(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年11月25日(25.11.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/235044 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/23 (2006.01) *A23L 33/115* (2016.01)
A23L 2/52 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) *A61P 9/10* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/008689

(22) 国際出願日： 2021年3月5日(05.03.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2020-090091 2020年5月22日(22.05.2020) JP
特願 2020-192099 2020年11月18日(18.11.2020) JP

(71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (**OSAKA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 平野 賢一 (**HIRANO Ken-ichi**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

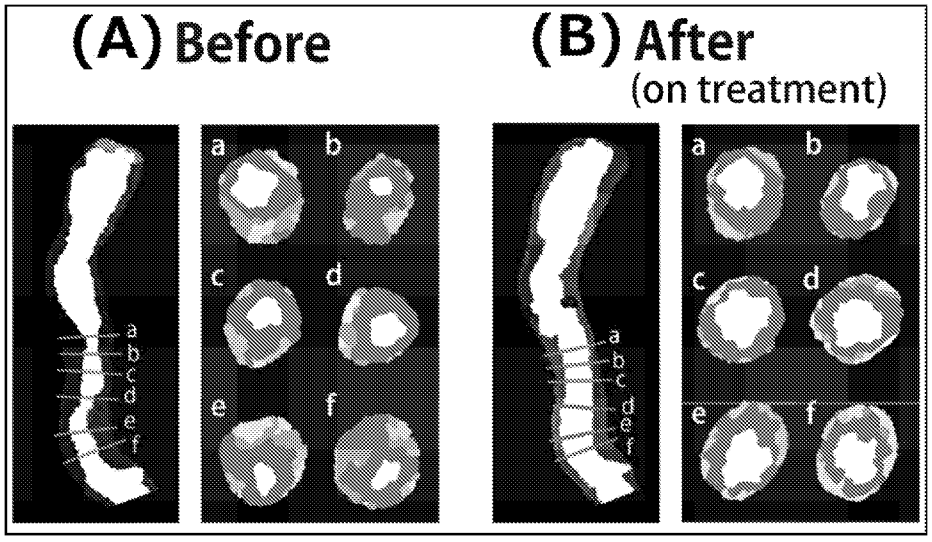
(74) 代理人: 岩谷 龍 (**IWATANI Ryo**); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島２丁目１番３１号 京阪堂島ビル６階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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,

(54) **Title:** AGENT FOR REVERSING TRIGLYCERIDE DEPOSIT-TYPE ATHEROSCLEROSIS

(54) 発明の名称： 中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤

［図3］



(57) **Abstract:** The present invention provides: an agent for reversing triglyceride deposit-type atherosclerosis, the agent containing tricaprin as an active ingredient; an agent for improving circulation in triglyceride deposit-type atherosclerosis patients, the agent containing tricaprin as an active ingredient; and a pharmaceutical product or beverage/food product that contains the agent for reversing triglyceride deposit-type atherosclerosis or the agent for improving circulation.

(57) 要約：本発明は、トリカプリンを有効成分として含有する中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤、および、トリカプリンを有効成分として含有する中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤、ならびに、当該中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤または当該血流改善剤を含有する医薬品または飲食品を提供する。

WO 2021/235044 A1

［続葉有］

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤

技術分野

[0001] 本発明は、中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤に関するものである。

背景技術

[0002] スタチン（ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬）を投与してＬＤＬコレステロールのレベルを下げることは、アテローム性動脈硬化症治療の基本である。これまでの多くの研究において、ＬＤＬコレステロールの低下と、主要な心血管系有害事象の減少との間に相関があることが示唆されている。一方、ＰＣＳＫ９（Proprotein convertase subtilisin kexin type 9）は、細胞のＬＤＬ受容体の分解を促進することによりＬＤＬコレステロールの細胞内への取り込みを阻害する。それゆえ、ＰＣＳＫ９に対するモノクローナル抗体のようなＰＣＳＫ９阻害薬を単独またはスタチンと組み合わせて投与することにより、ＬＤＬコレステロールのレベルを低下させることができる。

[0003] 非特許文献１は、冠動脈造影で冠動脈狭窄が認められたスタチン治療を受けている９６８人の患者を無作為化してエボロクマブ（ＰＣＳＫ９に対するモノクローナル抗体）治療群に４８４名、プラセボ群に４８４名の多施設二重盲検プラセボ対照無作為化臨床試験を実施し、７６週間後におけるＬＤＬコレステロール値とアテローム容積の変化率（ＰＶＡ：percent atheroma volume）を評価したことを報告している。具体的には、ＬＤＬコレステロール値は、プラセボ群では７６週間後のＬＤＬコレステロール値およびアテローム容積は試験開始前と比較して変化していなかった。一方、エボロクマブ群では７６週間後のＬＤＬコレステロール値は試験開始前の約４０％（92.6mg/dL→36.6mg/dL）に減少したが、７６週間後のアテローム容積の変化率は、わずかに０．９５％の減少であり、ＬＤＬコレステロール値が減少してもアテローム容積はほとんど減少しないことが報告されている。このように、動脈硬化症のプラークを退縮させる薬剤や治療方法は未だ開発されていない。

[0004] 本発明者は、中鎖脂肪酸トリグリセリドが糖尿病患者の心血管における中性脂肪蓄積性疾患の治療に有効であることを見出し、特許を取得している（特許文献１）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第５８１０１６６号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：JAMA. 2016;316(22):2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤および中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、上記課題を解決するために、以下の各発明を包含する。

［１］トリカプリンを有効成分として含有する中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

［２］難治性動脈硬化症患者用である、前記［１］に記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

［３］糖尿病もしくは慢性腎臓病を発症している動脈硬化症患者用、または血液透析を受けている動脈硬化症患者用である、前記［１］に記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

［４］１日あたり１．５ｇ～９．０ｇ有効成分を少なくとも５０日間投与されるように用いられる、前記［１］～［３］のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

［５］トリカプリンを有効成分として含有する、中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤。

［６］中性脂肪蓄積型動脈硬化患者が難治性動脈硬化症患者である、前記［５］に記載の血流改善剤。

［７］中性脂肪蓄積型動脈硬化患者が糖尿病もしくは慢性腎臓病を発症している患者、または血液透析を受けている患者である、前記［５］に記載の血流改善剤。

［８］前記［１］～［４］のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤または前記 ［５］～［７］のいずれかに記載の血流改善剤を含有する医薬品。

［９］前記［１］～［４］のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤または前記 ［５］～［７］のいずれかに記載の血流改善剤を含有する飲食品。

発明の効果

[0009] 本発明により、中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤および中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤を提供することができる。本発明により、中性脂肪蓄積型動脈硬化を退縮させることができ、血流を改善することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例１の患者に５０日間のトリカプリン食事療法を行い、その前後の冠動脈内の脂肪蓄積を評価した結果を示す血管の断面図であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から５０日後の結果である。

[図2]実施例２の患者に４年間のトリカプリン食事療法を行い、その前後の冠動脈内の脂肪蓄積を評価した結果（冠動脈口からの距離と血管の直径）を示す図であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から４年後の結果である。

[図3]実施例２の患者に４年間のトリカプリン食事療法を行い、その前後の冠動脈内の脂肪蓄積を評価した結果を示す血管の断面図であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から４年後の結果である。

[図4]実施例３の患者に３か月間のトリカプリン食事療法を行い、その前後の冠動脈造影画像示す図であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から３か月後の画像である。

[図5]実施例３の患者に３か月間のトリカプリン食事療法を行い、その前後の冠動脈内の脂肪蓄積を評価した結果を示す血管の断面図であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から３か月後の結果である。

[図6]糖尿病患者から得られた皮膚線維芽細胞の細胞内中性脂肪含量に対して各種脂肪酸が及ぼす影響を検討した結果を示す図である。

[図7]糖尿病患者から得られた皮膚線維芽細胞の細胞内中性脂肪含量に対して中鎖脂肪酸が及ぼす影響を検討した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明は、トリカプリンを有効成分として含有する中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤（以下「本発明の退縮剤」と記す）を提供する。有効成分のトリカプリンは、グリセロールにカプリン酸（デカン酸）が３分子エステル結合したトリアシルグリセロールである。トリカプリンの形態は限定されず、液体状であってもよく、固体状であってもよく、粉末体状であってもよい。

[0012] トリカプリンは公知の方法で製造することができる。例えば、カプリン酸とグリセロールとを、触媒下、好ましくは無触媒下、また、好ましくは減圧下で、５０～２５０℃、より好ましくは１２０℃～１８０℃に加熱し、脱水縮合させることにより製造できる。触媒は特に限定されず、例えば、通常のエステル交換に用いられる酸触媒、塩基触媒等を使用することができる。

[0013] 本発明の退縮剤の投与対象は、医師により動脈硬化の疑いがあると診断された患者である。動脈硬化患者にはコレステロール蓄積型動脈硬化と中性脂肪蓄積型動脈硬化の両方が、任意の比率で発症していると考えられている。コレステロール蓄積型動脈硬化の発症比率が高い患者は、スタチン系薬剤等を投与してコレステロール値を下げることにより症状が改善するが、中性脂肪蓄積型動脈硬化の発症比率が高い患者はコレステロール値が低下しても症

状が改善しないと考えられている。したがって、本発明の退縮剤の対象患者は、医師により動脈硬化の疑いがあると診断された患者であればよく、中性脂肪蓄積型動脈硬化の発症を確認することは要しない。

[0014] 本発明の退縮剤の投与対象は、中性脂肪蓄積型動脈硬化の発症が確認された患者であってもよい。中性脂肪蓄積型動脈硬化の発症が確認された患者としては、中性脂肪蓄積心筋血管症（Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy：TGCV）患者であってもよい。中性脂肪蓄積心筋血管症は、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈を来す難病である（Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008）。中性脂肪蓄積型動脈硬化の存在は、例えば血管造影ＣＴ検査により、脂肪の血管外膜側から中膜側への陥入像、湾入像、半島状のはみだし像などで診断する（これを中性脂肪蓄積型動脈硬化の特徴的パターンと定義する）ことができる（参考文献１：Annals of Nuclear Cardiology, 2017 Volume 3 Issue 1 Pages 94-102、参考文献２：Diabetes Care, 2019 Volume 42, Pages 983-986.）。

[0015] 中性脂肪蓄積型動脈硬化が発症する血管は限定されず、心臓の血管、脳の血管、上下肢の血管、腎臓の血管、腸間膜の動脈などが挙げられる。中性脂肪蓄積型動脈硬化に起因する疾患としては、例えば、狭心症、心筋梗塞、心不全、心肥大、高血圧、脳卒中、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、一過性脳虚血、アテローム性動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、腎動脈狭窄症、腸間膜動脈閉塞症、大動脈瘤破裂などが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、これらの疾患患者は、本発明の退縮剤の投与対象である。

[0016] 中性脂肪蓄積型動脈硬化が発症する患者として、ＡＴＧＬ（Adipose triglyceride lipase）欠損症患者が挙げられる。また、中性脂肪蓄積型動脈硬化が発症する患者として、難治性動脈硬化症患者が挙げられる。ここで「難治性動脈硬化症患者」とは、動脈硬化症に対する標準的治療に対して抵抗性を示す患者を意味する。動脈硬化症に対する標準的治療には、例えば、カテーテルインターベンション、血清脂質のコントロール、血糖値のコントロールなどが挙げられる。血清脂質のコントロールには、スタチン系薬剤、フィブ

ラート系薬剤、ＥＰＡ等の魚油などが投与される。血糖値のコントロールには、インスリン製剤、ＤＰＰ－４阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤、ピグアナイド系薬剤などが投与される。より具体的には、血管内にステントを留置しても症状が改善しない動脈硬化症患者、血清脂質が正常値の範囲にコントロールされていても、症状が改善しない患者、血糖値が正常値の範囲にコントロールされていても、症状が改善しない患者などが、難治性動脈硬化症患者に含まれる。したがって、本発明の退縮剤は、難治性動脈硬化症患者に対して非常に有用である。

[0017] 中性脂肪蓄積型動脈硬化は、糖尿病（１型糖尿病および２型糖尿病）と診断された患者、高脂血症と診断された患者、高コレステロール血症と診断された患者、高血圧症と診断された患者、肥満と診断された患者、肝疾患と診断された患者、腎臓疾患と診断された患者など、他の疾患を発症している患者にも発症する。したがって、本発明の退縮剤は、このような他の疾患を発症している患者において動脈硬化の疑いがあると診断された場合に選択される薬剤として有用である。

[0018] さらに、慢性腎臓病を発症している動脈硬化症患者、血液透析を受けている動脈硬化症患者は、スタチン系薬剤の効果が低いこと、中性脂肪蓄積型動脈硬化が多いことが知られており、本発明の退縮剤の投与が有効であると考えられる。

[0019] 本明細書において、「中性脂肪蓄積型動脈硬化の退縮」とは、上述の中性脂肪蓄積型動脈硬化の特徴的パターンの軽減、消失が生じること、またそれに伴い血管腔の開通、狭窄度の改善、軽快像が認められることを意味する。血管内の中性脂肪蓄積パターンは血管造影ＣＴ検査に基づく画像解析、血管内超音波（IVUS: Intravascular Ultrasound）、光干渉断層法（OCT: Optical Coherence Tomography）、心臓ＭＲＩ、冠動脈造影、冠動脈生検（ロータブレーター）、頸動脈エコーなどにより評価することができる。

[0020] 本発明者らは、突発性中性脂肪蓄積心筋血管症と診断された難治性狭心症患者にトリカプリンを３か月間摂取させた結果、冠動脈の血流が改善したこ

とを確認している。したがって、本発明は、トリカプリンを有効成分として含有する、中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤（以下「本発明の血流改善剤」と記す）を提供することができる。本発明の血流改善剤の対象患者は、上記本発明の退縮剤の対象患者と同じである。

[0021] 本発明の退縮剤または血流改善剤は、医薬品として実施することができる。本発明の退縮剤または血流改善剤を医薬品として実施する場合、トリカプリンを常套手段に従って製剤化することができる。例えば、経口投与のための製剤としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。これらの製剤は公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられる。非経口投与のための製剤としては、例えば、注射剤、坐剤などが用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤、関節内注射剤などの剤形を包含する。このような注射剤は、公知の方法に従って、例えば、上記有効成分を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例えば、エタノール等）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、非イオン界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、HCO-50等）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。直腸投与に用いられる坐剤は、上記有効成分を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや他の哺乳動物に対して経口的にまたは非経口的に投与することができる。好ましくは経口投与であ

る。

[0022] 本発明の退縮剤または血流改善剤は、飲食品として実施することができる。飲食品には、機能性表示食品、特定保健用食品、病者用食品、特別用途食品、栄養強化食品、健康食品、健康補助食品、サプリメント等が含まれる。飲食品の形態は特に限定されない。例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、ドリンク剤等の形態；茶飲料、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パン等の菓子およびパン類；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂および油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；カレー、シチュー、丼、お粥、雑炊等のレトルトパウチ食品；アイスクリーム、シャーベット、かき氷等の冷菓などを挙げることができる。

[0023] 本発明の退縮剤または血流改善剤のヒトへの投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患の程度等に応じて適宜選択することができる。通常、有効成分のトリカプリンを１日あたり０．１ｇ～５０ｇの範囲で選択され、１日あたり０．２ｇ、０．４ｇ、０．６ｇ、０．８ｇ、１．０ｇ、１．１ｇ、１．２ｇ、１．３ｇ、１．４ｇ、１．５ｇ以上であってもよく、１日あたり４５ｇ、４０ｇ、３５ｇ、３０ｇ、２５ｇ、２０ｇ、１５ｇ、１０ｇ、９．０ｇ以下であってもよい。好ましくは１．０ｇ～１０．０ｇの範囲から選択され、より好ましくは１．５ｇ～９．０ｇから選択される。１日あたりの投与回数は１回でもよく、数回に分けてもよい。

[0024] 本発明の退縮剤または血流改善剤の投与期間は、中性脂肪蓄積型動脈硬化の退縮効果または血流改善効果を経時的に評価することにより適宜終了時期を決定すればよく、特に限定されない。少なくとも５０日間投与されるように使用することが好ましい。投与期間は、２か月間以上、３か月間以上、４か月間以上、５か月間以上、６か月間以上、７か月間以上、８か月間以上、

９か月間以上、１０か月間以上、１１か月間以上、１年間以上であってもよい。

[0025] 本発明には、以下の各発明が含まれる。

（ａ１）哺乳動物に対して、トリカプリンの有効量を投与することを含む中性脂肪蓄積型動脈硬化の退縮方法。

（ａ２）哺乳動物に対して、トリカプリンの有効量を投与することを含む中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善方法。

（ｂ１－１）中性脂肪蓄積型動脈硬化の退縮に使用するためのトリカプリン。

（ｂ１－２）中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮用飲食品のためのトリカプリンの使用。

（ｂ２－１）中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善に使用するためのトリカプリン。

（ｂ２－２）中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善用飲食品のためのトリカプリンの使用。

（ｃ１）中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤を製造するためのトリカプリンの使用。

（ｃ２）中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤を製造するためのトリカプリンの使用。

実施例

[0026] 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0027]〔実施例１〕

（１）患者

遺伝的ＡＴＧＬ（Adipose triglyceride lipase）欠損症の４４歳女性。冠動脈ＣＴ検査により中性脂肪蓄積型動脈硬化であることが認められたため、トリカプリン食事療法を開始した。１日あたり６～９ｇのトリカプリンを、５０日間、１日３回食後に摂取させた。

[0028] （２）冠動脈内に蓄積した脂肪の評価

トリカプリン食事療法開始前およびトリカプリン食事療法開始から５０日後に、通常の冠動脈ＣＴを行い、左前下行枝の三次元ＤＩＣＯＭ画像を取得した。０．１ｍｍ^{3}のボクセルにて再サンプリングし、ボクセル内ＣＴ値により層別色付けを行った。ボクセル間についてはスムージングを行った。層別色付けは以下のように行った。

明るい灰色（カラー図では黄色）：－２５ＨＵ～０ＨＵ（脂肪が大量）

中間の灰色（カラー図ではオレンジ色）：０ＨＵ～４０ＨＵ（脂肪が中等度）

濃い灰色（カラー図では緑色）：４０ＨＵ～１２５ＨＵ（脂肪なし）

[0029] （３）結果

層別色付けした冠動脈の断面図を図１に示した。（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から５０日後の結果である。この結果から、５０日間のトリカプリン食事療法により、冠動脈の中性脂肪蓄積型動脈硬化が退縮したことが示された。

[0030] 〔実施例２〕

（１）患者

難治性狭心症に何年も苦しんできた６５歳男性。糖尿病を持ち、中大脳動脈の閉塞と脳梗塞の既往がある。主として安静時、夜間に生じる狭心症を主訴に来院し、冠動脈ＣＴ検査によりびまん性の冠動脈硬化症を認めた。胸痛は既存治療法（ニトログリセリンの舌下、カルシウム拮抗剤、β遮断剤、抗血小板剤、スタチン）が無効であり、むしろ悪化した。冠動脈ＣＴ検査により中性脂肪蓄積型動脈硬化であることが認められたため、トリカプリン食事療法を開始した。１日あたり１．５ｇのトリカプリンを、４年間、１日３回食後に摂取させた。なお、患者は脳梗塞を再発していない。

[0031] （２）冠動脈内に蓄積した脂肪の評価

トリカプリン食事療法開始前およびトリカプリン食事療法開始から４年後に、通常の冠動脈ＣＴを行い、実施例１と同じ方法で左前下行枝内部の層別

色付けを行った。さらに、３Ｄ画像解析システムＳＹＮＡＰＳＥ ＶＩＮＣＥＮＴ ｖ５．５（富士フィルム）を用いて、指定した冠動脈領域のＣＴ値 －２５ＨＵ～４０ＨＵを脂肪蓄積、ＣＴ値 ２１５ＨＵ～７００ＨＵを血管内腔と定義して治療前後の変化を比較した。

[0032] 結果を図２および図３に示した。図２は、横軸が冠動脈口からの距離、縦軸が血管の直径であり、（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から４年後の結果である。白色が血流部位、灰色（カラー図では青色）が中性脂肪層である。図３は、冠動脈口からの距離が６．５～９．０ｃｍ部分（図２参照）の血管の６か所（ａ～ｆ）の層別色付けした冠動脈の断面図である。開始前では、冠動脈口から７～９センチの部分に９０％から７５％のびまん性狭窄が認められる（図２（Ａ））。またその部位に一致して脂肪の血管外膜側から中膜側への陥入像、湾入像、半島状のはみだし像が認められる（図３（Ａ））。治療後では、この中性脂肪蓄積型動脈硬化のパターンが軽減、消失するとともに（図２（Ｂ））、血管内腔の狭窄が２５％程度と明らかに改善していた（図３（Ｂ））。また、３Ｄ画像解析の結果を表１に示した。図２、図３および表１から明らかなように、４年間のトリカプリン食事療法により、冠動脈の中性脂肪蓄積型動脈硬化が退縮し、血流部位の直径が顕著に広くなっていた。

[0033] [表1]

領域	脂肪蓄積	血管内腔
図2の2.2cm	27%減少	260%増加

[0034] （３）トリカプリン食事療法開始前後の血清脂質の変化

中性脂肪、ＬＤＬコレステロールおよびＨＤＬコレステロールについて、トリカプリン食事療法開始前の測定値の平均値とトリカプリン食事療法開始後４年間の測定値の平均値を比較した。結果を表２に示した。トリカプリン食事療法開始前と開始後の血清脂質値はほとんど変化しておらず、トリカプリンの摂取は患者の血清脂質に影響を及ぼしていないことが示された。また、ＬＤＬコレステロール値は基準値（60～119 mg/dL）の範囲内でコントロー

ルされていることが明らかになった。

[0035] [表2]

実施例2	治療開始前	治療開始後
	（平均±標準偏差）	（平均±標準偏差）
TG(中性脂肪)（mg/dL）	308±7.5	334±118.2
LDLコレステロール（mg/dL）	95±9.0	91±13.6
HDLコレステロール（mg/dL）	34.5±0.5	33±4.0

[0036] 〔実施例３〕

（１）患者

難治性狭心症の５９歳男性。５６歳時に労作性狭心症で発症。びまん性冠動脈病変を認めたのでＳｅｇ１－２にＰＣＩ治療（ステント留置）を行った。スタチン投与により、ＬＤＬコレステロール値は、５０ｍｇ／ｄＬ程度にコントロールされている。しかし、翌年狭心症が増悪したため、Ｓｅｇ６とＳｅｇ８にＰＣＩ治療（ステント留置）を行った。その翌年に不安定狭心症が認められ、Ｓｅｇ６にＰＣＩ治療（ステント留置）を行った。その後主治医より連絡を受け、突発性中性脂肪蓄積心筋血管症（ＴＧＶＣ）と診断し、トリカプリン食事療法を開始した。１日あたり４．５ｇのトリカプリンを３か月間摂取させた。

[0037] （２）冠動脈内に蓄積した脂肪の評価

トリカプリン食事療法開始前およびトリカプリン食事療法開始から３か月後に、冠動脈の造影画像を撮影した。また、通常の冠動脈ＣＴを行い、実施例１と同じ方法で冠動脈内部の層別色付けを行った。さらに、実施例２と同じ方法で、３Ｄ画像解析により指定した冠動脈領域の脂肪蓄積および血管内腔について治療前後の変化を比較した。

[0038] 冠動脈の造影画像を図４に示した。（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から３か月後の画像である。（Ｂ）では明らかに冠動脈末梢への血流改善が観察された（図の丸く囲った部分の血管）。層別色付けした冠動脈の断面図を図５に示した。（Ａ）がトリカプリン食事療法開始前、（Ｂ）がトリカプリン食事療法開始から３か月後の画像

である。（Ａ）では、血管壁への外側からの脂肪の陥入（矢印）が観察され、血流部位の直径が狭くなっていたが、（Ｂ）ではそれか改善しており、リング状の正常血管のパターンを呈した。３Ｄ画像解析の結果を表３に示した。図４、図５および表３から明らかなように、３か月間のトリカプリン食事療法により、冠動脈の中性脂肪蓄積型動脈硬化が退縮し、血流部位の直径が顕著に広くなり、冠動脈の血流が改善した。

[0039] [表3]

領域（ステント部を除く）	脂肪蓄積	血管内腔
右冠動脈 3.4cm	14%減少	24%増加
左前下行枝 3.7cm	53%減少	48%増加
回旋枝 7.2cm	50%減少	17%増加

[0040] （３）トリカプリン食事療法開始前後の血清脂質の変化

中性脂肪、ＬＤＬコレステロールおよびＨＤＬコレステロールについて、トリカプリン食事療法開始前の測定値の平均値とトリカプリン食事療法開始後３か月間の測定値の平均値を比較した。結果を表４に示した。トリカプリン食事療法開始前と開始後の血清脂質値はほとんど変化しておらず、トリカプリンの摂取は患者の血清脂質に影響を及ぼしていないことが示された。また、ＬＤＬコレステロール値は基準値（60～119 mg/dL）より低い値でコントロールされていることが明らかになった。

[0041] [表4]

実施例3	治療開始前	治療開始後
	（平均±標準偏差）	（平均±標準偏差）
TG(中性脂肪)（mg/dL）	78±2.1	75±11.3
LDLコレステロール（mg/dL）	52±2.9	54±1.8
HDLコレステロール（mg/dL）	35±1.0	38±1.0

[0042] 〔実施例４：各種脂肪酸の細胞内中性脂肪含量に及ぼす影響〕

４－１　長鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸の比較

糖尿病患者から同意を得て、皮膚組織の一部を採取し、得られた皮膚組織を組織片培養法（Explant法）によって初代培養（培養液：DMEM/10% FBS）した後、継代を重ね、セルライン化した。得られた皮膚線維芽細胞を用いて、

各種脂肪酸の細胞内中性脂肪含有量に与える影響について検討した。なお、得られた糖尿病患者の皮膚線維芽細胞の細胞内中性脂肪含量は、３例の健常者から得た皮膚線維芽細胞の細胞内中性脂肪含量の平均値の約５倍であることを確認した。

[0043] 長鎖脂肪酸としてパルミチン酸（Ｃ１６：０）、オレイン酸（Ｃ１８：１）、リノール酸（Ｃ１６：０）、アラキドン酸（Ｃ２０：４）およびエイコサペンタン酸（Ｃ２０：５）を用い、中鎖脂肪酸としてヘプタン酸（Ｃ７：０）およびカプリン酸（Ｃ１０：０）を用いた。上記糖尿病患者の皮膚線維芽細胞の培地に、５０μＭまたは５００μＭになるように脂肪酸を添加し、２日間培養して細胞を回収し、トリグリセライド定量キット（BioVision）を用いて細胞内中性脂肪含有量を測定した。

[0044] 結果を図６に示した。培地に脂肪酸を添加していないコントロール細胞の細胞内中性脂肪含量を１００％として、各脂肪酸を添加した場合の細胞内中性脂肪含量を相対値示した。図６から明らかなように、用いた長鎖脂肪酸がすべて細胞内中性脂肪含量を増加させたのに対して、中鎖脂肪酸であるカプリン酸は、細胞内中性脂肪含量を減少させた。

[0045] ４－２ 各種中鎖脂肪酸の比較

中鎖脂肪酸としてカプリン酸（Ｃ１０：０）、Ｃ８：０はカプリル酸および８－メチルノナン酸を用いた。上記糖尿病患者の皮膚線維芽細胞の培地に、１２５μＭまたは５００μＭになるように脂肪酸を添加し、２日間培養して細胞を回収し、トリグリセライド定量キット（BioVision）を用いて細胞内中性脂肪含有量を測定した。脂肪酸を添加しないコントロールと、パルミチン酸（Ｃ１６：０）を５００μＭ添加するコントロールを設けた。

[0046] 結果を図７に示した。用いた中鎖脂肪酸はいずれも細胞内中性脂肪含有量を減少させたが、カプリン酸と８－メチルノナン酸は、パルミチン酸より強い中性脂肪減少活性を有することが明らかになった。

請求の範囲

[請求項1] トリカプリンを有効成分として含有する中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

[請求項2] 難治性動脈硬化症患者用である、請求項１に記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

[請求項3] 糖尿病もしくは慢性腎臓病を発症している動脈硬化症患者用、または血液透析を受けている動脈硬化症患者用である、請求項１に記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

[請求項4] １日あたり１．５ｇ～９．０ｇの有効成分を少なくとも５０日間投与されるように用いられる、請求項１～３のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤。

[請求項5] トリカプリンを有効成分として含有する、中性脂肪蓄積型動脈硬化患者の血流改善剤。

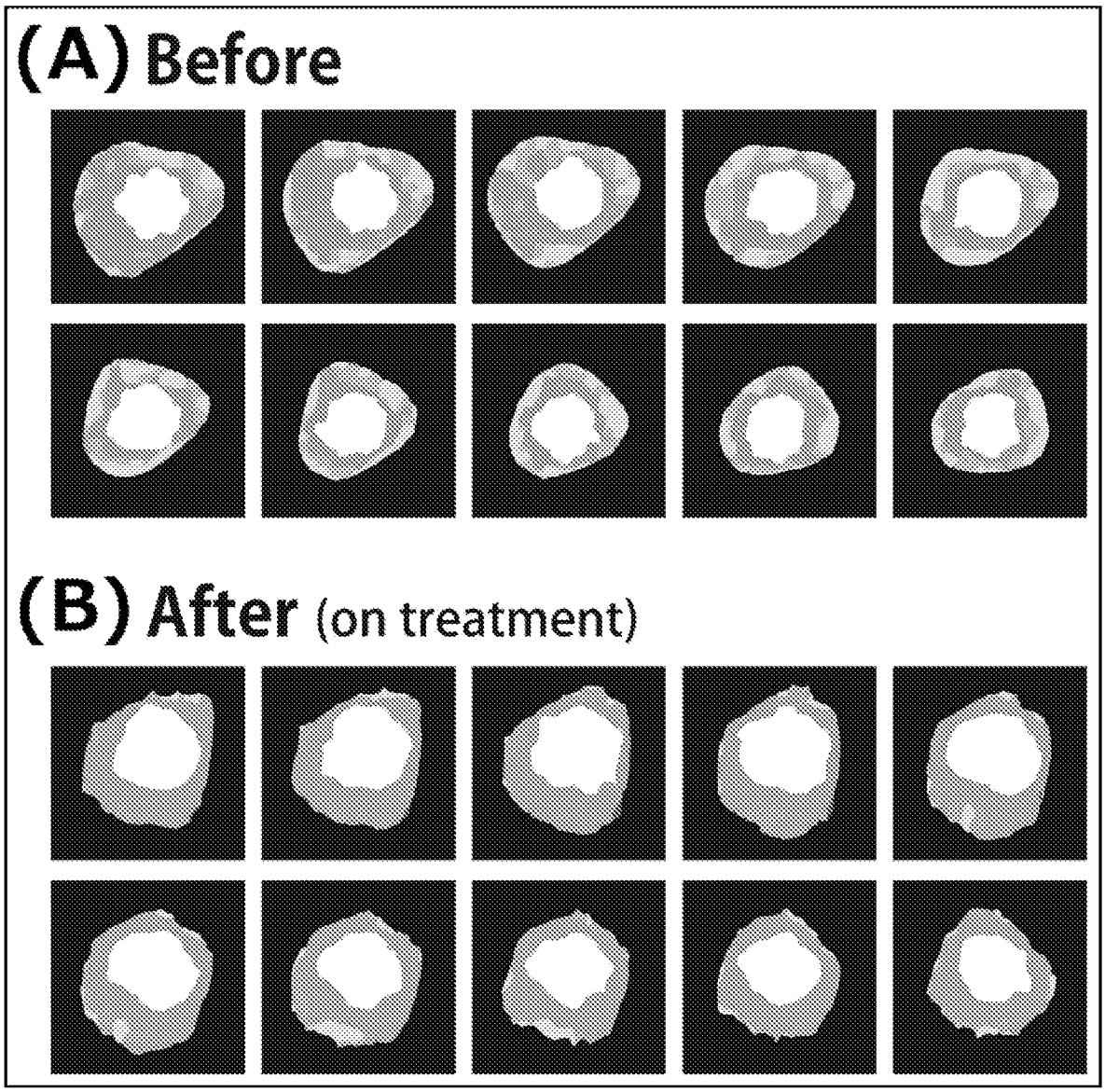
[請求項6] 中性脂肪蓄積型動脈硬化患者が難治性動脈硬化症患者である、請求項５に記載の血流改善剤。

[請求項7] 中性脂肪蓄積型動脈硬化患者が糖尿病もしくは慢性腎臓病を発症している患者、または血液透析を受けている患者である、請求項５に記載の血流改善剤。

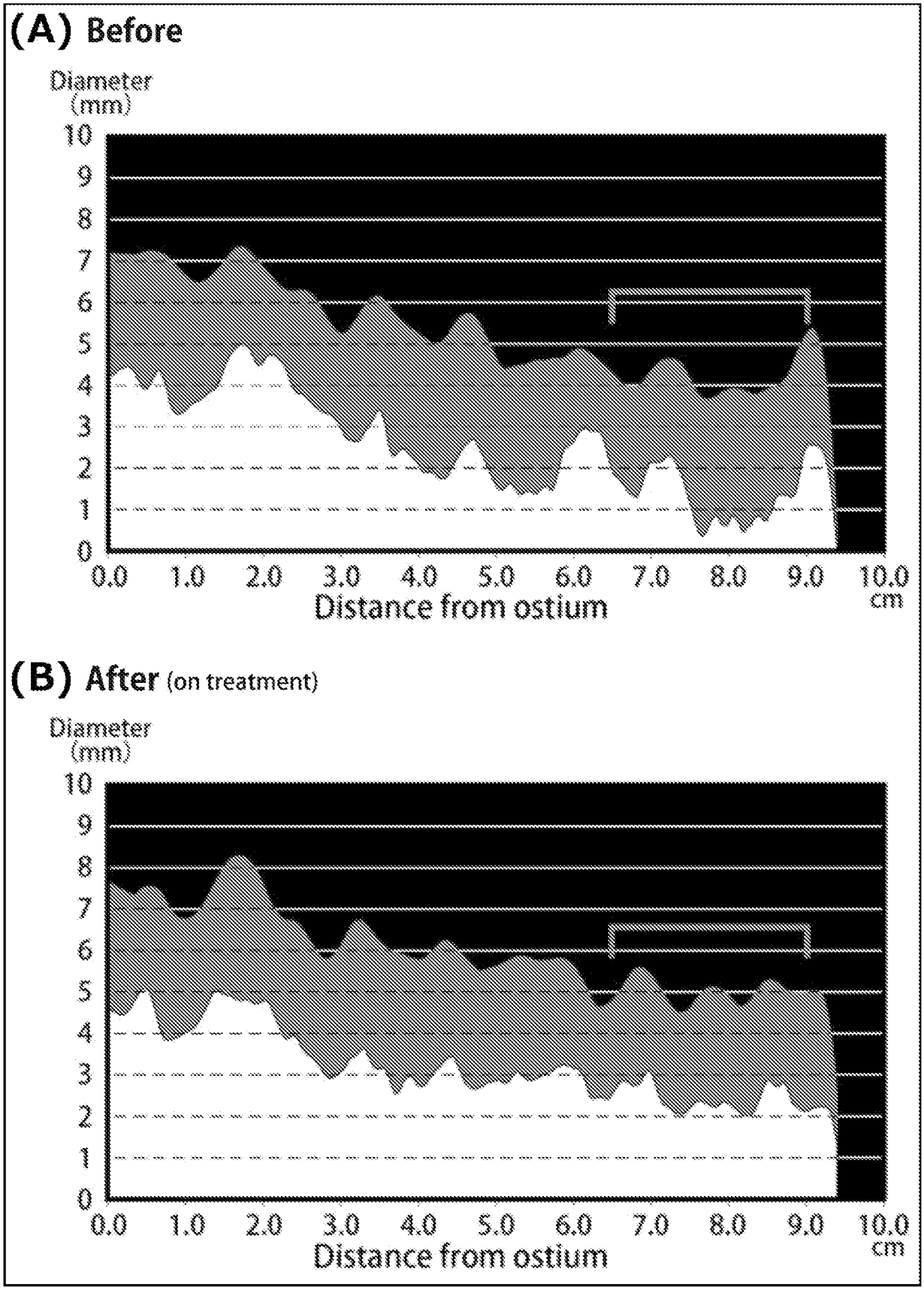
[請求項8] 請求項１～４のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤または請求項５～７のいずれかに記載の血流改善剤を含有する医薬品。

[請求項9] 請求項１～４のいずれかに記載の中性脂肪蓄積型動脈硬化退縮剤または請求項５～７のいずれかに記載の血流改善剤を含有する飲食品。

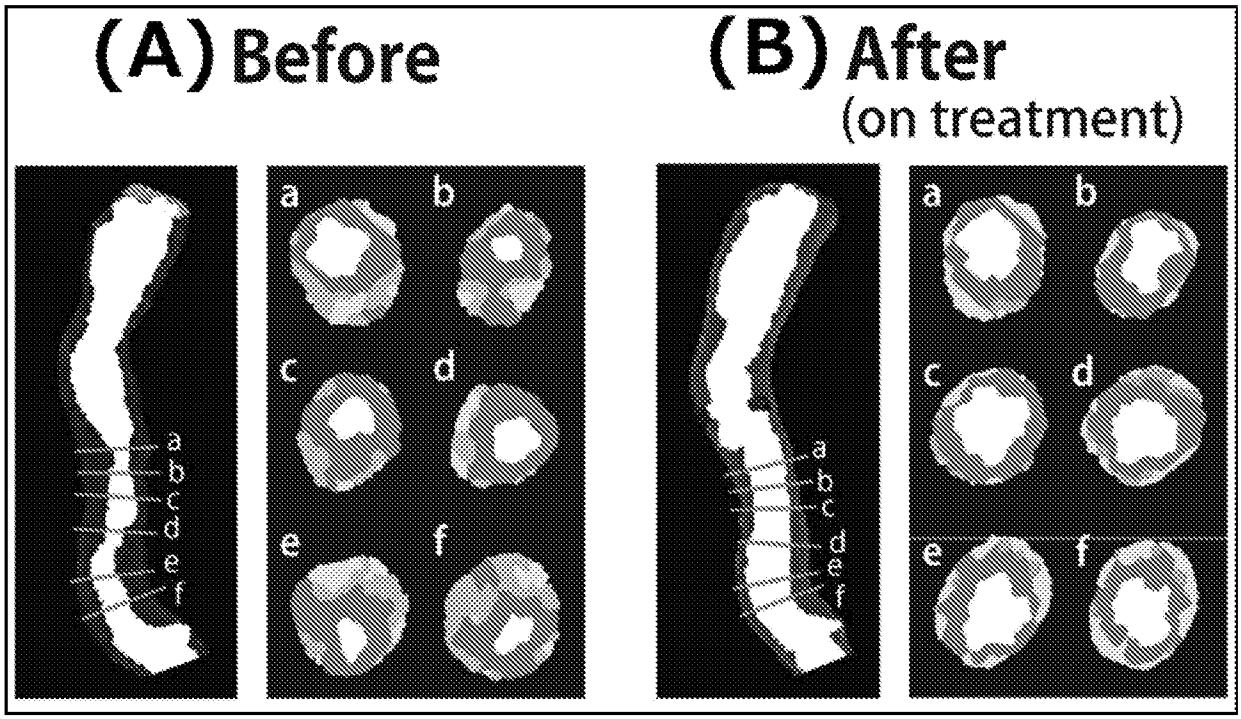
[図1]



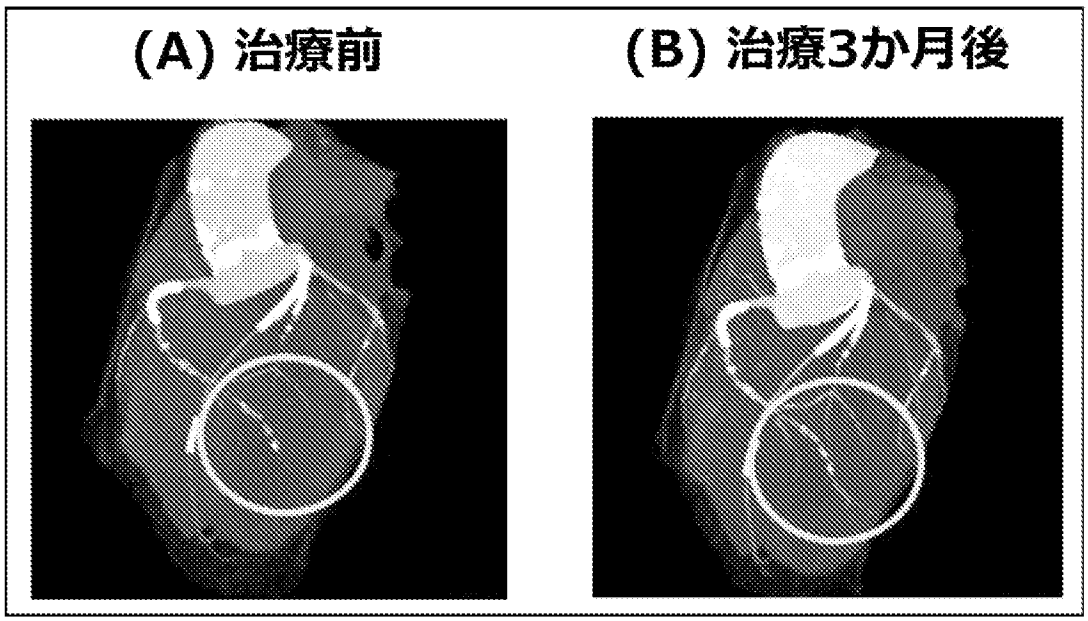
[図2]


(A) Before
Diameter (mm)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 cm
Distance from ostium
(B) After (on treatment)
Diameter (mm)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 cm
Distance from ostium

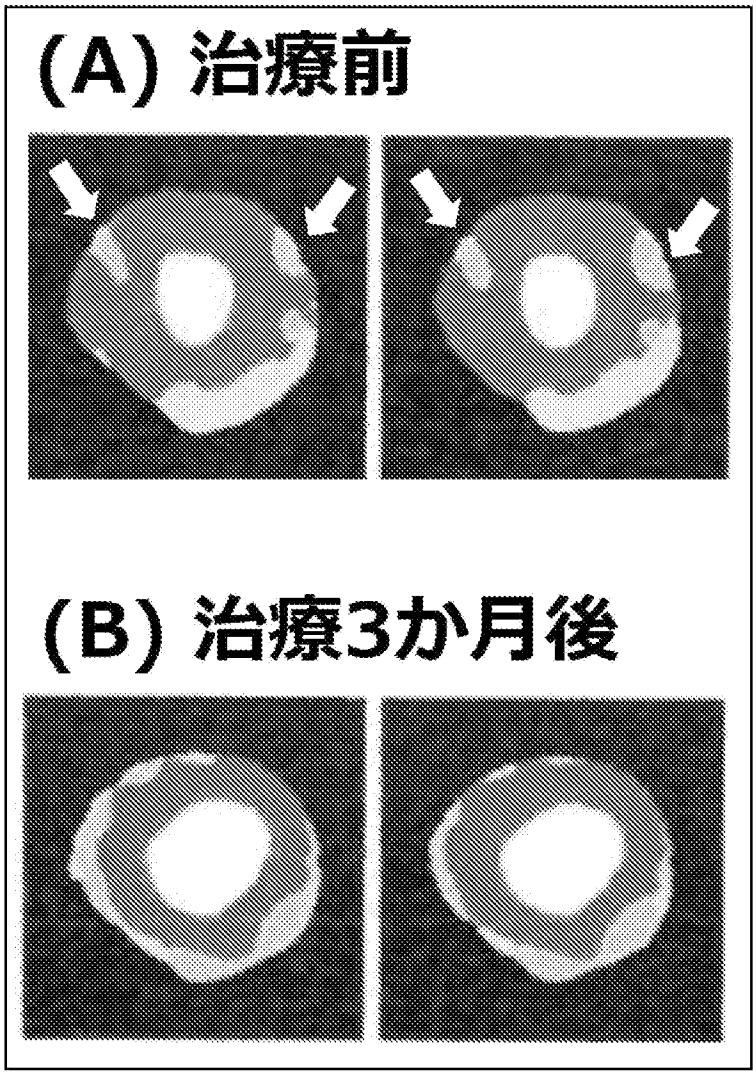
[図3]



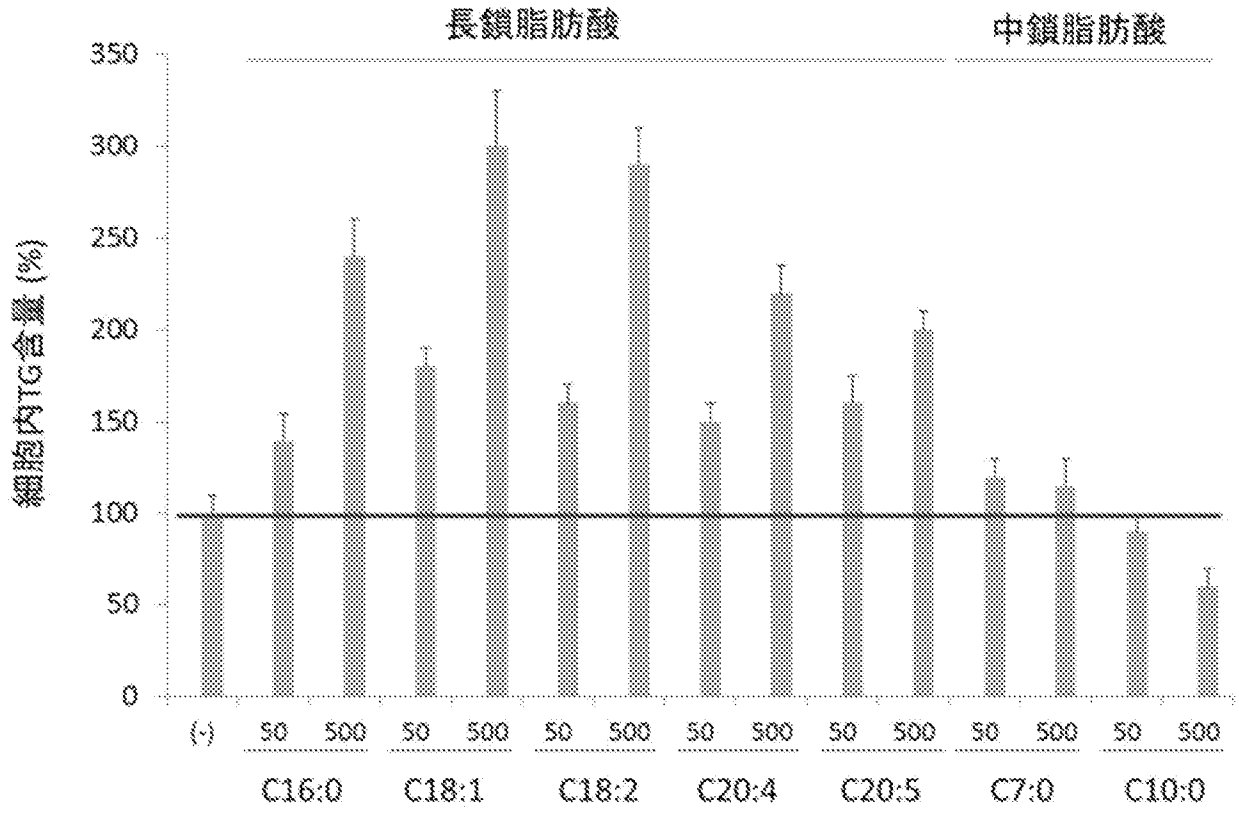
[図4]



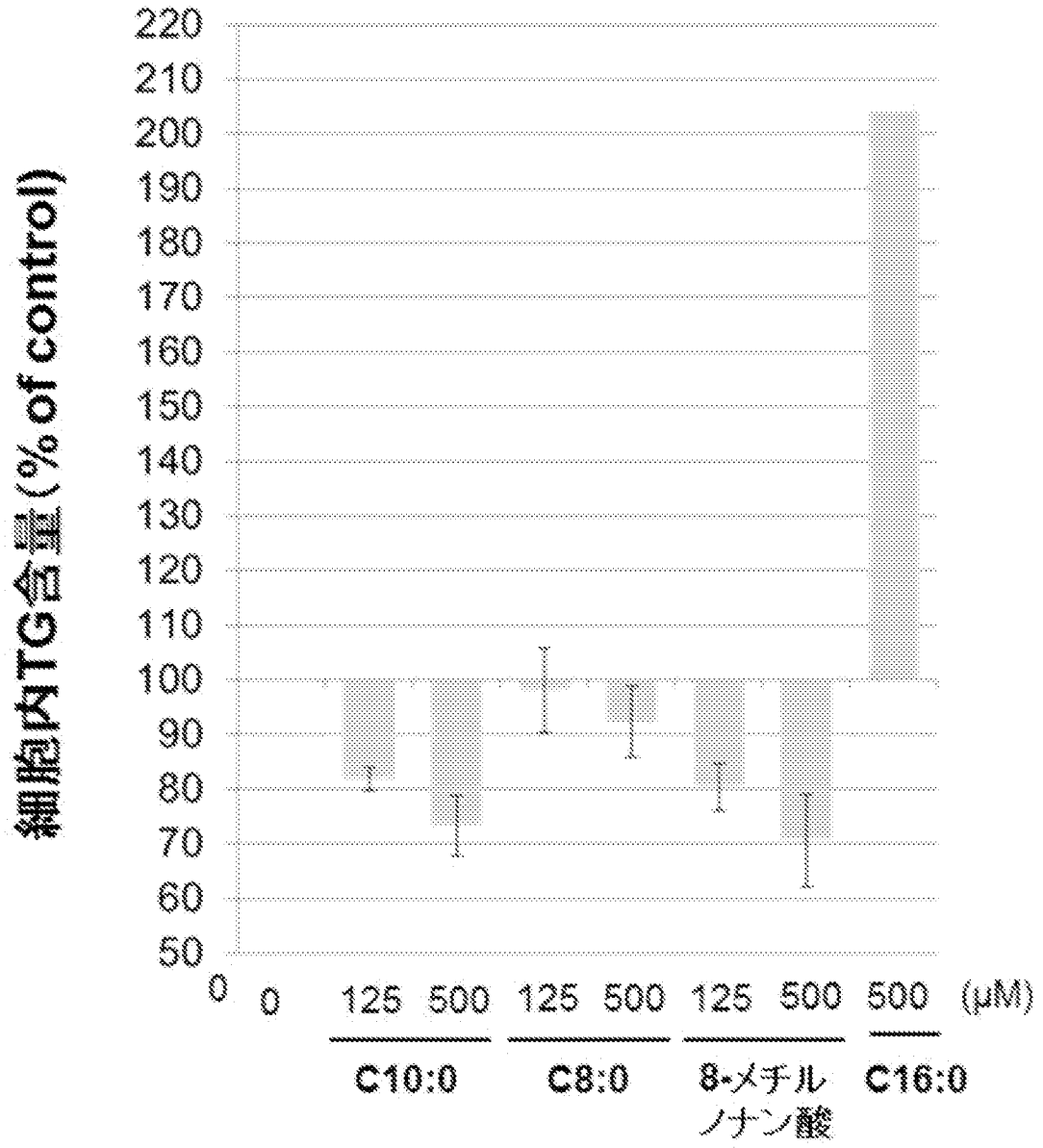
[図5]



[図6]


長鎖脂肪酸
中鎖脂肪酸
細胞内TG含量 (%)
350
300
250
200
150
100
50
0
(-)
50
500
C16:0
C18:1
C18:2
C20:4
C20:5
C7:0
C10:0

[図7]


細胞内TG含量(% of control)
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
0
125
500
125
500
125
500
500
(μM)
C10:0
C8:0
8-メチル
ノナン酸
C16:0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/008689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 31/23(2006.01)i; A23L 2/52(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A23L 33/115(2016.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i
FI: A61K31/23; A61P9/10 101; A23L33/115; A61P9/00; A23L33/10; A23L2/00 F
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)
A61K31/23; A23L2/52; A23L33/10; A23L33/115; A61P9/00; A61P9/10

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/031729 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 07 March 2013 (2013-03-07) claims, paragraphs [0013], [0016]-[0021], [0029], [0031], [0044], [0060], [0062], [0066], [0068]-[0092]	1-9
X A	SUZUKI, Akira et al., "Tricaprin Rescues Myocardial Abnormality in a Mouse Model of Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy", Journal of Oleo Science (2018), 67(8), 983-989, abstract, results	8, 9 1-7
X A	SHRESTHA, Rojeet et al., "Change in Plasma Total, Esterified and Non-esterified Capric Acid Concentrations during a Short-term Oral Administration of Synthetic Tricaprin in Dogs", Analytical Sciences (2017), 33, 1297-1303, abstract, Introduction, Results and Discussion	8, 9 1-7

☐ 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 April 2021 (05.04.2021)	20 April 2021 (20.04.2021)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/008689

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013/031729 A1	07 Mar. 2013	US 2014/0296338 A1 claims, paragraphs [0019] [0022]-[0027], [0035], [0037], [0050], [0060], [0068], [0072], [0074]-[0098] EP 2749281 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/008689

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/23(2006.01)i; A23L 2/52(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A23L 33/115(2016.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i
FI: A61K31/23; A61P9/10 101; A23L33/115; A61P9/00; A23L33/10; A23L2/00 F

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/23; A23L2/52; A23L33/10; A23L33/115; A61P9/00; A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2013/031729 A1 (国立大学法人大阪大学) 07.03.2013 (2013-03-07) 請求の範囲、[0013][0016]-[0021][0029][0031][0044][0060][0062][0066][0068]-[0092]	1-9
X	SUZUKI, Akira et al., "Tricaprin Rescues Myocardial Abnormality in a Mouse Model of Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy", Journal of Oleo Science (2018), 67(8), 983-989 Abstract, Results	8,9
A		1-7
X	SHRESTHA, Rojeet et al., "Change in Plasma Total, Esterified and Non-esterified Capric Acid Concentrations during a Short-term Oral Administration of Synthetic Tricaprin in Dogs", Analytical Sciences (2017), 33, 1297-1303 Abstract, Introduction, Results and Discussion	8,9
A		1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.04.2021	20.04.2021

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

小川　知宏 4C 3344

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/008689

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2013/031729 A1	07.03.2013	US 2014/0296338 A1 Claims,[0019][0022]-[0027][0035][0037][0050][0060][0068][0072][0074]-[0098] EP 2749281 A1	