

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4364632号  
(P4364632)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年8月28日(2009.8.28)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/198 (2006.01)** A 6 1 K 31/198  
**A 6 1 P 9/04 (2006.01)** A 6 1 P 9/04

請求項の数 12 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2003-504947 (P2003-504947)	(73) 特許権者	503012845
(86) (22) 出願日	平成14年6月10日(2002.6.10)		プロフェッショナル・ダイエテティクス・
(65) 公表番号	特表2004-534073 (P2004-534073A)		ソシエタ・ア・レスポンサビリタ・リミタ
(43) 公表日	平成16年11月11日(2004.11.11)		ータ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/002149		PROFESSIONAL DIETET
(87) 国際公開番号	W02002/102360		ICS S. r. l.
(87) 国際公開日	平成14年12月27日(2002.12.27)		イタリア、イー20123ミラノ、ヴィア
審査請求日	平成17年6月10日(2005.6.10)		・フランチェスコ・ペトルルカ22番
(31) 優先権主張番号	T02001A000580	(74) 代理人	100068526
(32) 優先日	平成13年6月15日(2001.6.15)		弁理士 田村 恭生
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)	(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みのり
		(72) 発明者	フランコ・コンティ
			イタリア、イー20121ミラノ、ヴィア
			・デッラ・スピーガ33番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病患者における心室心筋機能を改善するためのアミノ酸を主成分とする組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロイシン、イソロイシンおよびバリンからなる群から選択される分岐鎖アミノ酸を活性成分として含有する、糖尿病患者における心室心筋機能を、心室駆出率を増大させることにより改善するための組成物であって、さらなる活性成分として、

トレオニンおよびリジン；および

メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジンおよびトリプトファンからなる群から選択される1以上の他の必須アミノ酸  
を含有し、

トレオニンおよびリジンのモル数の合計が、提供される該他の必須アミノ酸のモル数の合計よりも大きく、該分岐鎖アミノ酸の個々のモル数の合計よりも小さい、  
組成物。

【請求項 2】

さらなる活性成分として、トレオニン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジンおよびトリプトファンを含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

チロシンおよび/またはシスチンおよびシステインを更なる活性成分として含有する請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

トレオニンおよびリジンのそれぞれのモル数が、前記他の必須アミノ酸の個々のモル数

10

20

よりも多く、前記分岐鎖アミノ酸の個々のモル数よりも少ない、請求項 1記載の組成物。

【請求項 5】

1 以上の更なるアミノ酸のモル数の合計が、他の活性成分の 20 % 未満であり、個々の更なるアミノ酸に対して 10 % 未満である、請求項 3記載の組成物。

【請求項 6】

ロイシン、イソロイシンおよびバリンを 2 : 1 : 1 の化学量論比で含有する、請求項 1記載の組成物。

【請求項 7】

トレオニンおよびリジンのモル比 ( $Mw / Mw$ ) が前記分岐鎖アミノ酸に対して 20 ~ 50 % であり、トレオニンとリジンの比が、リジンがトレオニンよりも 10 ~ 50 % 以上多く存在する比である、請求項 1に記載の組成物。

10

【請求項 8】

前記分岐鎖アミノ酸およびトレオニンおよびリジンが、ヒスチジンに対してモル比 ( $Mw / Mw$ ) で 50 ~ 70 % である、請求項 1に記載の組成物。

【請求項 9】

ヒスチジンが、モル比 ( $Mw / Mw$ ) で以下のアミノ酸の 50 % 未満で存在する、請求項 1に記載の組成物：

シスチンおよびシステインおよびメチオニン；

フェニルアラニンおよびチロシン、

トリプトファン。

20

【請求項 10】

シスチンおよびシステインがメチオニンの量の 50 ~ 200 % のモル比 ( $Mw / Mw$ ) で存在する、請求項 1に記載の組成物。

【請求項 11】

チロシンがフェニルアラニンのモル数の 50 % 未満で存在する、請求項 1に記載の組成物。

【請求項 12】

経口または非経口での使用に適切な添加剤を含有するまたは含有しない、水溶液中での pH が 6.5 ~ 8.5 である請求項 1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖尿病患者、特に II 型糖尿病患者における心室心筋機能を改善するためのアミノ酸を主成分とする組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

示されたタイプの患者に対して行われた実験は、心筋レベルで、エネルギー代謝の抑制、合成速度の減少およびタンパク質分解の増大を示した。心筋の機械的機能の全体的な低下は、その主な病理学的機序がエネルギー物質の利用能低下および低い ATP アーゼ活性を有する収縮タンパク質の存在である上記からもたらされる。

40

【0003】

糖尿病患者において、患者の罹患率と死亡率の主な原因である心筋の機能不全の発生を抑制するまたは阻止することによって、その患者の自然の成り行きに好ましい影響を与えるための、心室心筋機能の顕著な改善をもたらすことを目的とした治療方法はこれまでのところ知られていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、上記問題のための非常に画期的な治療方法を示すことを目的とする。

【0005】

50

この範囲において、本発明の第1の目的は、糖尿病患者、特にII型糖尿病患者における心室心筋機能の顕著な改善を測定することが可能な組成物を示すことである。

【0006】

本発明の更なる目的は、上記のタイプの患者において、アイソメトリック・エクササイズのリックの休息時およびピーク時における心室駆出能率の顕著な増大をもたらすことが可能な組成物を示すことである。

【0007】

本発明の更なる目的は、糖尿病患者において、アイソメトリック作業中に起きる心室駆出能率の減少を取り除くことができる組成物を示すことである。

【0008】

本発明者は、本明細書の不可欠な部分である添付の請求の範囲にあるように、提示された目的に特に効果的であることが明らかなアミノ酸を主成分とする組成物の製剤を達成した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

経口および非経口用として提供される本組成物は、主な活性成分として、分子量として、すべてのアミノ酸または存在する活性成分の75%までの、分岐鎖アミノ酸であるロイシン、イソロイシンおよびバリンを含有することによって特徴付けられる。

【0010】

好ましくは、本発明の組成物はさらに、分子量として、すべてのアミノ酸または存在する活性成分の50%まで存在する、さらなる活性成分、トレオニンおよび/またはリジン、特にトレオニンおよびリジンを含有する。

【0011】

この場合、組成物は、さらに活性成分、他の必須アミノ酸、特にメチオニンおよび/またはフェニルアラニンおよび/またはヒスチジンおよび/またはトリプトファン、および非必須アミノ酸、特にチロシンおよび/またはシスチンもしくはシステインを投与することができる。

【0012】

好ましくは、トレオニンおよびリジンの分子量による合計の量は、提供される他の必須アミノ酸個々の量の合計よりも多いが、含まれる分岐鎖アミノ酸の個々の量の合計よりも少ない場合もある。さらに、トレオニンおよびリジンの分子量としての量は、それぞれが、含まれる他の必須アミノ酸の個々の量よりも多くてもよい。

【0013】

本発明の組成物は、さらに、上に示したアミノ酸に対して、1以上の更なるアミノ酸を含有することができ、その合計は、分子量で示した場合、好ましくは活性成分の20%よりも少なく、個々の更なるアミノ酸のそれぞれの10%未満である。

【0014】

一般的な用語で、ヒトにおいて栄養上での使用に適しているアミノ酸の混合物は、種々の要件を満たさねばならない：

- 混合物の溶液のpHは、尿のカルシウム損失を防止するために実質的には中性である；
- 混合物は、カルシウムバランス(即ち、尿のカルシウム損失がない)およびホモシステイン(またはホモシスチン)産生において安定である(好ましくは全アミノ酸量に関係し、ホモシステイン(またはホモシスチン)/メチオニン比について、硫黄含有アミノ酸の比を化学量論的に少なくとも2:1に厳密に矯正する)。

【0015】

さらに、混合物における必須アミノ酸の含量は、好ましくは、現実のヒトの栄養上必要な量を満足する適切な比とする(そしてこの量は、適切なそしていくつかの非必須アミノ酸の比を細かく協調的に調製することによって最適化することができる)。

【0016】

この範囲において、本発明の組成物の好ましい製剤は、種々の但し決まった協調的なモ

10

20

30

40

50

ル比の、必須アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン、トレオニン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン)を含有し、いくつかの非必須アミノ酸(チロシンおよびシスチンまたはシステイン)は、以下のものである：

- 分岐鎖のアミノ酸ロイシン(分子量として40～60%)、イソロイシン(分子量として20～40%)およびバリン(分子量として20～40%)、好ましくは化学量論比2：1：1、混合物全体の重量の30～60%を占める；
- トレオニン+リジン、好ましくは分岐鎖のアミノ酸について20～50%、好ましくはリジンに対するトレオニンの比率がトレオニンよりも10～50%多い比率；
- 上記の分岐鎖のアミノ酸+トレオニンおよびリジン、分子量の合計が、ヒスチジンおよび他のアミノ酸をさらに含有する混合物の50～70%の化学量論比であり、ヒスチジンは以下のアミノ酸の50%までのモル比で存在する；
- シスチンまたはシステインおよびメチオニン、ヒスチジンの50%まで(シスチンまたはシステインとメチオニンの比は、好ましくは50～200%で、シスチンまたはシステインがモル比で大きい)；
- フェニルアラニンおよびチロシン、ヒスチジンの50%まで(チロシンは、好ましくはフェニルアラニンの分子量の50%未満のモル比で示される)；
- トリプトファン、モル重量ベースで他のすべてのアミノ酸の重量の10%未満。

#### 【0017】

他の任意のアミノ酸を、所望の効果に影響を及ぼすことなしに上記製剤に添加することは理解される。但し、更なるアミノ酸の合計は、他の活性成分の20%未満である(各アミノ酸それぞれの10%未満)。

#### 【0018】

上記製剤の有意の特徴は、水溶液中のpHが、6.5～8.5であり、それゆえ、必要に応じてヒトまたは動物における安全な経口または非経口での使用に相当である。この特徴は、アミノ酸のタンパク源によって誘導される過剰のカルシウム尿損失を防止する。

#### 【0019】

上記の製剤のアミノ酸混合物の効果を、比較実験の対象とした。

#### 【0020】

このため、18人のII型糖尿病患者を採用した(男/女16/2、年齢 $62 \pm 6$ 歳、肥満度指数(BMI) $27.43.0\text{kg/m}^2$ )。疾患の平均の持続年数は $12 \pm 8$ 年であった。グリケートヘモグロビンは、 $8.2 \pm 0.8\%$ であった。基礎的検査の後、本発明の上記の好ましい製剤のアミノ酸の組成物(12g/die)またはプラセボによる3週間の処置についてランダム化した。次いで、処置を入れ替えてさらに3週間行った。

#### 【0021】

解析した主な代謝パラメータは以下のとおりである：血糖、血中インスリン、C-ペプチド、遊離脂肪酸(FFA)、総および分画コレステロール、トリグリセリドおよびフィブリノーゲン。

#### 【0022】

左心室機能を、エコーストレス法および心室画像の数値化を実行するための専用プログラム付きの、Hewlett-Packard Sonon 5500システムを用いて、2D心エコー検査により評価した。心エコー検査をコード化し、患者の身元と実験条件を知らせることなく、2人の別々の観察者によってブラインド解析した。心エコー検査解析は、デジタルシネ・ループ法を用いて行った(Prevue System、Nova Microsonics Inc.)。種々の実験条件下で、心室容量を二方向(biplane)area-length法により計算し、それから駆出率(EF)を心室ポンプ機能の指標として求めた： $EF = VTD - VTS / VTD$

ここで、VTDおよびVTSは、それぞれ、左心室の拡張末期および収縮末期容量を示す。

#### 【0023】

側壁収縮機能は、左心室を16の切片に分けることによって得られた各切片における心筋収縮の肥厚を解析し(アメリカ心エコー検査学会標準に従う)、半定量的スコアシステム(1 = 正常、2 = 運動低下、3 = 無運動、4 = 運動異常)を用いることによって評価した。

## 【 0 0 2 4 】

全体および部分的な心室機能をハンドグリップテスト中の休息状態およびアイソメトリック作業において試験した。

## 【 0 0 2 5 】

動力計により最大収縮を測定した後、40%のアイソメトリック作業を3分間行った。作業中、心室機能を2D心エコー検査によりモニターし、動脈圧をオシオメトリー法(Nippon Colin Co. Ltd)によってモニターした。

## 【 0 0 2 6 】

試験結果を平均 $\pm$ SDで示す。多重比較を、報告された測定値について二元分散分析、次いでFisher's testにより行った。両側(two-tailed)値 $<0.05$ を有意とした。

10

## 【 0 0 2 7 】

代謝パラメーターは、本発明のアミノ酸混合物およびプラセボでの処置のいずれによっても有意には変化しなかった。

## 【 0 0 2 8 】

以下の表1から明らかなように、本発明の混合物による処置は、空腹時の血糖、血中インスリンおよびインスリン耐性試験法によりインスリンに対する感受性に関して有意の変化には至らなかった。

## 【 0 0 2 9 】

さらに、脂質代謝に関して、総コレステロール、HDL、トリグリセリド、遊離脂肪酸およびLpに関して、変化は観察されなかった。さらに、血圧値および肥満指数の両方に関して実質的な変化はなかった。

20

【表 1】

表 1－患者の臨床的特性

	プラセボ	本発明	p
人口統計解析			
年齢(歳)	62±6		
臨床的特性			
疾患の継続年数(年)	10±7		
肥満度指数 (SD) (kg/m <sup>2</sup> )	27±3	27±3	n.s.
抗高血圧治療 (%)	77%		
収縮時圧 (SD) (mmHg)	151±12	154±17	n.s.
拡張時圧 (SD) (mmHg)	84±5	84±6	n.s.
HbA1c (SD)(%)	8.7±1.7	8.6±1.6	n.s.
血中インスリン (SD) (μm/ml)	14±8	20±15	n.s.
血中コレステロール (SD) (mg/dl)	225±27	214±24	n.s.
HDL コレステロール (SD) (mg/dl)	47±13	46±15	n.s.
血中トリグリセリド (SD) (mg/dl)	165±91	115±66	n.s.
遊離脂肪酸 (SD) (μmg/l)	699±395	356±370	n.s.
Lp(a) (SD) (mg/dl)	12±10	13±10	n.s.
尿タンパク (mg/die)	40±35	45±29	n.s.
抗糖尿病治療 (D/ADO/ADO+I/I)	2/9/3/4		

## 【 0 0 3 0 】

試験の対象である患者の全体的な心室機能を解析することにより、以下の結論を導くことができた：

1) 本発明のアミノ酸混合物による処置は、休息時(77±24vs.78±24ml/m<sup>2</sup>p=ns)、またはアイソメトリック作業のピーク時(86±26vs.88±25ml/m<sup>2</sup>、p=ns)に、心室の容積に有意の変化をもたらさなかった(拡張末期容積として)。さらに、アイソメトリック作業による増分は同じであった；

2) 本発明のアミノ酸混合物による処置の間は、急速時(588vs.5212%、p=0.009)およびアイソメトリック作業時(5810vs.4313、p=0.0001)の両方で駆出率が有意に増大した。特に、以下の点は興味深い：

3) 基底状態に関して、アイソメトリック作業中の駆出率の減少は消失し(p=0.188)、プラセボ処置中はそのままであった(p<0.0001)。

## 【 0 0 3 1 】

患者の部分的な心筋収縮機能を解析することにより、以下のことが言える：

- 本発明のアミノ酸混合物の投与は、休息時の部分的な収縮機能不全の拡大を減少する(壁運動スコア指数、WMSIとされる)(1.32±0.42vs.1.26±0.41、p=0.005)；

- 処置のタイプとは無関係に、アイソメトリック作業は部分的な収縮機能不全の拡大を急速に引き起こすが、作業ピーク時の収縮機能不全の拡大は、本発明のアミノ酸混合物による処置の間は小さい(1.49±0.45vs.1.29±0.41、p<0.05)。

## 【 0 0 3 2 】

上記のことから、本発明のアミノ酸混合物の経口投与は、糖尿病患者、特にⅠⅠ型糖尿病における心筋および心室機能の顕著な変化をもたらすことが明らかになる。

【 0 0 3 3 】

この投与は、実際には休息時およびアイソメトリック作業中の左心室心筋機能に正に影響する。該投与によって、糖尿病患者に特徴的なアイソメトリック作業によって引き起こされる機能の低下が抑制されるという事実は特に興味深い。

【 0 0 3 4 】

上記のデータは、負荷を増大させている状態の間（負荷後の急速な上昇によって特徴付けられるハンドグリップ中等）の心筋の変力作用および収縮性の補充現象に対する正の作用が顕著である。この効果は、エネルギー代謝の改善と収縮タンパク質の合成から速 A T P アーゼ活性エレメントの産生へのシフトの逆転という組み合わせの作用の結果である。

10

【 0 0 3 5 】

部分的な収縮機能の実験から得られた結果はまた、慢性的な収縮機能不全の拡大の減少が顕著であり、心筋の休止に対する好ましい影響の兆しである。

【 0 0 3 6 】

最後に、本発明のアミノ酸混合物の投与は、虚血性の負担の間の急性虚血によって誘発される収縮機能不全の更なる拡大を減少する。

【 0 0 3 7 】

記載から本発明の特長並びのその有用性は明確である。特に、記載されたアミノ酸の混合物の経口投与は、糖尿病患者、特にⅠⅠ型糖尿病患者の心室心筋機能に正に影響する。この正の影響は、休息時およびハンドグリップ中の虚血性の負担による急激な過負荷時のいずれにおいても、さらに、心筋の休止状態の拡大および虚血性の負担の間の急性虚血によって誘発される収縮機能不全の拡大の減少によって、側壁の収縮作用に対しても顕著である。

20

【 0 0 3 8 】

この患者の集団の罹患率および死亡率の主な原因である心不全の発生を抑制または防止することによって、アミノ酸による、提案された処置は、糖尿病患者の自然の成り行きに好ましく影響を及ぼすことが可能である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 フランチェスコ・サヴェリオ・ディオガルディ  
イタリア、イ - 2 0 1 2 2 ミラノ、ヴィア・マナラ 1 5 番

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特開平 0 4 - 2 6 4 0 2 4 ( J P , A )  
特表平 0 8 - 5 0 2 0 3 9 ( J P , A )  
Kazuo ICHIHARA , American Journal of Physiology , 1 9 8 0 年 , Vol.239, No.6 , Pages E430-  
E436

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/198

BIOSIS(STN)

CAPLUS(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)