w t、少なくとも15：1 w t / w t、少なくとも20：1 w t / w t、少なくとも30：1 w t / w t、少なくとも40：1 w t / w t、少なくとも50：1 w t / w t、少なくとも60：1 w t / w t、少なくとも70：1 w t / w t、少なくとも80：1 w t / w t、少なくとも85：1 w t / w t、少なくとも90：1 w t / w t、少なくとも95：1 w t / w t、少なくとも98：1 w t / w t、又は少なくとも99：1 w t / w tである。したがって、一実施形態では、組成物はオクタン酸を含まない又は実質的に含まない。

30

40

【0017】

一実施形態では、デカン酸は、重量ベースで総脂肪酸含有量の50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%若しくは59%より多く、重量ベースで総脂肪酸含有量の少なくとも60%、総脂肪酸含有量の少なくとも65%、総脂肪酸含有量の少なくとも70%、総脂肪酸含有量の少なくとも80%、総脂肪酸含有量の少なくとも90%、又は脂肪酸含有量の少なくとも99%若しくは100%である。すなわち、本発明は、純粋な又は実質的に純粋なデカン酸を含む製品を使用し得る。

【0018】

すなわち、本発明は、一価不飽和又は多価不飽和脂肪酸を含まない又は実質的に含まない組成物も包含する。

50

## 【0019】

本発明の第2の態様によれば、ヒトによる消費に適した組成物であって、0.2~0.3:1のケトン比(ketogenic ratio)を有する組成物が提供される。他の実施形態では、これらに限られないが、0.5:1、1:1~5:1、好ましくは4:1以下の比率が含まれ、脂肪の大半がデカン酸である。一実施形態では、この組成物は2:1~4:1のケトン比を有する。「ケトン比」とは、炭水化物及びタンパク質の重量の合計に対する脂質の重量の比率を指す。

## 【0020】

本発明の第3の態様によれば、ヒトによる消費に適した組成物であって、タンパク質、脂肪及び炭水化物を含み、乾燥重量100g当たり2500~3100kJを提供し、脂肪の少なくとも50%がデカン酸である、組成物が提供される。

10

## 【0021】

本発明の第3の態様の組成物の一実施形態では、脂肪の少なくとも55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%又は100%はデカン酸である。

## 【0022】

本発明の第3の態様の組成物の一実施形態では、組成物は一価不飽和及び/又は多価不飽和脂肪酸を含まない。

## 【0023】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は乾燥重量100g当たり2520~3780kJを提供する。本発明の組成物の別の実施形態では、組成物は乾燥重量100g当たり2520~3180kJを提供する。

20

## 【0024】

本発明の組成物の一実施形態では、脂質の重量対タンパク質及び炭水化物の合計の重量は、1.0対1、2.0対1、5.0対1、又は例えば、2.0~5.0対1、若しくは2.4~4.0対1、若しくは2.6~3.8対1である。

## 【0025】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物はヒト用食品の形態である。

## 【0026】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は、一日当たり少なくとも約5g/l~150g/lの用量のデカン酸を送達するための形態である。他の実施形態では、用量は、一日当たりデカン酸約5g/l、10g/l、15g/l、20g/l、30g/l、40g/l、50g/l、60g/l、70g/l、80g/l、90g/l、100g/l、110g/l、120g/l、130g/l、140g/l、150g/l、175g/l、200g/l、225g/l、250g/l、又は500g/lである。

30

## 【0027】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は完全栄養製品の形態である。

## 【0028】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は粉末化された形態である。

## 【0029】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は噴霧乾燥された形態である。

40

## 【0030】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は、食品又は飲料の栄養を強化するのに適した形態である。

## 【0031】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は食品の形態である。

## 【0032】

本発明の組成物の一実施形態では、組成物は水中油型エマルジョンの形態である。

## 【0033】

本発明による組成物は、油、マヨネーズ、マーガリン、低脂肪ブレッド、乳製品(例

50

えばヨーグルト)、チーズスプレッド、プロセスチーズ、乳製品デザート、フレーバードミルク、クリーム、発酵乳製品、チーズ、バター、練乳製品、アイスクリームミックス、大豆製品、低温殺菌液卵、ベーカリー製品、菓子製品、菓子バー、チョコレートバー、高脂肪バー、液体エマルジョン、噴霧乾燥粉末、凍結乾燥粉末、UHTブディング、低温殺菌ブディング、ゲル、ゼリー、ヨーグルト、又は脂肪ベースの若しくは水を含有するフィリングを有する食品の形態であり得る。

【0034】

本発明の第4の態様によれば、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患を治療するための薬剤を調製するための、デカン酸の使用が提供される。誤解を避けるために述べると、「薬剤」は、栄養補助食品又は完全栄養製品を含む本発明の組成物のいずれかを含む。

10

【0035】

本発明の第5の態様によれば、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患を治療するためのデカン酸が提供される。

【0036】

また、疾患がてんかん、糖尿病、パーキンソン病、認知症(例えばアルツハイマー病)、又はミトコンドリア機能の先天性異常である、本発明によるデカン酸の使用が提供される。

【0037】

また、てんかんの治療が発作の制御を含む、本発明によるデカン酸の使用も提供される。

20

【0038】

本発明の第6の態様によれば、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患の治療又は予防のための方法であって、該治療又は予防を必要とする患者に有効量のデカン酸を投与するステップを含む方法が提供される。

【0039】

本発明の第7の態様によれば、細胞のミトコンドリア含有量に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法が提供される。

【0040】

本発明の第8の態様によれば、細胞のミトコンドリア機能に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法が提供される。

30

【0041】

本発明の第9の態様によれば、細胞のミトコンドリア利用可能性に影響を及ぼす方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法が提供される。

【0042】

本発明の第10の態様によれば、細胞のエネルギー供給を調節する方法であって、細胞にデカン酸を投与するステップを含む方法が提供される。

【0043】

疾患がてんかん、糖尿病、パーキンソン病、認知症(例えばアルツハイマー病)、又はミトコンドリア機能の先天性異常である、本発明の第6～第10の態様のいずれか一つによる方法。

40

【0044】

一実施形態では、てんかんの治療は発作の制御を含む。

【0045】

本発明の第11の態様によれば、デカン酸が、本発明の第1～第3の態様のいずれか一つによる組成物の形態で投与される、本発明の第4～第10の態様のいずれか一つによるデカン酸、方法又は使用が提供される。

【0046】

本発明の第12の態様によれば、一日当たり少なくとも約5g/l～250g/l又は少なくとも約5g/l～500g/lの用量のデカン酸が投与される、本発明の第4～第10の態様のいずれか一つによるデカン酸、方法又は使用が提供される。

50



## 【0047】

したがって、概括的に述べると、本発明は、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患の治療に使用するためのデカン酸に関するものと要約することができる。

## 【0048】

デカン酸はカブリン酸としても知られ、式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ の飽和脂肪酸である。本明細書において、デカン酸は「C10」とも称される。

## 【詳細な説明】

## 【0049】

ケトン食の利益に関連する機序を解明することによって、本発明者らは、製品のおいしさを増加させ、特定のレベルのC10を送達するように処方することができる非常に有効な製品を提供することによって、従来 of 組成物に伴う問題の一部を克服する。さらに、該製品は、古典的なケトン食の厳格な制限の及ばないC10の使用によって疾患を治療することができる。

10

## 【0050】

簡潔に述べると、古典型のケトン食は、脂肪含有量を決定・記述するのに比率を使用する。ケトン比は、脂肪のグラム数とタンパク質及び炭水化物の合計グラム数との関係を表す。4:1の比率では、タンパク質及び炭水化物の合計1グラム毎に4倍のグラム数の脂肪が存在する。この比率は、伝統的にケトシスの程度を制御することを意図したものであり、理論上、比率を上げるとより大きなケトシスが促進される。MCT型のケトン食は、脂肪含有量を決定・記述するのに脂肪由来のエネルギーの割合(%)を使用する。他の2つの型のケトン食はいわゆる修正アトキンス食及び低グリセミックインデックス(GI)食であり、これらは人々に多くの脂肪を摂取するように促す。これらの後者の2つの食事は、脂肪の比率も割合(%)も公式には算出されていないが、典型的にはケトン比は約1:1である。4つの型のケトン食のすべてにおいて、脂肪由来のエネルギーの割合(%)は約50~92%の範囲であるが、典型的には70~90%である。いずれにしても、どのような形態の食事を取ろうと、効力を発揮するためには多くの脂肪を摂取する必要があり、これは患者のコンプライアンスに重大な影響を及ぼし得る。しかし、本発明の教示に従えば、脂肪中に本発明による適切なレベルのデカン酸が含まれている限り、上記の伝統的な比率の範囲外の食事で臨床的利益に到達することが可能である。

20

## 【0051】

本発明がケトン食の一部として送達されるのであれば、栄養上の目的を達成し、臨床的利益を最適化するために、比率又は総脂肪含有量を療法実施中に変更することができる。比率は、1.0:1、1.5:1、2.0:1、2.5:1、3.0:1、3.5:1、4.0:1、4.5:1、又は5.0:1の範囲内であり得る。

30

## 【0052】

一実施形態では、比率は2.25:1~3.9:1である。別の実施形態では、比率は2.26~3.8:1又は2.7~3.4:1である。さらなる実施形態では、比率は、3.21:1、3.23:1、3.24:1、3.25:1、3.26:1、3.27:1、3.28:1、又は3.29:1である。

## 【0053】

年齢及び体重が同一の二人の異なる人が同じ比率又は量の脂肪で受ける臨床的利益のレベルは異なり得ることが留意されるべきである。したがって、臨床医は、最適な臨床的利益を実現するために比率を変更すべき場合もある。すなわち、例えばコンプライアンスを上げるために、療法の最初若しくは最後又は療法の途中で比率又は総脂肪含有量を微調整及び変更することは本発明の範囲内である。

40

## 【0054】

デカン酸は、例えばヤシ油及びパーム核油に天然に存在する。ヤシ油及びパーム核油が食事の重要なベースを形成し得ることは想定できる。概括的に述べると、デカン酸はヤシ油の脂肪酸組成の約5~8%を形成する。すなわち、脂肪酸組成中のデカン酸の割合が約5~8%である食品組成物を想定することができる。他方、オクタン酸はヤシ油の脂肪酸

50

組成の約4.6~10%を構成する。C8はC10より有益でないことが本発明により確認されていることから、脂肪酸組成中のオクタン酸の割合が10%未満、理想的には4.6%未満である食品組成物を想定することができる。

【0055】

本発明において有用な脂質画分は、トリグリセリド、ジアシルグリセリド、モノアシルグリセリド、リン脂質、リゾリン脂質、コレステロール及び糖脂質の形態であり得、トリグリセリドが概して好ましいことが理解されよう。

【0056】

C10がブレンド製品として患者に送達される状況を想定することができる。この場合、本発明によれば、利用される飽和脂肪酸の量が比較的多いことが理解されよう。特に、飽和脂肪酸の量は、脂肪酸ベースで脂質100g当たり好ましくは23~50g、より好ましくは25~45g、さらに好ましくは33~44gである。飽和脂肪酸は8~24個の炭素原子を有する。飽和脂肪酸の大部分がデカン酸(C10:0)であることが好ましい。すなわち、デカン酸は、例えば、脂質100g当たり15~50g、好ましくは18~45g、より好ましくは23~44gとなる。特定の実施形態は、脂質100g当たり30~37gのデカン酸を含む。ヤシ油又はパーム油は、脂質画分の少なくとも50%、好ましくは70~90%のための好ましい供給源である。脂質画分の残部は、例えば、中鎖トリグリセリド供給源、例えば、分留ヤシ油、マカダミア油、パーム油若しくはパーム核油、又は長鎖トリグリセリド供給源、例えば、紅花油、ゴマ油、大豆油(大豆から得られる)、ヒマワリ油、高オレイン酸ヒマワリ油、トウモロコシ油、キャノーラ油、クルミ油、月見草油、ピーナッツ油、綿実油、ナタネ油、オリーブ油、魚油、パームオレイン若しくは藻類油、或いはそれらの混合物から選択することができ、好ましくは、大豆油(好ましくは2~30)、中鎖トリグリセリド(8~12個の炭素原子を有する脂肪酸を有する; 0~14)、海産油(marine oil)(好ましくは0~14wt%、より好ましくは2~12wt%)、並びにリン脂質、モノ及びジグリセリドである。

10

20

【0057】

本発明は、一価不飽和及び/又は多価不飽和脂肪酸を含まないことが好ましい。しかし、含まれるとすれば、一価不飽和脂肪酸の量は、(脂肪酸ベースで)脂質100g当たり25~48g、好ましくは28~43g、より好ましくは30~40gが適切である。含まれるとすれば、多価不飽和脂肪酸(すなわち、2個以上の不飽和結合を有する脂肪酸)の量は、トランス脂肪酸を除いて、脂質100g当たり16~40g、好ましくは20~30gである。脂質画分は3多価不飽和脂肪酸も含むことが好ましい。特に、多価不飽和脂肪酸は、0.5wt%超、好ましくは1.0~10wt%を構成する。トランス脂肪酸の量は、脂質100g当たり20g未満、好ましくは0~10g、より好ましくは0.2~4gである。

30

【0058】

MCT油は、一般に90wt%より多い脂肪酸を含む食品グレードの油である。伝統的に、そのような脂肪酸は、8、10又は12個の炭素原子を有する飽和脂肪酸から構成されている。MCT油は本発明に適用され得るが、飽和脂肪酸の大半がデカン酸であるMCTベースの油を使用することが好ましい。

40

【0059】

デカン酸は、本発明において有用な組成物の脂肪酸含有量の少なくとも51%、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100wt%に相当することが好ましい。

【0060】

本発明において有用な組成物の一実施形態では、C10対C8の飽和脂肪酸の比率は、60:40、65:35、70:30、75:25、80:20、85:15、90:10、95:5、又は100:0である。

【0061】

LCT油は、20個以上の炭素原子を有する脂肪酸を15%含む食品グレードの油とし

50

て定義される。本発明はLCT油を利用し得るが、100g当たり1%、0.5%又は0.1%以下のレベルで利用することが好ましい。

【0062】

概括的に述べれば、本発明のC10の組成物の投与は、経口経路によるものであっても、若しくは胃腸管への別の経路によるものであっても、又は非経口経路によるものであってもよい。そのような投与様式の形態には、従来形態、例えば、液体の溶液若しくは懸濁液、注射前に液体に溶解若しくは懸濁させるのに適した固体形態、又はエマルジョンが含まれ得る。

【0063】

すなわち、本発明のC10の組成物は適切な形態（剤形であり得る。）に調製することができる。その形態は概して経口投与に適したものであるが、本発明は経胃管栄養法にも適用可能である。適切な形態には、本発明のC10の組成物と任意選択で1種又は複数の薬学的に許容される適切な担体とを含有する、錠剤、糖衣錠、カプセル、ゲルカプセル、粉末、顆粒、溶液、エマルジョン、懸濁液、被覆粒子、噴霧乾燥粒子及び丸剤が含まれ得る。いくつかの実施形態では、C10の組成物は食物に挿入又は混合することができる。いくつかの実施形態では、本発明のC10の組成物は栄養製品の形態である。栄養製品という場合、概して該物質は食事を補足することが意図されたものであるが、本発明では、組成物は、それが唯一の品目又は食べ物若しくは食事、すなわちいわゆる「完全」栄養製品であることが意図されているような形態であり得る。すなわち、本発明は、栄養補助食品、食品又は飲料の形態で対象に投与され得る。好ましいタイプの食品は、医療用食品、

10

20

【0064】

上述のように、本発明は、ヒトの完全な栄養に適した製品の形態で、或いは油エマルジョン若しくは栄養補助食品又は他の任意の適当な製品の形態として実現され得る。製品は、乳幼児、小児及び成人に適したものであり得る。製品は、本発明の教示に従う脂質画分を含み、さらに任意選択で、栄養補助食品又は完全栄養製品を提供するように、タンパク質画分、消化可能な炭水化物、利用可能及び/又は利用不可能な炭水化物の画分、窒素画分、並びにビタミン画分、ミネラル/微量元素画分、又は他の構成成分を適宜含む。

【0065】

タンパク質画分はアミノ酸8個よりも大きいペプチドを含むことが好ましいが、そうすると、アレルギー反応の可能性のために製品が非経口投与に適さなくなり得る。ある種のカゼインなどの強い乳化特性(emulsifying property)を有するタンパク質を選択することが好ましい。しかし、水又は液体フォーミュラ(liquid formula)での再構成に使用可能な製品は、飲用に適した製品を得るために、好ましくは、リゾレシチン、酒石酸エステル又はそれらの組み合わせを安定化系として含有すべきである。

30

【0066】

製品は、好ましくは、固体又は半固体、例えば粉末、バー、プディングなどであり得る。半固体の製品は、レディトゥユーズの製品100g当たり40gより多い固形分を有する製品であると理解される。半固体品は、水で再構成して単一の完全な食品として使用可能な粉末として供給されることがより好ましい。粉末は、一次粒子、凝集した一次粒子又は種々のサイズの粒子の混合物からなるものであり得る。そのような粉末は、噴霧乾燥などの当技術分野で既知の方法を用いて製造することができる。噴霧乾燥は、流れ特性を向上させるための補助剤が使用される場合に好ましい。また、製品は、揚げ物などに使用可能な油の形態であり得る。

40

【0067】

乾燥製品は、所望に応じて容易に液体食品を調製できるように、少なくとも部分的に水溶性であり得る。20の水に10%(w/v)として溶解させる場合、好ましくは乾燥重量の少なくとも50wt%、より好ましくは少なくとも75wt%が可溶である。

50

## 【0068】

消化可能な炭水化物の量は、乾燥重量100g当たり0～9g、好ましくは3.2～9g、より好ましくは4～8.6g、さらに好ましくは5～8.2gである。タンパク質の量は、乾燥重量100g当たり5～20g、好ましくは13～20g、より好ましくは13～18g、より好ましくは13.8～17g、さらに好ましくは14.2～16.2gである。脂質の量は乾燥重量100g当たり0g、0.1～100gであるが、乾燥重量100g当たり60～80g、63～75g、又は65～72gであり得る。

## 【0069】

- ラクトアルブミン又は多量のタンパク質を含む成分を含めることが特に適している。製品のタンパク質画分に20wt%より多くの - ラクトアルブミンが存在すると、ロイシン、リジン、メチオニン及びシステインに関する要求を満たしやすくなり、優れたおいしさ及び消化特性をもたらす。タンパク質画分の好ましくは20%超、より好ましくは40～80wt%が - ラクトアルブミンからなる。

10

## 【0070】

消化可能な炭水化物画分は、食品グレードの成分、例えば、グルコースシロップ、マルトデキストリン、ラクトース、スクロース、ガラクトース、リボースなどを含むことができる。本説明で開示した他の技術的特徴のいくつかを適用すると効力の点で優れた製品を得ることができるが、消化可能な炭水化物画分が特定の形態をとれば、副作用の回避及び効力の点で最良の結果が得られる。消化可能な炭水化物画分の少なくとも20%、好ましくは30～90%がガラクトース又はリボースの供給源によって形成されれば有益と思われる。ラクトースはこの目的に適した成分と考えられる。特に、そのような消化可能な非グルコース炭水化物を含むそのようなケトンフォーミュラ(ketogenic formula)が消費されると、酸化ストレスは減少する。消化性は、Englystの1999年の方法を適用することによって決定される。

20

## 【0071】

タンパク質、脂質、及び炭水化物は、少なくとも2つの異なる供給源に由来することが好ましく、例えば、タンパク質は、少なくとも部分的に動物、とりわけ牛乳源に由来するが、任意選択で部分的に植物源にも由来し、脂質は、少なくとも部分的に植物源に由来し、炭水化物は、少なくとも部分的に牛乳源に由来し、又は牛乳(ラクトース)及び植物(グルコース、マルトデキストリン等)の組み合わせに由来する。

30

## 【0072】

微量成分の量は推奨に従う。しかし、いくつかの特定の成分の量を推奨より多くすると、小児てんかんにおいて効力が向上し、副作用が防止される。

## 【0073】

正常な発育及び成長を維持するために、エネルギー必要量は個体のエネルギー必要量に従って算出され得る。患者、特に小児てんかん患者に摂食させるのに有用な製品は、エネルギー密度が3.8～12.6kJ/ml、好ましくは4.6～8.4kJ/ml、より好ましくは5.0～7.2kJ/mlである。製品で完全に栄養を与える場合は、5.4～6.7kJ/mlのエネルギー密度が特に有用であると思われる。液体フォーミュラのエネルギー密度が8.4～12.6kJ/mlである場合、製品は患者の中程度の栄養強化にも有用であり得る。

40

## 【0074】

製品は比較的エネルギー密度が高いと有用である。いくつかの実施形態では、製品は、乾物100グラム当たり2520～3780kJ、又は例えば2520～3080kJ、好ましくは2800～3040kJを提供する。食事は、乾物100グラム当たり2500～3100kJ、例えば、100g当たり2505、2510、2515、2520、2525、2530、2535、又は2540～3100、3095、3090、3085若しくは3080kJを提供し得る。特に好ましい実施形態では、食事は、100g当たり2984、2985、2986、2987、2988、2989又は2990kJを含む。

50

## 【 0 0 7 5 】

製品は、液体製品への再構成後が適当であるが、一般的なエネルギー消費推奨値（例えば、保健機関のガイドラインに記載のもの）に従って、12か月より若い乳幼児の場合は、乾燥重量で算出して一日当たり50～200g、好ましくは75～150gの量で投与することができる。より大きい小児の場合、乾燥重量で算出した好ましい一日量は、100～360g、とりわけ150～300gである。成人の場合、最も高いケトン産生能（ketogenic potential）並びに十分な量の必須アミノ酸、炭水化物骨格、及び他の栄養素が提供され、かつ忍容性が良好で、安全であることから、乾燥重量で算出した好ましい一日量は100～500g、最も好ましくは150～340gである。

## 【 0 0 7 6 】

本発明での使用に適した製品の例を以下に示す。

## 【 0 0 7 7 】

噴霧乾燥粉末製剤：

## 【表1】

栄養情報		100g当たり	
エネルギー	kj	2987	
	kcal	714	
タンパク質	g	16	
総炭水化物	g	7.0	
糖類	g	0.7	20
総脂肪	g	75	
飽和脂肪酸	g	75	
一価不飽和脂肪酸	g	0	
多価不飽和脂肪酸	g	0	
C10	g	74.9	
他の脂質	g	0.1	
リノール酸	mg	0	
α-リノレン酸	mg	0	
繊維	g	0	30
ミネラル			
ナトリウム	mg	245	
	mmol	10.5	
カリウム	mg	1.7	
	mmol	<0.1	
塩化物	mg	1.5	
	mmol	<0.1	
カルシウム	mg	8.8	
	mmol	0.2	40
リン	mg	140	
	mmol	4.5	
マグネシウム	mg	0.7	
	mmol	0.3	

## 【 0 0 7 8 】

粉末製剤：

【表 2】

栄養情報							
		100g 当たり	100ml 当たり (25%)			100g 当たり	100ml 当たり (25%)
エネルギー	kJ	2508	627	ミネラル			
	kcal	600	150	ナトリウム	mg	444	88.8
タンパク質	g	22.0	5.5		mmol	19	3.8
炭水化物	g	14.8	3.7	カリウム	mg	600	120
脂肪	g	53.8	13.5		mmol	15	3
C10	g	36.0	9.0	塩化物	mg	555	111
他の脂質	g	17.0	4.3		mmol	15.5	3.1
繊維	g	6.0	1.5	カルシウム	mg	480	96
ビタミン				リン	mg	444	88.8
ビタミンA	μg	293	58.6	リン酸塩	mmol	14.2	2.84
ビタミンD	μg	5.6	1.12	マグネシウム	mg	124	24.8
ビタミンE	mg	5.6	1.12		mmol	5.1	1.02
ビタミンC	mg	33.3	6.7	微量元素			
ビタミンK	μg	37.7	7.5	鉄	mg	5.55	1.11
チアミン	mg	0.44	0.09	銅	mg	0.44	0.088
リボフラビン	mg	0.66	0.13	亜鉛	mg	4.4	0.88
ナイアシン	mg	6.6	1.32	マンガン	mg	0.74	0.148
ビタミンB6	mg	0.6	0.12	ヨウ素	μg	55.5	11.1
葉酸	μg	149	29.8	モリブデン	μg	26.4	5.32
ビタミンB12	μg	0.85	0.17	セレン	μg	27.4	5.48
ピオチン	μg	11.3	2.26	クロム	μg	13.2	2.64
パントテン酸	mg	2.2	0.44				
コリン	mg	203	40.6				

10

20

30

【 0 0 7 9 】

ケトン食：

【表3】

		100g当たり	100ml当たり(25%)	
エネルギー	kj	2508	627	
	kcal	600	150	
タンパク質	g	30	7.5	
炭水化物	g	15	3.8	
脂肪	g	48.6	12.2	
MCT	g	25.3	6.3	
LCT	g	23.3	5.8	
繊維	g	0	0	10
ビタミン				
ビタミンA	μg	93	58.6	
ビタミンD	μg	5.6	1.12	
ビタミンE	mg	5.6	1.12	
ビタミンC	mg	33.3	6.7	
ビタミンK	μg	37.7	7.5	
チアミン	mg	0.44	0.09	
リボフラビン	mg	0.66	0.13	
ナイアシン	mg	6.6	1.32	
ビタミンB6	mg	0.6	0.12	
葉酸	μg	149	29.8	20
ビタミンB12	μg	0.85	0.17	
ビオチン	μg	11.3	2.26	
パントテン酸	mg	2.2	0.44	
コリン	mg	203	40.6	
ミネラル				
ナトリウム	mg	444	88.8	
	mmol	19	3.8	
カリウム	mg	600	120	
	mmol	15	3.0	
塩化物	mg	555	111	30
	mmol	15.5	3.1	
カルシウム	mg	480	96	
	mmol	12	2.4	
リン	mg	444	88.8	
	mmol	14.2	2.84	
マグネシウム	mg	124	24.8	
	mmol	5.1	1.02	
微量元素				
鉄	mg	5.55	1.11	
銅	mg	0.44	0.088	
亜鉛	mg	4.4	0.88	40
マンガン	mg	0.74	0.148	
ヨウ素	μg	55.5	11.1	
モリブデン	μg	26.6	5.32	
セレン	μg	27.4	5.48	
クロム	μg	13.2	2.64	

【0080】

エマルション：

【表 4】

		栄養情報		
		100ml当たり	容器(250ml)当たり	
エネルギー	kJ	848	2121	
	kcal	180	449	
総タンパク質	g	0	0	
炭水化物	g	0	0	
脂肪	g	21.5	53.8	
飽和脂肪酸	g	21	52.5	10
一価不飽和脂肪酸	g	0.3	0.8	
多価不飽和脂肪酸	g	0.2	0.5	
他の脂質	g	1.5	3.8	
C10	g	20	50	
ビタミン				
ビタミンA	μg	<21	<53	
ミネラル				
ナトリウム	mg	39	97	
	mmol	1.7	4.3	20
脂肪酸				
リノール酸	mg	140	350	
α-リノレン酸(18:3)	mg	60	150	

【 0 0 8 1 】

5 0 % エマルジョン :

【表 5】

		100ml当たり	250ml 容器当たり	
エネルギー	kJ	1743	4358	
	kcal	415	1038	
タンパク質	g	0	0	30
総炭水化物	g	0	0	
糖類	g	0	0	
総脂肪	g	50	125	
中鎖トリグリセリド	g	50	125	
長鎖トリグリセリド	g	0	0	

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 2 】

【図 1】 6 日のインキュベーション期間の C 1 0 の用量反応曲線。

【図 2】 複合体 I の活性に対する 6 日間の 2 5 0 μ M C 1 0 の効果。

【図 3】 複合体 I の活性に対する 6 日間の 2 5 0 μ M C 1 0 の効果。

【図 4】 電子顕微鏡検査。

【図 5】 電子顕微鏡検査データ。

【実験例】

【 0 0 8 3 】

実験方法の概要 :

ミトコンドリア富化を、クエン酸シンターゼ ( c i t r a t e s y n t h a s e ) の活性を評価することによって推定した ( 総細胞タンパク質含有量に対して補正した ) 。クエン酸シンターゼはミトコンドリアに局在し、T C A 回路の一部をなすものであり、ミトコンドリア富化のマーカーとして一般に使用される。



## 【0084】

ミトコンドリア機能についてさらに別個に考察するために、呼吸鎖酵素、複合体 I の活性も評価した。

## 【0085】

特に断らない限り、本試験を通じてヒト神経芽細胞腫細胞株 (SH-SY5Y) を利用した。簡潔に述べると、細胞を、一連の濃度 (50 ~ 300  $\mu$ M ; 0.5% DMSO に溶解) のオクタン酸又はデカン酸のいずれかに暴露した。6 日後に細胞を回収し、クエン酸シンターゼの活性を決定した。活性を nmol / 分 / mg 細胞タンパク質として表した。

## 【0086】

第 2 の実験では、細胞を、デカン酸 (250  $\mu$ M ; 0.5% DMSO に溶解) に 6 日間暴露した。続いて細胞を回収し、複合体 I の活性を決定した。各実験を 5 回繰り返し、活性を nmol / 分 / mg 細胞タンパク質として表した。

10

## 【0087】

さらに、SH-SY5Y 細胞を電子顕微鏡 (EM) 分析用に調製して、デカン酸で処理した後のミトコンドリアの密度及び形態を判断した。

## 【0088】

最後に、デカン酸の効果を別個の細胞株で確認した。ヒト線維芽細胞の初代培養物を、250  $\mu$ M の濃度のデカン酸に 6 日間暴露した。インキュベーション後にクエン酸シンターゼの活性を再び評価した。

20

## 【0089】

結果：

オクタン酸は、試験対象のパラメーターについて効果がなかった。しかし、SH-SY5Y 細胞をオクタン酸ではなくデカン酸に暴露すると、対照細胞 (ビヒクルのみでインキュベートしたもの) と比較してクエン酸シンターゼの活性が増大した。この効果は用量依存的であり (図 1)、250  $\mu$ M の濃度で最大 30% の増大 (高度に有意 ( $p < 0.001$ )) が生じた (nmol / 分 / mg 細胞タンパク質として表される)。

## 【表 6】

対照 (n=8)	デカン酸 (n=8)
105 $\pm$ 5	137 $\pm$ 5

30

## 【0090】

SH-SY5Y 細胞における複合体 I の活性の決定も、デカン酸で処理した後に、対照実験に対して有意な ( $p < 0.002$ ) 増大を示した (図 2)。データをクエン酸シンターゼの活性に対して標準化した場合でも、複合体 I の活性の有意な ( $p < 0.05$ ) 増大は依然として明白であった (図 3)。標準化は、デカン酸の投与後のミトコンドリア富化を考慮に入れる。したがって、複合体 I : クエン酸シンターゼの活性比により、ミトコンドリアの含有量とは独立にミトコンドリアの機能がより正確に実証される。

## 【0091】

すべての場合において、0.5% DMSO を添加しても (非処理細胞と比較して) 試験対象のパラメーターに影響を与えないことが示された。

40

## 【0092】

電子顕微鏡試験により、250  $\mu$ M のデカン酸で処理された細胞中のミトコンドリアの数が増加したことが示された (図 4)。ミトコンドリアは、両方の画像において、細胞質に存在する濃い円形の又は細長い小器官としてはっきりと見える。デカン酸で処理すると、ミトコンドリアの形態も変わり、より濃く染色されたように見えるが、小器官内のクリステの密度が高くなったことに起因している可能性がある。これらの観察は、細胞当たりのミトコンドリアの数の有意な ( $p < 0.002$ ) 増加を示す EM データの定量分析によって裏付けられる (図 5)。

## 【0093】

最後に、データは、デカン酸 (250  $\mu$ M) に暴露された初代ヒト線維芽細胞もクエン

50

酸シンターゼの活性の45%の増大を示すという観察によって確認された。

【0094】

結論：

ケトン食を実施中の患者によって血漿中に実現されたものに相当する濃度のデカン酸に暴露すると、処理されたSH-SY5Y神経芽細胞腫細胞におけるクエン酸シンターゼの活性が顕著に増加した。クエン酸シンターゼの活性は細胞のミトコンドリアレベルと相関することが知られており、したがって、そのような知見は、デカン酸への暴露が、おそらくミトコンドリアの含有量を増加させることによって、細胞のミトコンドリア機能の変化をもたらしている可能性を高くする。この結論は、EMに基づく細胞のミトコンドリア含有量の直接的な観察に由来する別個のデータによってさらに裏付けられる。さらに、複合体Iの活性が、デカン酸の投与後に増大したことが観察された。このミトコンドリアの呼吸酵素はミトコンドリア機能の直接的なマーカーであり、したがって、このデータは、デカン酸とともにインキュベートするとミトコンドリア機能が増加することを独立に示唆している。注目すべきことに、クエン酸シンターゼの活性の増大に関して同様の現象がデカン酸に暴露された初代ヒト線維芽細胞において明白であったことから、そのような知見は1つの細胞型に限定されないと思われる。

10

【0095】

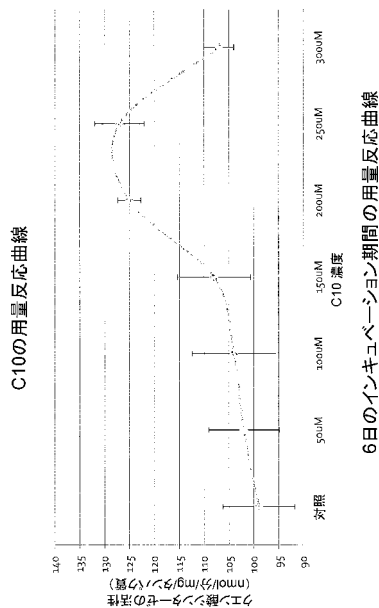
したがって、そのようなデカン酸の作用は、ケトン食に応答するてんかんを有する患者にとって治療上有益であり得る。同様に、先天性又は後天性のミトコンドリア障害を有する患者にもデカン酸は有益であり得る。後天性障害に関しては、これには、糖尿病、神経変性状態（例えばパーキンソン病）、及び認知症（例えばアルツハイマー病）が含まれ得る。

20

【0096】

本明細書で開示された範囲はいずれも適宜組み合わせで使用され得ることは理解されよう。

【図1】



【図2】

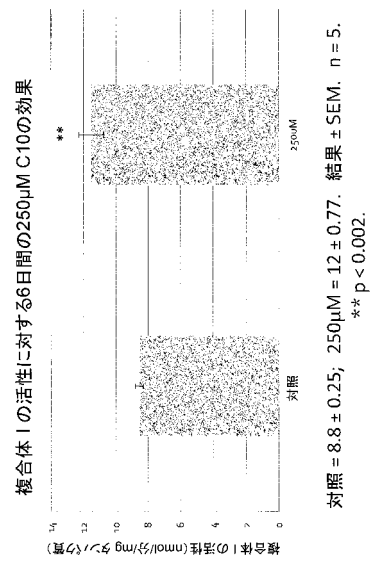
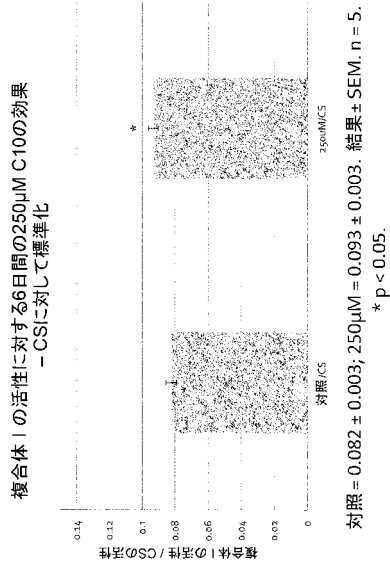


Figure 1.

Figure 2

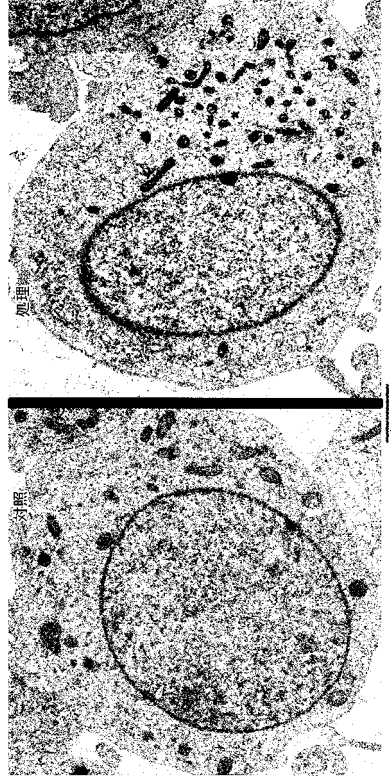
【 図 3 】

Figure 3



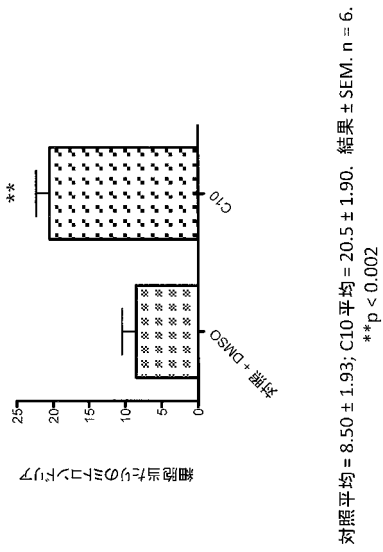
【 図 4 】

Fig 4 - 電子顕微鏡検査



【 図 5 】

Fig 5 - 電子顕微鏡検査データ



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2013/051561
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/19 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG P ET AL: "The antiepileptic drug valproic acid and other medium-chain fatty acids acutely reduce phosphoinositide levels independently of inositol in Dictyostelium", DISEASE MODELS & MECHANISMS, THE COMPANY OF BIOLOGISTS LTD, GB, vol. 5, no. 1, 18 January 2012 (2012-01-18), pages 115-124, XP002667391, ISSN: 1754-8403, DOI: 10.1242/DMM.008029 [retrieved on 2011-08-29] abstract page 118, left-hand column, paragraph 1 figures 6, 7 page 121, left-hand column, paragraph 2 - page 122, left-hand column, paragraph 3 page 123, left-hand column, paragraph 2-3 ----- -/--	1-47
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2013		25/09/2013
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  Hörtner, Michael

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2013/051561

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PIOTR WLAZ ET AL: "Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 62, no. 4, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 1882-1889, XP055075889, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.015 abstract page 1888, left-hand column, lines 9-12, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1-47
X	<p>ALONSO L ET AL: "Fatty Acid Composition of Caprine Milk: Major, Branched-Chain, and Trans Fatty Acids", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION, US, vol. 82, no. 5, 1 May 1999 (1999-05-01), pages 878-884, XP026993413, ISSN: 0022-0302 [retrieved on 1999-05-01] table 1</p> <p>-----</p>	1,2, 22-27, 30,31
X	<p>JP 2012 097038 A (KAO CORP) 24 May 2012 (2012-05-24) abstract paragraphs [0038] - [0041] claim 1</p> <p>-----</p>	1-33
X,P	<p>PISHAN CHANG ET AL: "Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 69, 1 June 2013 (2013-06-01), pages 105-114, XP055075887, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.004 the whole document</p> <p>-----</p>	1-47
X,P	<p>BAHAR NAZARI: "Fatty acid analysis of Iranian junk food, dairy, and bakery products: Special attention to trans-fats", JOURNAL OF RESEARCH IN MEDICAL SCIENCES, vol. 957, no. 17, 1 October 2012 (2012-10-01), page 952, XP055075843, table 4</p> <p>-----</p>	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/051561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2012097038	A	NONE	
-----			

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/10</b>
<b>C 0 7 C</b>	<b>53/126</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 C</b>	<b>53/126</b> <b>C S P</b>

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

- (71) 出願人 510133975  
 ユーシーエル ビジネス パブリック リミティド カンパニー  
 イギリス国, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トットナム コート ロード 97,  
 ザ ネットワーク ビルディング
- (74) 代理人 100107456  
 弁理士 池田 成人
- (74) 代理人 100162352  
 弁理士 酒巻 順一郎
- (74) 代理人 100123995  
 弁理士 野田 雅一
- (74) 代理人 100148596  
 弁理士 山口 和弘
- (72) 発明者 オドネル, モーラ  
 イギリス, エル38 3アールティー ハイタウン, セント ジョージズ ロード アボッツ  
 ミード
- (72) 発明者 ランバート, ブリジット  
 イギリス, エル17 6ディーエヌ リバプール, ベントフィールド アルマ ロード 18
- (72) 発明者 ウォリス, パトリシア  
 イギリス, エル37 4イーキュー リバプール, ディッチフィールド 21
- (72) 発明者 ラザフォード, パトリシア  
 イギリス, エル18 6ジェイジー リバプール, バラントレ ロード 23
- (72) 発明者 ヒールズ, シモン  
 イギリス, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トットナム コート ロード 9  
 7, ザ ネットワーク ビルディング, ケア オブ ユーシーエル ビジネス パブリック  
 リミティド カンパニー
- (72) 発明者 ヒューズ, ショーン - デイヴィッド  
 イギリス, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トットナム コート ロード 9  
 7, ザ ネットワーク ビルディング, ケア オブ ユーシーエル ビジネス パブリック  
 リミティド カンパニー
- (72) 発明者 クロス, ヘレン  
 イギリス, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トットナム コート ロード 9  
 7, ザ ネットワーク ビルディング, ケア オブ ユーシーエル ビジネス パブリック  
 リミティド カンパニー
- (72) 発明者 イートン, シモン  
 イギリス, ロンドン ダブリュ1ティー 4ティーピー, トットナム コート ロード 9  
 7, ザ ネットワーク ビルディング, ケア オブ ユーシーエル ビジネス パブリック

リミテッド カンパニー

F ターム(参考) 4B018 MD09 MD10 MD14 MD20 MD27 ME03 ME14 MF06  
4C206 AA01 AA02 DA03 MA02 MA04 MA72 NA14 ZA06 ZA16 ZC35  
4H006 AA01 AA03 AB10 AB20 AB21 BS10