(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
2024年1月25日(25.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/019141 A1

(51) 国際特許分類:
A23L 33/13 (2016.01) *A23L 33/125* (2016.01)
A23L 5/00 (2016.01) *A23L 33/135* (2016.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/026741

(22) 国際出願日： 2023年7月21日(21.07.2023)

(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 2022-116167 2022年7月21日(21.07.2022) JP

(72) 発明者；および
(71) 出願人:田中 めぐみ(**TANAKA Megumi**) [JP/JP]; 〒2530054 神奈川県茅ケ崎市東海岸南２丁目１１番２４－１０７号 グランドメゾン東海岸南 Kanagawa (JP). 田中 経丸(**TANAKA Tsunemaru**) [JP/JP]; 〒2530054 神奈川県茅ケ崎市東海岸南２丁目１１番２４－１０７号 グランドメゾン東海岸南 Kanagawa (JP). 北野 宏明 (**KITANO Hiroaki**) [JP/JP]; 〒3500035 埼玉県川越市西小仙波町２－１８－３ Saitama (JP).

(72) 発明者: 谷 内 江 綾 子 (**YACHIE Ayako**); 〒1410022 東京都品川区東五反田五丁目１０番２５号 特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構内 Tokyo (JP). ゴーシュ サミック(**GHOSH Samik**); 〒1410022 東京都品川区東五反田五丁目１０番２５号 株式会社ＳＢＸ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 嶋 崎 英 一 郎 (**SHIMAZAKI Eiichiro**); 〒1010054 東京都千代田区神田錦町３－６ 山城第３ビル７階 栄星国際特許事務所 Tokyo (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2024/019141 A1

(54) **Title:** ENTERIC CAPSULE FOR IMPROVING INTESTINAL BACTERIAL FLORA ENCAPSULATING NICOTINAMIDE MONONUCLEOTIDE

(54) 発明の名称： ニコチンアミドモノヌクレオチドが封入されている腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤

(57) **Abstract:** [Problem] To provide a pharmaceutical preparation that is safe to be taken over a long period and makes it possible to improve intestinal bacterial flora and enhance an intestinal mucosal barrier function. [Solution] An enteric capsule for improving intestinal bacterial flora, the capsule containing a nicotinamide mononucleotide as an active ingredient.

(57) 要約： 【課題】長期間にわたって摂取しても安全であり、腸内細菌叢の改善又は腸管粘膜バリア機能の向上を図ることができる製剤を提供する。 【解決手段】ニコチンアミドモノヌクレオチドを有効成分とする腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

明　細　書

発明の名称 ：

ニコチンアミドモノヌクレオチドが封入されている腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤

技術分野

[0001]　本発明は、ニコチンアミドモノヌクレオチドが封入されている腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤に関する。

背景技術

[0002]　ヒトの腸管には、約１０００種類、１００～１０００兆個の腸内細菌が小腸から大腸にかけて生息しており、それらの腸内細菌は、宿主であるヒトの栄養代謝、防御機構、免疫機構などに深く関与していることが知られている。ヒトの腸内細菌は、大きく分けて、いわゆる善玉菌（以下、単に善玉菌と略称する）、いわゆる悪玉菌（以下、単に悪玉菌と略称する）、そしてどちらでもない中間の菌（日和見菌）と、３つのグループで構成されており、これらの菌は互いに密接な関係を持ち、それぞれがバランスを保ちながら、棲みやすい場所を選んで定着している。腸内細菌の分布については、十二指腸から小腸の上部に常在する細菌はごくわずかであるが、小腸の下部に向かって細菌数は上昇し、小腸下部から大腸は、内容物の通る速度がゆっくりで酸素がほとんど無いため、このような環境を好む細菌（嫌気性菌）が多く生息している。そして、大腸に達するとその細菌数は急激に上昇し、その構成はほぼ糞便の細菌叢と同様となる。特に、バクテロイデス、ビフィズス菌、ユーバクテリウム等の偏性嫌気性菌が著しく上昇する。

[0003]　腸内細菌のうち、悪玉菌は、たんぱく質や脂質が中心の欧米型の食事、不規則な生活、ストレス、便秘などが原因で腸内に増えてくる。そして、悪玉菌が増えすぎると、肌荒れ、免疫力の低下、生活習慣病の発症などを引き起こしやすくなる。健康的な腸内においては、ビフィズス菌、乳酸桿菌などの善玉菌が優勢であり、その他の菌が劣勢の状態にある。善玉菌は乳酸や酢酸

などの短鎖脂肪酸を作り、腸内を酸性にすることによって、悪玉菌の増殖を抑えて腸の運動を活発にし、食中毒菌や病原菌による感染の予防や、発がん性をもつ腐敗産物の産生を抑制する腸内環境を作るとされる。また善玉菌は腸内で各種ビタミン（B_1、B_2、B_6、B_{12}、K、ニコチン酸など）を産生する。さらに、善玉菌の体を構成する物質には、体の免疫力を高め、血清コレステロールを低下させる効果も報告されている。一方、日和見菌は善玉菌が優勢になると、生命活動に必要なビタミンやホルモンの産生、脂質代謝などの働きを助け、逆に悪玉菌が優勢になると、有害物質を作って腸管のバリア機能・免疫力を低下させる働きに加担してしまう。そのため、悪玉菌が１０％、善玉菌２０％、日和見菌７０％のバランスが腸内細菌の黄金比といわれている。なお、従来は善玉菌が多いほど好ましいとされていたが、有害であると考えられていた菌の中にも体に有用な作用があることが判明し、そのため最近は多種多様な腸内細菌の存在が好ましいと考えられている。

[0004] 腸内細菌の種類（構成）は、個人によって極めて多様で異なり、さらに食事、気候、生活環境などの要因によっても異なるとされている。例えば、日本人の腸内細菌叢（腸内フローラ）のプロファイルは、アメリカやフランス等の腸内細菌叢と比べて、ビフィズス菌、ブラウチア等が優勢であり古細菌が少ないこと、炭水化物やアミノ酸代謝の機能が豊富であること、などが明らかになっている。また、腸内細菌叢のバランスは年齢とともに変わり、年をとるにつれて腸内細菌の種類は増え、老人では、ウェルシュ菌、大腸菌、腸球菌、乳酸桿菌等が増加し、若いときに優勢であったビフィズス菌が減少する。その他、ストレス、薬物、疾病などによっても腸内細菌叢は変動する。例えば、抗生物質やプロトンポンプ阻害薬（PPI）などの薬剤の摂取や食中毒で腸内細菌は大きく変動する。

[0005] 近年、次世代シークエンサーなどによる遺伝子解析技術が進み、腸内細菌の遺伝子及びその代謝産物の網羅的解析が可能となったため、腸内細菌叢の全体像及びその機能が明らかになりつつある。その結果、腸内細菌叢が肥満、糖尿病、大腸がん、動脈硬化症、炎症性腸疾患などの疾患と密接な関係が

あり、これらの患者の腸内細菌叢は健常者と比べて著しく変化していることが明らかになってきており、ヒトの健康維持における腸内細菌叢の重要性が従来にも増して認識されるようになっている。そのため、正常な腸内細菌叢の維持、異常な腸内細菌叢の是正を目的とした疾病予防法や治療法が検討されている。ヒトの腸内細菌の多様性やバランスが失われると、腸内環境が乱れた状態になるが、これはディスバイオーシス（dysbiosis）と称される。ディスバイオーシスは、腸内細菌叢を構成する細菌種の異常であり、常在する細菌種の多様性の減少、普段は少ない細菌種の異常な増殖、普段は多い細菌種の異常な減少などをいう。

[0006] ディスバイオーシスを惹起する原因としては、従来、抗菌薬やプロトンポンプ阻害薬などの薬剤、欧米型の食事、環境因子などが指摘されている。

抗菌薬やプロトンポンプ阻害薬などの薬剤については、その投与後に腸内細菌叢の均一度と多様性が乱れてディスバイオーシスの状態となり、それにより宿主の防御機構が破綻するものと考えられている。

欧米型の食事については、食物繊維が少なく、高脂肪であることを特徴とするが、食物繊維が少ないことは、それが発酵して産生される乳酸や酢酸などの短鎖脂肪酸が少なくなることを意味する。短鎖脂肪酸は、抗炎症作用を発揮するとともに、腸管の透過性を低下させて、腸管防御的に働くことが報告されている。したがって、食物繊維の摂取が十分でないと、短鎖脂肪酸の産生が少なくなり、その結果、ディスバイオーシスが生じやすくなるといえる。また、高脂肪の食事は、バクテロイデス門が減少し、フィルミクテス門、プロテオバクテリア門の増加を誘導し、その結果、腸内細菌叢のバランスの乱れを生じさせることが報告されている。また、欧米型の食事には、人工甘味料、乳化剤、防腐剤などの食品添加物が含まれており、これらの中にはディスバイオーシスとの関連が示唆されているものがあり、それらは膜透過性を上昇させて、消化管内へのリポ多糖（LPS）などの有害物質の吸収を促進し、腸管粘膜のバリア機能を低下させ、それによってディスバイオーシスを生じるのではないかと考えられている。

環境因子については、大気汚染物質とディスバイオーシスや炎症性疾患との関連性が報告されている。

[0007] ところで、近年、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の患者数が爆発的に増加しているが、その原因として欧米型の食事パターンとの密接な関連性が示唆されている。前述したように、欧米型の食事は、ディスバイオーシスを惹起する原因の１つとして指摘されており、ディスバイオーシスになると、炎症性腸疾患を引き起こしやすくなると考えられるからである。すなわち、患者数が増加の一途をたどる炎症性腸疾患の原因の１つとして、腸管粘膜バリアの破綻、腸内細菌叢のバランスの乱れが考えられている。

[0008] 腸管粘膜バリアは、食物の摂取とともに外来微生物が通過し、また数多くの微生物が共生する消化管の表層に存在する感染防御機構であり、それら微生物から腸管組織を保護する、又は常在する微生物に対する過剰な免疫応答を回避する働きをする。この腸管粘膜バリアは、その機能や性質により、物理的バリアと化学的バリアの２つに大別される。物理的バリアとは、物理的な壁となって微生物の侵入を防止するバリアであり、その中には、腸管上皮層を被覆する粘液層（ムチン層）、上皮細胞表面に存在する糖鎖の集合体である糖衣、細胞間接着装置である密着結合（tight junction）などが含まれる。例えば、数多くの腸内細菌が存在する大腸においては、腸管粘膜バリアの１つである粘液層が厚く表面を覆っており、腸内細菌は容易に大腸組織に侵入できないことがわかっている。他方、化学的バリアは、抗菌ペプチドの分泌などを介して微生物に化学的変化をもたらし、抗菌活性を発揮することで細菌侵入を抑制する分子群である。それらの抗菌ペプチドには、ディフェンシンファミリー分子やReg3ファミリー分子などが含まれ、それらの分子は主として腸管上皮細胞の１つであるパネート（Paneth）細胞から産生される。

[0009] 以上のように、腸管上皮細胞は、病原体の侵入を防ぐバリア機能である腸管粘膜バリア機能を有しており、宿主防御、ひいては恒常性の維持において重要な役割を担っている。また、腸管粘膜バリアは、腸内細菌と腸管上皮を

分け隔てることで、宿主の腸内細菌に対する過剰な免疫応答を回避する点でも重要である。そのため、腸管粘膜バリアに異常を来すと、腸内細菌と腸管上皮とが空間的に近接し、腸内細菌に対する免疫応答が起こりやすくなる。そして、免疫応答が強く起こると、その結果として、腸内細菌叢のバランスが乱れ、腸管炎症などの炎症性腸疾患、代謝性疾患、自己免疫疾患など各種疾患の発症や増悪を招くことになる。

[0010] また、健常な腸内フローラは，その組成が乱れても一定期間内に、正常なバランスの取れた状態であるシンビオーシス（symbiosis）の状態に戻る復元力を有するが、ディスバイオーシスが長く続くと、それが原因で腸管バリアの破綻や、ディスバイオーシスの結果、異常に増加した細菌毒素や代謝物の体内への移行などが引き金となり、全身性の慢性炎症から炎症性・代謝性疾患の発症に繋がると考えられている。

[0011] このように腸管粘膜バリアや腸内細菌叢は、健康や病気と密接な関係があり、ひいては人間の寿命にまで影響を及ぼす。そのため、腸管粘膜バリアを正常に機能させ、様々な疾患の発症に関与するディスバイオーシスを改善し、腸内細菌叢を健康な宿主がもつ良好なバランスに是正して、恒常性を保つ状態にすることが、疾患の予防や治療に繋がり、宿主が健康で長く生きるうえで非常に重要であるといえる。

[0012] 従来、ヒトの腸内細菌叢を改善する薬剤として、腸内常在菌で腸内環境を整える活性生菌製剤が広く知られており、ラクトミン製剤（ストレプトコッカス・フェカリス、ラクトバチルス・アシドフィルス）、ビフィズス菌、酪酸菌（宮入菌）、カゼイ菌（ラクトバチルス・カゼイ）、耐性乳酸菌などが一般に用いられている。

[0013] また、腸内細菌が作る短鎖脂肪酸の生成を促進して、腸内細菌叢を改善するものとして、フコースを有効成分として含有する腸内短鎖脂肪酸生成促進組成物が報告されている（特許文献１）。

[0014] その他の一例としては、肥満、高血圧、及び便秘からなる群より選択される少なくとも１種の予防又は改善のために用いられる、ミドリムシ属に属す

る微細藻類であるユーグレナを含有する、特に腸内細菌叢におけるバクテロイデス門細菌に対するファーミキューテス門細菌の比を低下する作用を有する腸内細菌叢改善剤が報告されている（特許文献２）。

先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：特開２０１９－１７０３３５号公報

特許文献1：特開２０１９－８９７３３号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0016] 以上によれば、宿主の健康を守るためには、良好な腸管粘膜バリア機能を保持し、腸内細菌叢の構成を健康な状態にすることが重要であると考えられる。しかしながら、腸管粘膜バリア機能の低下やディスバイオーシスの破綻の原因は前述したように様々であり、それに対する有効な対策方法は未だ確定していない。

[0017] よって、本発明は、腸内細菌叢の改善、腸管粘膜バリア機能の向上に有効であって、かつ、長期間にわたって摂取しても安全である製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

[0018] 本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究した結果、補酵素ＮＡＤ（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）の生合成に関与する中間代謝物であるニコチンアミドモノヌクレオチドが腸内細菌叢の改善、腸管粘膜バリア機能の向上に有効であるとともに、剤型として腸溶性カプセル剤を採用することで、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0019] 本発明は、以下に示すものである。

［１］ニコチンアミドモノヌクレオチドが有効成分として封入されている腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［２］前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のアリスチペス属菌の存在割合

を減少させることである、前記［１］に記載の腸溶性カプセル剤。

［３］前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のファスコラークバクテリウム属菌の存在割合を増加させることである、前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［４］前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のドレア属菌及び／又はラクノスピラ属菌の存在割合の減少を抑制することである、前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［５］腸内細菌が封入されている前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［６］プロバイオティクスが封入されている前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［７］前記プロバイオティクスが、アシドバクテリア門、アクチノバクテリア門フィルミクテス門、バクテロイデス門、子嚢菌門、フソバクテリウム門、クラミジア門、クロロフレクサス門、シアノバクテリア門、デフェリバクター門、デイノコッカス・テルムス門、フィブロバクター門、ゲンマティモナス門、レンティスファエラ門、プランクトミケス門、スピロヘータ門、テネリクテス門、ウェルコミクロビウム門、及びプロテオバクテリア門のうち１つ以上に属する菌株から選択される、前記［６］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［８］前記プロバイオティクスが、ラクトバチルス属、バチルス属、ビフィドバクテリウム属、エシェリキア属、サッカロミケス属、エンテロコッカス属、クロストリジウム属、プレボテラ属、アシダミノコッカス属、フソバクテリウム属、ベイロネラ属、クレブシレア属、ストレプトコッカス属、メガスフェラ属、アエロコッカス属、アスペルギルス属、バクテロイデス属、ラクトコッカス属、ロイコノストック属、デバリオマイセス属、オエノコッカス属、ペディオコッカス属、ワイセラ属、及びユーバクテリウム属のうち１つ以上に属する菌株から選択される、前記［６］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［９］プレバイオティクスが封入されている前記［６］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［１０］前記プレバイオティクスが、フラクトオリゴ糖、ラクトスクロース、テアンデロース、ガラクトオリゴ糖、ラクチュロース、イソマルトオリゴ糖、ゲンチオオリゴ糖、トレハロース、キシロオリゴ糖、大豆オリゴ糖、マルチトール、ラクチトール、還元イソマルツロース、ソルビトール、及びキシリトールから選択される１つ以上である、前記［９］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［１１］腸管粘膜バリア機能の向上のために使用される、前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［１２］食品である、前記［１］に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［１３］医薬品である、に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

［１４］前記［１］～［１３］のいずれかに記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤を対象に摂取させる、　腸内細菌叢の改善方法又は腸管粘膜バリア機能の向上方法。

発明の効果

[0020]　本発明は、腸内細菌叢を改善し、腸管粘膜バリア機能を向上させるうえで有効であり、また生体内ＮＡＤ$^+$の生合成に関与する中間代謝物であるニコチンアミドモノヌクレオチドを有効成分とするものであるため安全であり、長期間にわたって摂取することができる。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]ナイアシン（ニコチンアミドとニコチン酸の総称）に関与する代謝経路を示す説明図である。

発明を実施するための形態

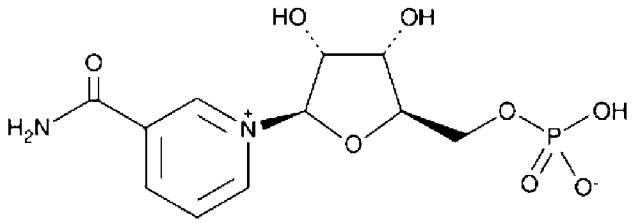
[0022]　本発明に係る腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤（すなわち、耐酸性カプセル剤。なお以下、単に「腸溶性カプセル剤」と記すことがある。）は、有効成分であるニコチンアミドモノヌクレオチド及び適宜その他の成分がカプ

セルに封入されており、小腸から大腸で溶けてカプセル内容物を露出させるように構成されたカプセル製剤である。したがって、小腸又は大腸に到達するまでは有効成分は胃酸により失活せず、カプセル内容物の機能が維持され、小腸又は大腸において、その機能を発揮することができる。なお、腸溶性カプセル剤の種類は、ハードカプセル、ソフトカプセル、シームレスカプセルのいずれであってもよい。

[0023] ニコチンアミドモノヌクレオチドを有効成分とすることによって、腸内細菌叢の改善や腸管粘膜バリア機能の向上がもたらされる詳細な理由は現在検討中であるが、ＮＡＤ$^+$依存性脱アセチル化酵素Sirt1、Sirt3に代表される「サーチュイン」をニコチンアミドモノヌクレオチドが促進し、その結果、腸管上皮細胞が活性化され、腸内細菌叢の改善や、腸管粘膜バリア機能を向上させることが主たる理由の１つとして考えられる。以下、本発明について詳細に説明する。

[0024] ニコチンアミドモノヌクレオチド（化学式：$C_{11}H_{15}N_2O_8P$）は、ヒトを含む多くの生物の体内で作られる、下記の構造式［化１］で表される化合物である。一般にＮＭＮ（Nicotinamide mononucleotide）と呼ばれており、補酵素ＮＡＤ$^+$の生合成に関与する中間代謝物として知られている。

[0025] [化1]



[0026] 前記腸溶性カプセル剤の有効成分であるニコチンアミドモノヌクレオチドは、生体内では、肝臓組織によるＮＡＤ代謝経路、すなわち、キヌレニン経路を経てキノリン酸からニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ＮＡＤ）の合成に関与する経路において産生されている。この点について、図１を参照して具体的に説明する。図１はビタミンB_3として知られるナイアシン（ニコチンアミドとニコチン酸の総称）に関与する代謝経路を示す説明図である

。食事から摂取したニコチン酸は肝臓に取り込まれ、ニコチンアミドに変換され、ニコチンアミドは血流を介して全身に供給される。各細胞は血液中からニコチンアミドを取り込み、ＮＡＤ、ＮＡＤＰに変換して利用する。ニコチンアミドはトリプトファンからも生合成される。

[0027] 図１に示すように、生体内においては、トリプトファンを出発物質とした場合、トリプトファンはトリプトファン代謝経路であるキヌレニン経路を経てキノリン酸（ＱＡ）に変換され、さらにニコチン酸モノヌクレオチド（ＮａＭＮ）となる。他方、ニコチン酸（Ｎａ）を出発物質とした場合、ニコチン酸は直接ＮａＭＮに変換される。ＮａＭＮはその後、ニコチン酸アデニンジヌクレオチド（ＮａＡＤ）を経て、ＮＡＤサイクルによってＮＡＤ、ニコチンアミド（ＮａＭ）、ニコチンアミドモノヌクレオチドと相互に変換される。ニコチンアミド（ＮａＭ）は、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＭＰＴ）によってニコチンアミドモノヌクレオチドに変換され、次いでニコチンアミドモノヌクレオチドがニコチンアミドモノヌクレオチドアデニルトランスフェラーゼ（ＮＭＮＡＴ）により変換されてＮＡＤが生成される。なお、ＮＡＤ中間代謝産物であるニコチンアミドリボシド（ＮＲ）からもニコチンアミドモノヌクレオチドが産生される。

[0028] ニコチンアミドモノヌクレオチドには光学異性体としてα体、β体の２種類が存在しているが、本発明ではβ体が使用される。ニコチンアミドモノヌクレオチドは、例えば、ニコチンアミドとリボースからニコチンアミドリボシドを合成し（Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 1135-1137 (2002) 参照）、次いで、リボース部分の５位水酸基をリン酸化する（Chem. Comm., 1999, 729-730参照）ことにより得ることができる。具体的には、例えば、まず、ニコチンアミドとＬ－リボーステトラアセテートとを、無水アセトニトリルに溶解し、窒素気流下、トリメチルシリルトリフルオロスルホン酸を過剰量添加後、室温にて撹拌し、メタノールを添加して反応を停止させた上記反応液を、活性炭を充填したカラムに付し、蒸留水で洗浄後、メタノールで溶出して生成物を回収する。次いで、この生成物のＬ－リボース部分の５位水酸基の

リン酸化反応を行うために、上記生成物をトリメトキシリン酸に溶解し、氷冷下、オキシ塩化リンを滴下し、窒素気流下で撹拌し、水酸化ナトリウム水溶液を添加して中和させ、反応を停止させた上記反応液に、冷アセトニトリル－エーテル溶液を添加する。その後、下層（水相）を陰イオン交換樹脂に通して反応物を回収し、さらに陽イオン交換樹脂で精製することにより、純度の高いニコチンアミドモノヌクレオチドを回収することができる。また、ニコチンアミドモノヌクレオチドは市販されており、それらの市販品を購入して使用することができる。

[0029] 前記ニコチンアミドモノヌクレオチドは不純物の含有量が少ない精製物、特にはその純度は９０％以上が好ましく、９５％以上がさらに好ましい。前記純度が９０％未満であると、異臭が発生したり、あるいは、ニコチンアミドモノヌクレオチドの作用が減弱されて本発明の効果が十分に得られなくなる恐れがある。

[0030] 本発明に係る腸溶性カプセル剤は、ニコチンアミドモノヌクレオチドを単独で使用するか、又は他の成分を混合することにより容易に製造される。該腸溶性カプセル剤が本発明の効果を奏する限り、他の成分は特に限定されない。

[0031] 前記他の成分としては、腸内細菌が例示される。具体的な腸内細菌の選択については、各人によって腸内細菌叢の菌種の構成は百人百様であり、また最近は多種多様な腸内細菌が存在することが健康に良いと考えられていることを踏まえると、各人が健康であるときの腸内細菌叢の構成を基礎として、現状の腸内細菌叢と比較した場合に、不足していると思われる菌株を適宜選択することが好ましいと考えられる。広く一般には、納豆菌、乳酸菌、ビフィズス菌が適用される。これら３種類の善玉菌は、互いに連携して腸内環境を弱酸性に保つ代謝産物（乳酸、酢酸等の有機酸）を産生し、弱酸性の環境は、酸に弱い悪玉菌の増殖を防ぎ、腸管のバリア機能を強化する高い健康効果が期待できる。

[0032] また、前記他の成分としては、プロバイオティクス（Probiotics）が好ま

しく例示される。本発明において、プロバイオティクスとは、「人体に良い影響を与える微生物又はそれらを含む製品」と定義される。いわゆる有用菌及び有用菌を含む発酵物などが該当する。また、本発明では、生きた細菌のみならず、死菌体もプロバイオティクスに含み、さらには、菌体ばかりでなく、ペプチドグリカンなどの細胞壁成分、ＤＮＡやＲＮＡ等の成分も含む。

[0033] 前記プロバイオティクスの具体例としては、アシドバクテリア門、アクチノバクテリア門、フィルミクテス門、バクテロイデス門、子嚢菌門、フソバクテリウム門、及びプロテオバクテリア門のうち１つ以上に属する菌株から選択することができる。

[0034] さらに前記プロバイオティクスの具体例としては、ラクトバチルス属（各種の乳酸桿菌等）、バチルス属（納豆菌、糖化菌等）、ビフィドバクテリウム属（各種のビフィズス菌等）、エシェリキア属（エシェリキア・コリ(Escherichia coli)等）、サッカロミケス属（サッカロミケス・セレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)等）、エンテロコッカス属（エンテロコッカス・フェカーリス(Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フェシウム(Enterococcus faecium)等）、クロストリジウム属（酪酸菌、クロストリジウム・コッコイデス(Clostridium coccoides)、クロストリジウム・レプタム(Clostridium leptum)、クロストリジウム・ラモーサム(Clostridium ramosum)、クロストリジウム・パーフリンジェンス(Clostridium perfringens)等）、プレボテラ属（プレボテラ・コプリ(Prevotella copri)等）、アシダミノコッカス属（アシダミノコッカス・ファーメンタンス(Acidaminococcus fermentans)等）、フソバクテリウム属（フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)等）、ベイロネラ属（ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvola)等）、クレブシレア属（クレブシレア・ニューモニエ(Klebsiella pneumoniae)等）、ストレプトコッカス属（ストレプトコッカス・サーモフィリス(Streptococcus thermophilus)、ストレプトコッカス・ファエカリス（Streptococcus faecalis）等）、メガスフェラ属（メガスフェラ・エルスデニイ(Megasphaera elsdenii)等）、アエロコッカス属（アエロコッカス・ビリダンス

(Aerococcus viridans)等）、アスペルギルス属（麹菌等）、バクテロイデス属（バクテロイデス・プレビウス(Bacteroides plebeius)等）、ラクトコッカス属（ラクトコッカス・ラクチス(Lactococcus lactis)等）、ロイコノストック属（ロイコノストック・メセンテロイデス(Leuconostoc mesenteroides)等）、デバリオマイセス属（デバロマイセス・タマリ(Debaryomyces tamarii)等）、オエノコッカス属（オエノコッカス・オエニ(Oenococcus oeni)等）、ペディオコッカス属（ペディオコッカス・アシディラクティシ(Pediococcus acidilactici)等）、ワイセラ属（ワイセラ・チバリア(Weissella cibaria)等）、及びユーバクテリウム属（ユーバクテリウム・リモサム(Eubacterium limosum)等）のうち１つ以上に属する菌株から選択することができる。

[0035] 特にプロバイオティクスを配合する場合は、プレバイオティクス（Prebiotics）を併せて配合することが好ましい。プロバイオティクスとプレバイオティクスを同時に摂取することで（synbiotics）、より効果的に腸内環境を改善することができる。プレバイオティクスは、一般に「大腸に常在する善玉菌を増殖させるか、あるいは有害な細菌の増殖を抑制することで宿主に有益な効果をもたらす難消化性食品成分」と定義されている。「有益な効果」には感染防御、免疫応答調整、血圧・血糖調整、ミネラル類の吸収促進、皮膚の健康、ストレス緩和等、広範囲な効果が含まれる。

[0036] 前記プレバイオティクスの具体例としては、フラクトオリゴ糖、ラクトスクロース、テアンデロース、ガラクトオリゴ糖、ラクチュロース、イソマルトオリゴ糖、ゲンチオオリゴ糖、トレハロース、キシロオリゴ糖、大豆オリゴ糖、マルチトール、ラクチトール、還元イソマルツロース、ソルビトール、及びキシリトールから選択される１つ以上が挙げられる。用いたプロバイオティクスの増殖を増進するのに適したものを選択するのが好ましい。

[0037] 本発明に係る腸溶性カプセル剤は、腸内細菌叢の改善用又は腸管粘膜バリア機能の向上用に使用することができる。本発明において、「腸内細菌叢の改善」とは、健康な宿主の腸内細菌叢と対比した場合に、健常なときの腸内細菌叢の腸内細菌の多様性やバランスに戻す又は近づけるだけでなく、腸内

細菌叢の状態の悪化の防止又は遅延等を広く含む意味である。また、「腸管粘膜バリア機能の向上」とは、健康な宿主の腸管粘膜バリア機能と対比した場合に、狭義の腸管粘膜バリア機能の向上（健康な宿主の腸管粘膜バリア機能に戻す又は近づける）だけでなく、腸管粘膜バリア機能の悪化の防止又は遅延等を広く含む意味である。

[0038] 本発明において、前記腸内細菌叢改善の具体例としては、腸内細菌叢中のアリスチペス属（Alistipes）菌の存在割合を減少させること、ファスコラークバクテリウム属（Phascolarctobacterium）菌の存在割合を増加させること、さらには、ドレア属（Dorea）菌及び／又はラクノスピラ属菌（Lachnospira）の存在割合の減少を抑制することが挙げられる。

[0039] 本発明に係る腸溶性カプセル剤の態様は、大別すると、腸溶性ポリマーによりコーティングされたカプセル内容物（腸溶性顆粒）がカプセルに封入された腸溶性カプセル剤、及び、腸溶性ポリマーによりコーティングされた腸溶性カプセル、すなわち小腸又は大腸で溶けるカプセルにカプセル内容物が封入された腸溶性カプセル剤である。なお、腸溶性ポリマーによりコーティングされた腸溶性カプセルに腸溶性顆粒を封入した腸溶性カプセル剤も含まれる。

[0040] 前記前者の腸溶性カプセル剤においては、腸溶性ポリマーとしては、腸内環境を想定した中性～アルカリ性のｐＨ値をもつ水溶液溶媒に対して良好な溶解性を示すもの、具体的には、ｐＨが約５～１２．０の範囲内で溶解するメタクリル酸系ポリマー（メタクリル酸コポリマーＬ、メタクリル酸コポリマーＬＤ、メタクリル酸コポリマーＳ等）、セルロース系ポリマー（カルボキシメチルエチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル等）、ビニル系ポリマー等（ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート等）が例示される。

[0041] 前記後者の腸溶性カプセル剤には、腸溶性カプセルとして、カプセルの表面上を腸溶性ポリマーで耐酸性コーティングしたもの、及びカプセルの表面

自体が耐酸性であるため腸溶性ポリマーで耐酸性コーティングする必要のないものの両方が含まれる。

[0042] 腸溶性ポリマーによりコーティングされたカプセル内容物（腸溶性顆粒）がカプセルに封入された前記前者の腸溶性カプセル剤は、例えば以下の方法により製造される。まず、カプセル内容物を腸溶性ポリマーでコーティングして、腸溶性顆粒を得る方法としては、汎用されている微粒子コーティングの方法である流動層造粒法、微粒子コーティング法等を用いることができる。例えば微粒子コーティング法では、流動層造粒機に投入された原料粉粒体に腸溶性ポリマー等を含むコーティング液を噴霧・乾燥してコーティングすることで腸溶性顆粒を得ることができる。コーティング量は、原料粉粒体が小腸又は大腸ではじめて放出されるという機能を果たすよう、適宜設定すればよい。そして、この腸溶性顆粒をゼラチンカプセル、セルロース誘導体やデンプン等からなる通常のカプセル又は腸溶性カプセルに、必要に応じて添加剤などと共に封入することで前記腸溶性カプセル剤が製造される。

[0043] 腸溶性カプセルにカプセル内容物が封入された前記後者の腸溶性カプセル剤は、例えば以下の方法により製造される。腸溶性でないゼラチンカプセル、セルロース誘導体等を使用した通常のカプセルに、前記腸溶性ポリマーを流動層タイプのコーティング装置、パン回転型コーティング装置等を用いてコーティングすることで腸溶性カプセルが得られる。コーティング量は、カプセル内容物が小腸又は大腸ではじめて放出されるという機能を果たすよう、適宜設定すればよい。そして、カプセル内容物をこの腸溶性カプセルに封入することで前記腸溶性カプセル剤が製造される。なお、カプセル内容物が小腸又は大腸ではじめて放出されるという機能を果たすものであれば、腸溶性カプセルとして市販されているものを用いることもできる。

[0044] 本発明に係る腸溶性カプセル剤において、ニコチンアミドモノヌクレオチド、プロバイオティクス、プレバイオティクスのそれぞれの配合量は、以下で述べる１日当たりのそれぞれの摂取量を参考にして１日当たりの摂取回数等を考慮して適宜決定すればよい。

[0045] 本発明に係る腸溶性カプセル剤は、食品や医薬品として用いることができる。食品の形態で日常的に摂取すると、本発明の効果が連続的に発揮されるため、腸内細菌叢のバランスや多様性を改善するうえで特に有効である。本発明の対象となる食品の種類については特に限定されず、一般の食品のほか、機能性食品、特定保健用食品、栄養補助食品、食品添加物、飼料、介護食、食事療法食、治療食、ダイエット食等が対象となる。

[0046] 前記食品の摂取量については、食品の種類、摂取する対象の年齢、性別、体重、期待される効果等により異なるが、食品に含まれるニコチンアミドモノヌクレオチドの成人１日当たりの摂取量は、通常１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～４００ｍｇ、より好ましくは５０ｍｇ～３００ｍｇを挙げることができる。１ｍｇよりも少ないと、本発明の効果が得られなくなる恐れがあり、一方、５００ｍｇより多くしても得られる効果は特に変わらず、経済的に不利になる。なお、前記食品中のニコチンアミドモノヌクレオチドの配合割合は食品総重量に対し、１００％以下の範囲内で適宜設定することができる。

[0047] また、食品に含まれるプロバイオティクスの摂取量については、その菌株の種類等に応じて適宜決定すればよいが、成人１日当たりの摂取量は、10^{7}ｃｆｕ～10^{11}ｃｆｕ、又は10^{9}ｃｆｕ～10^{10}ｃｆｕを挙げることができる。

[0048] また、食品に含まれるプレバイオティクスの摂取量については、用いたプロバイオティクスの増殖を増進するのに適した量とするのが好ましく、成人１日当たりの摂取量は、通常１ｍｇ～２０ｇの範囲で、その菌株の種類等に応じて適宜決定すればよい。

[0049] 前記食品は、安全で副作用も特に認められないことから、長期間にわたって摂取することもできる。高齢者だけでなく若年者にも適用することができる。

[0050] 一方、本発明に係る腸溶性カプセル剤は、医薬品分野において、腸内細菌叢の改善用又は腸管粘膜バリア機能の向上用の医薬品（医薬部外品を含む）

として経口的に投与することができる。なお、前記医薬品には、物理化学的性質、生物学的性質等を考慮して、薬学的に許容される公知の製剤用添加剤を適宜配合させることができる。

[0051] 前記医薬品の投与量については、摂取する対象の年齢、性別、体重、期待される効果、症状、投与回数等によって異なり一律に規定することはできないが、該医薬品の投与量として、成人１日当たりの投与されるニコチンアミドモノヌクレオチドの量は、通常１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは５ｍｇ～４００ｍｇ、より好ましくは５０ｍｇ～３００ｍｇを挙げることができる。１ｍｇよりも少ないと、本発明の効果が得られなくなる恐れがあり、一方、５００ｍｇより多くしても得られる効果は特に変わらず、経済的に不利になる。なお、前記医薬品中のニコチンアミドモノヌクレオチドの配合割合については、該医薬品の剤形や投与量等に応じて適宜設定することができる。

[0052] また、医薬品に含まれるプロバイオティクスの投与量については、その菌株の種類等に応じて適宜決定すればよいが、成人１日当たりの投与量は、10^{7}ｃｆｕ～10^{11}ｃｆｕ、又は10^{9}ｃｆｕ～10^{10}ｃｆｕを挙げることができる。

[0053] また、医薬品に含まれるプレバイオティクスの投与量については、用いたプロバイオティクスの増殖を増進するのに適した量とするのが好ましく、成人１日当たりの投与量は、通常１ｍｇ～２０ｇの範囲で、その菌株の種類等に応じて適宜決定すればよい。

[0054] 前記医薬品の投与回数については、投与対象の年齢、体重、症状、該医薬品の１回当たりの投与量等に応じて適宜設定できる。該医薬品の１日当たりの投与回数の一例として、１～３回を挙げることができる。

[0055] 本発明は、さらに、前記腸溶性カプセル剤を対象に摂取させる、腸内細菌叢の改善方法又は腸管粘膜バリア機能の向上方法を提供する。摂取させる対象としては、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等の哺乳類が好ましく、特にヒトが好ましい。前記方法において、前記腸溶性カプセル剤の摂取量、１日当たりの摂取回数等については、前記

腸溶性カプセル剤について説明した通りである。また、前記腸溶性カプセル剤は、いついかなる場合にも摂取させることができ、かつ、長期間にわたって対象に摂取させることができる。

実施例

[0056] 以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

[0057] ［実施例］

４５歳以上６５歳未満の一般男女５８名をＩ群被験者（ＮＭＮ含有腸溶性カプセル剤（カプセル剤１）摂取群：３０名）とII群被験者（プラセボ（カプセル剤２）摂取群：２８名）とに分け、プラセボ対照二重盲検比較試験にて、各カプセル剤を４週間経口摂取させた。Ｉ群にはカプセル剤１を一日２粒、II群にはカプセル剤２を一日２粒、それぞれ摂取させた。カプセル剤１、カプセル剤２としては、以下の成分を含有する腸溶性カプセル剤を使用した。

カプセル剤１：ＮＭＮ１５０ｍｇ、でんぷん５０ｍｇ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース６０ｍｇ（１粒あたり）

カプセル剤２：でんぷん２００ｍｇ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース６０ｍｇ（１粒あたり）

[0058] 摂取開始時、及び摂取開始４週間目に糞便を採取し、 本発明の腸溶性カプセル剤投与による被験者の腸内細菌叢の変化を解析した。解析は属レベルの細菌に対して行い、腸内細菌叢における存在比が０．１％を上回る菌として、アリスチペス属（Alistipes）、ファスコラークバクテリウム属（Phascolarctobacterium）、ドレア属（Dorea）、ラクノスピラ属（Lachnospira）を解析の対象とし、全体の細菌種に対するそれらの相対存在割合を調べた。腸内細菌叢の解析は、次世代シーケンサーを用いて行った。糞便中の細菌叢解析は、株式会社ヘルスケアシステムズに委託した。

[0059] [結果・考察]

Ｉ群被験者（ＮＭＮ）及びII群被験者（プラセボ）の前記各細菌種存在比

率の平均値±ＳＤを表１に示す。また、摂取開始前と摂取４週間後の差分、各群において摂取開始前と摂取４週間後の前後比較、及び摂取開始前、摂取４週間後、及び摂取開始前と摂取４週間後の差分について、Ｉ群とII群の群間比較を表２に示す。なお、前記前後比較の数値は、Wilcoxon signed-rank testにより求めた。また、前記群間比較の数値は、Wilcoxon-Mann-Whitney Testにより求めた。

表１、２から分かるように、アリスチペス属については、前記腸溶性カプセル剤の摂取前後の変化量において、Ｉ群に比べてII群で有意に高く、II群で摂取前後における有意な増加が認められた。アリスチペス属は、様々な疾患に関わることが報告されている腸内細菌であり、高血圧、心血管疾患、精神疾患、大腸がんに対して病原的に働くことが報告されている。よって、アリスチペス属の存在はヒトにとって有益ではない作用をもたらすと考えられる。そして、前記ＮＭＮ含有腸溶性カプセル剤の摂取により、アリスチペス属は抑制され、アリスチペス属を減少させる効果が確認された。

ファスコラークトバクテリウム属については、前記腸溶性カプセル剤の摂取前後の変化量において、II群に比べてＩ群で有意に高く、I群で摂取前後における有意な増加が認められた。ファスコラークバクテリウム属は、コハク酸を唯一の発酵基質として利用することが知られている菌であり、コハク酸が腸内で増えすぎると下痢を誘発するとの報告がある。よって、コハク酸を利用するファスコラークバクテリウム属の存在はヒトにとって有益な作用をもたらすと考えられる。そして、前記ＮＭＮ含有腸溶性カプセル剤の摂取により、ファスコラークトバクテリウム属を増加させる効果が確認された。

ドレア属、ラクノスピラ属については、前記腸溶性カプセル剤の摂取前後の変化量において前記群間の有意差はなかったものの、II群で前記腸溶性カプセル剤の摂取前後の変化量において有意な低下が認められた。ドレア属は、ヒトにおいて腸管免疫マーカーであり年齢とともに減少する抗菌ペプチドである糞便中ヒトディフェンシンＨＤ５量と正の相関をしているという報告や、過敏性腸症候群の症状改善に実績のある低糖療法で相対的な割合が増加

したという報告がある。よって、ドレア属の存在はヒトにとって有益な作用をもたらすと考えられる。また、ラクノスピラ属は、酪酸を産生する菌として知られており、酪酸は、抗炎症作用やミネラル吸収作用など、腸内において有益な働きをするため、ラクノスピラ属の存在はヒトにとって有益な作用をもたらすと考えられる。そして、前記ＮＭＮ含有腸溶性カプセル剤の摂取により、II群で見られたドレア属及びラクノスピラ属の減少を抑制する効果が確認された。

以上より、ＮＭＮ含有腸溶性カプセル剤の摂取により、アリスチペス属、ファスコラークバクテリウム属、ドレア属、ラクノスピラ属に対し、プラセボ対照群に比べて好ましい方向に作用し、腸内細菌叢の改善に効果があることが判明した。

[0060] [表1]

	0ｗ		4ｗ	
群	NMN	プラセボ	NMN	プラセボ
N数	30	28	30	28
アリスチペス属	2.13±1.89	2.73±2.11	1.95±2.01	4.10±4.48
ファスコラークトバクテリウム属	0.57±0.69	0.89±0.71	0.90±1.02	1.00±1.32
ドレア属	0.86±1.10	0.85±0.89	0.69±0.99	0.54±0.77
ラクノスピラ属	1.16±1.37	1.54±1.63	0.94±1.11	0.90±0.98

[0061]

[表2]

	差分４w-０w		前後比較		群間比較		
群	NMN	プラセボ	NMN	プラセボ	０w	４w	差分4w-0w
アリスチペス属	-0.18±1.51	1.37±3.26	0.527	0.021	0.277	0.052	0.033
ファスコラークトバクテリウム属	0.33±0.73	0.11±1.05	0.009	0.758	0.031	0.793	0.018
ドレア属	-0.18±0.86	-0.31±0.60	0.306	0.012	0.692	0.609	0.209
ラクノスピラ属	-0.22±1.10	-0.64±1.51	0.231	0.004	0.306	0.852	0.269

請求の範囲

[請求項1] ニコチンアミドモノヌクレオチドが有効成分として封入されている腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項2] 前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のアリスチペス属菌の存在割合を減少させることである、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項3] 前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のファスコラークバクテリウム属菌の存在割合を増加させることである、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項4] 前記腸内細菌叢改善が、腸内細菌叢中のドレア属菌及び／又はラクノスピラ属菌の存在割合の減少を抑制することである、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項5] 腸内細菌が封入されている請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項6] プロバイオティクスが封入されている請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項7] 前記プロバイオティクスが、アシドバクテリア門、アクチノバクテリア門、フィルミクテス門、バクテロイデス門、子嚢菌門、フソバクテリウム門、クラミジア門、クロロフレクサス門、シアノバクテリア門、デフェリバクター門、デイノコッカス・テルムス門、フィブロバクター門、ゲンマティモナス門、レンティスファエラ門、プランクトミケス門、スピロヘータ門、テネリクテス門、ウェルコミクロビウム門、及びプロテオバクテリア門のうち１つ以上に属する菌株から選択される、請求項６に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項8] 前記プロバイオティクスが、ラクトバチルス属、バチルス属、ビフィドバクテリウム属、エシェリキア属、サッカロミケス属、エンテロコッカス属、クロストリジウム属、プレボテラ属、アシダミノコッカス属、フソバクテリウム属、ベイロネラ属、クレブシレア属、ストレ

プトコッカス属、メガスフェラ属、アエロコッカス属、アスペルギルス属、バクテロイデス属、ラクトコッカス属、ロイコノストック属、デバリオマイセス属、オエノコッカス属、ペディオコッカス属、ワイセラ属、及びユーバクテリウム属のうち１つ以上に属する菌株から選択される、請求項６に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項9] プレバイオティクスが封入されている請求項６に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項10] 前記プレバイオティクスが、フラクトオリゴ糖、ラクトスクロース、テアンデロース、ガラクトオリゴ糖、ラクチュロース、イソマルトオリゴ糖、ゲンチオオリゴ糖、トレハロース、キシロオリゴ糖、大豆オリゴ糖、マルチトール、ラクチトール、還元イソマルツロース、ソルビトール、及びキシリトールから選択される１つ以上である、請求項９に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項11] 腸管粘膜バリア機能の向上のために使用される、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

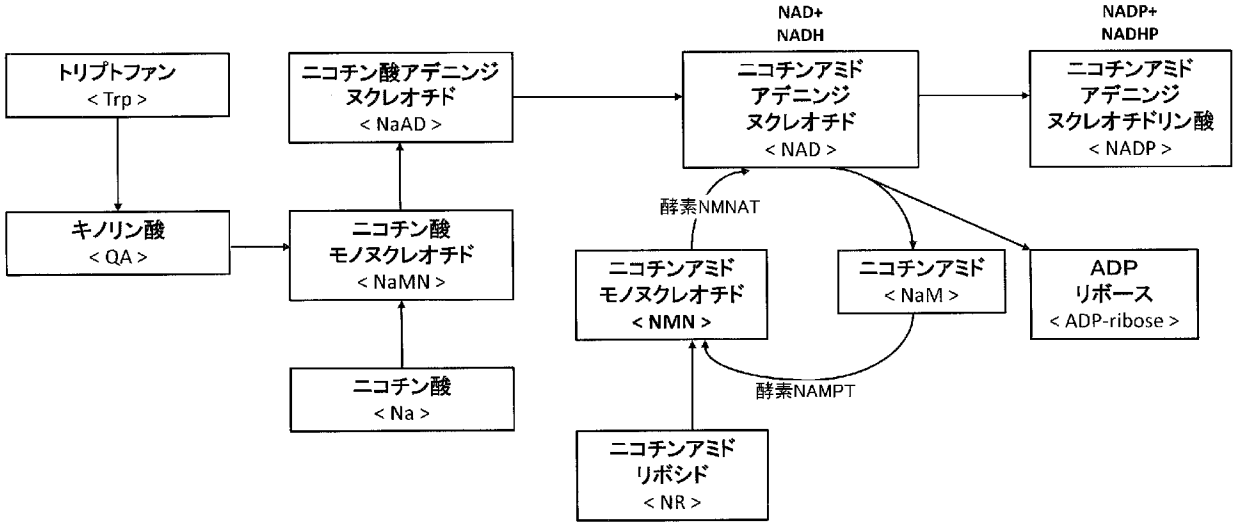
[請求項12] 食品である、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項13] 医薬品である、請求項１に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤。

[請求項14] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の腸内細菌叢改善用腸溶性カプセル剤を対象に摂取させる、 腸内細菌叢の改善方法又は腸管粘膜バリア機能の向上方法。

WO 2024/019141 PCT/JP2023/026741

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/026741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L 33/13(2016.01)i; ***A23L 5/00***(2016.01)i; ***A23L 33/125***(2016.01)i; ***A23L 33/135***(2016.01)i
FI: A23L33/13; A23L33/135; A23L33/125; A23L5/00 C

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)

A23L33/13; A23L5/00; A23L33/125; A23L33/135

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 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NMN. Maintains Intestinal Homeostasis by Regulating the Gut Microbiota. Frontiers in Nutrition. July 2021, vol. 8, Article 714604, pp. 1-13 pp. 1, 11	1-14
Y	WO 2020/166527 A1 (TANAKA, Megumi) 20 August 2020 (2020-08-20) paragraph [0022]	1-14
Y	US 2021/0401870 A1 (BOHAI UNIVERSITY) 30 December 2021 (2021-12-30) paragraphs [0035], [0077]	1-14
Y	JP 2021-152062 A (GLYCOM A/S) 30 September 2021 (2021-09-30) paragraphs [0016], [0019], [0032]	1-14
Y	JP 2021-195334 A (YAMADA BEE FARM CORP) 27 December 2021 (2021-12-27) paragraph [0029]	1-14
Y	JP 2018-070613 A (LOTTE CONFECTIONERY CO LTD) 10 May 2018 (2018-05-10) paragraphs [0002]-[0004]	5-10, 14

☑ 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
25 August 2023	**12 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-112805 A (MEITO SANGYO CO LTD) 10 May 2007 (2007-05-10) paragraph [0002]	5-10, 14
Y	JP 2003-522136 A (FRIESLAND BRANDS B.V.) 22 July 2003 (2003-07-22) paragraph [0018]	5-10, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/026741

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/166527 A1	20 August 2020	US 2022/0095665 A1 paragraph [0024] EP 3925450 A1 CN 113438896 A KR 10-2022-0002260 A	
US 2021/0401870 A1	30 December 2021	CN 111617064 A	
JP 2021-152062 A	30 September 2021	US 2016/0243138 A1 paragraphs [0031], [0036], [0067] WO 2016/066175 A1 EP 3212197 A1 CN 107073021 A DK 3452050 T ES 2938355 T DK 3452051 T ES 2924137 T PL 3452051 T BR 112022016589 A	
JP 2021-195334 A	27 December 2021	(Family: none)	
JP 2018-070613 A	10 May 2018	KR 10-2018-0046692 A	
JP 2007-112805 A	10 May 2007	US 2006/0127378 A1 paragraph [0002] WO 2004/009800 A1 EP 1541672 A1	
JP 2003-522136 A	22 July 2003	US 2003/0138476 A1 paragraph [0017] WO 2001/058283 A1 EP 1255456 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/026741

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A23L 33/13(2016.01)i; A23L 5/00(2016.01)i; A23L 33/125(2016.01)i; A23L 33/135(2016.01)i
FI: A23L33/13; A23L33/135; A23L33/125; A23L5/00 C

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））

A23L33/13; A23L5/00; A23L33/125; A23L33/135

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	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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
Y	NMN Maintains Intestinal Homeostasis by Regulating the Gut Microbiota, Frontiers in Nutrition, 2021.07, Volume 8, Article 714604, pp.1-13 1,11頁	1-14
Y	WO 2020/166527 A1 (田中　めぐみ) 20.08.2020 (2020-08-20) [0022]	1-14
Y	US 2021/0401870 A1 (BOHAI UNIVERSITY) 30.12.2021 (2021-12-30) [0035],[0077]	1-14
Y	JP 2021-152062 A (グリコム・アクティーゼルスカブ) 30.09.2021 (2021-09-30) [0016],[0019],[0032]	1-14
Y	JP 2021-195334 A (株式会社山田養蜂場本社) 27.12.2021 (2021-12-27) [0029]	1-14
Y	JP 2018-070613 A (ロッテ コンフェクショナリー カンパニー リミテッド) 10.05.2018 (2018-05-10) [0002]-[0004]	5-10,14

☑ 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
25.08.2023	12.09.2023

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）
高山　敏充 40 4153

電話番号 03-3581-1101 内線 3461

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
Y	JP 2007-112805 A (名糖産業株式会社) 10.05.2007 (2007-05-10) [0002]	5-10,14
Y	JP 2003-522136 A (フリースランド・ブランズ・ビー・ブイ) 22.07.2003 (2003-07-22) [0018]	5-10,14

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/JP2023/026741

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/166527 A1	20.08.2020	US 2022/0095665 A1 [0024] EP 3925450 A1 CN 113438896 A KR 10-2022-0002260 A	
US 2021/0401870 A1	30.12.2021	CN 111617064 A	
JP 2021-152062 A	30.09.2021	US 2016/0243138 A1 [0031],[0036],[0067] WO 2016/066175 A1 EP 3212197 A1 CN 107073021 A DK 3452050 T ES 2938355 T DK 3452051 T ES 2924137 T PL 3452051 T BR 112022016589 A	
JP 2021-195334 A	27.12.2021	（ファミリーなし）	
JP 2018-070613 A	10.05.2018	KR 10-2018-0046692 A	
JP 2007-112805 A	10.05.2007	US 2006/0127378 A1 [0002] WO 2004/009800 A1 EP 1541672 A1	
JP 2003-522136 A	22.07.2003	US 2003/0138476 A1 [0017] WO 2001/058283 A1 EP 1255456 A1	