

(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
2023年9月21日(21.09.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/176950 A1

(51) 国際特許分類:

A23L 33/125 (2016.01) A61P 9/06 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) A61P 11/06 (2006.01)
A23L 33/135 (2016.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 35/20 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07H 3/02 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) C07H 3/04 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07H 3/06 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

C07H 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C12N 1/20 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2023/010496

(22) 国際出願日:

2023年3月17日(17.03.2023)

(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 2022-044397 2022年3月18日(18.03.2022) JP

特願 2022-044398 2022年3月18日(18.03.2022) JP

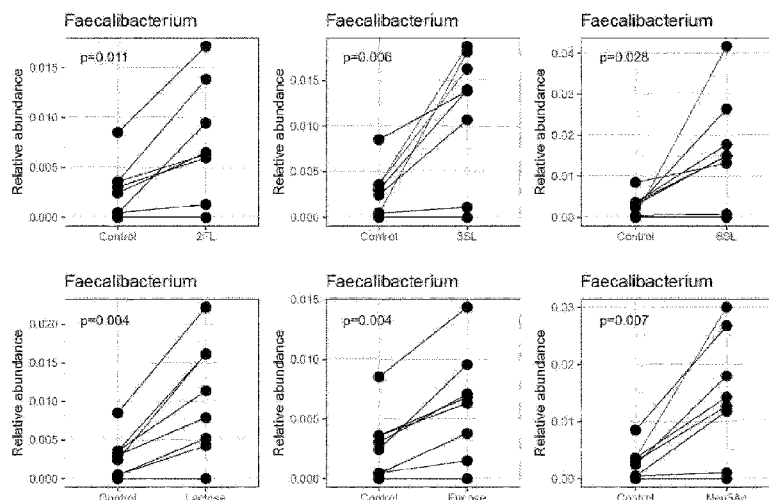
特願 2022-044399 2022年3月18日(18.03.2022) JP

特願 2022-044400 2022年3月18日(18.03.2022) JP

(54) Title: COMPOSITION FOR CONTROLLING PROLIFERATION OF BACTERIUM IN INTESTINE, AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 腸管内での細菌の増殖制御用組成物及びその利用

【図1】



(57) Abstract: Provided is a means for controlling the proliferation of any one bacterium selected from the group consisting of a bacterium belonging to the genus Faecalibacterium, a bacterium belonging to the genus Akkermansia, a bacterium belonging to the genus Blautia, a bacterium belonging to the genus Subdoligranulum, a bacterium belonging to the genus Bilophila and a bacterium belonging to the genus Sutterella in the intestine. The present invention addresses the problem of providing a novel material capable of controlling the proliferation of a bacterium belonging to the genus Faecalibacterium.

特願 2022-044401 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044402 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044403 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044404 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044405 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044406 2022年3月18日(18.03.2022) JP
特願 2022-044407 2022年3月18日(18.03.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社明治 (MEIJI CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒1048306 東京都中央区京橋二丁目
2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 藤原 慎 (FUJIWARA Shin); 〒1920919
東京都八王子市七国一丁目29番1号 株
式会社明治 研究本部内 Tokyo (JP). 竹田
麻理子 (TAKEDA Mariko); 〒1920919 東京都
八王子市七国一丁目29番1号 株式会
社明治 研究本部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人特許事務所サイクス (SIKS
& CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8
番7号 京橋日殖ビル8階 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

Provided is a composition for controlling the proliferation of a target bacterium in a bacterial flora in the intestine, the composition containing at least one component selected from the group consisting of a human milk oligosaccharide and a constituent sugar for a human milk oligosaccharide.

(57) 要約: 腸管内でフィーカリバクテリウム (Faecalibacterium) 属細菌、アッカーマンシア (Akkermansia) 属細菌、ブラウティア (Blautia) 属細菌、サブドリグラヌラム (Subdoligranulum) 属細菌、ビロフィラ (Bilophila) 属細菌、及びステレラ (Sutterella) 属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増

殖を制御する手段を提供する。Faecalibacterium属細菌の増殖を制御できる新たな素材を提供することを課題とする。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢における目的の細菌の増殖制御用組成物を提供する。

明 細 書

発明の名称：腸管内での細菌の増殖制御用組成物及びその利用 技術分野

[0001] 本発明は、腸管内での細菌、より特定するとフィーカリバクテリウム (*Faecalibacterium*) 属細菌、アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属細菌、ブラウティア (*Blautia*) 属細菌、サブドリグラヌラム (*Subdoligranulum*) 属細菌、ビロフィラ (*Bilophila*) 属細菌、及びステレラ (*Sutterella*) 属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の、増殖制御用組成物及びその利用に関する。

背景技術

[0002] *Faecalibacterium*属細菌は健常成人の全腸内細菌の約5%を占める優勢細菌で、酪酸産生や抗炎症活性等、ヒトの健康にとって好ましい生理機能をもつ菌種として近年注目されている。*Faecalibacterium*属細菌に関し、特許文献1には、動物の胃腸管においてフィーカリバクテリウム プラウスニッツィイ (*Faecalibacterium prausnitzii*) を選択的に刺激するための食品組成物、医薬組成物、食品又は健康補助食品の製造のためのリボフラビン、リン酸リボフラビン又は生理学上許容されるその塩の使用について記載されている。

[0003] *Akkermansia*属細菌、特に*A. muciniphila*は、ヒトを始めとする哺乳類の腸内に生息する細菌である。特許文献2には、エイから得た硫酸基及びシアル酸を含有する新規ムチン型糖タンパク質を有効成分とする、アッカーマンシア属細菌及び／又はバクテロイデス属細菌の菌数増加剤が記載されている。

[0004] *Blautia*属細菌は健常成人の全腸内細菌の約5%を占める優勢菌種の一つである。*Blautia*属細菌に関し、特許文献3には、*Blautia*属等の複数の微生物を含む、胃腸疾患等に罹患している非ヒト哺乳動物を治療するための経口投与用の固形組成物が記載されている。また、特許文献4には、*Blautia*属の株Aを含む細菌組成物を投与することを含む、対象の免疫障害を処置するための

方法が記載されている。

[0005] Subdoligranulum属細菌は、ヒトを始めとする哺乳類の腸内に生息する細菌である。Subdoligranulum属細菌に関し、特許文献5には、Subdoligranulum属細菌等の生成された菌株の組成物、及び病原体感染症を有する対象に組成物を投与することによるClostridium difficile感染症などの病原体感染症の処置方法が記載されている。また特許文献6には、被験体において、フィーカリバクテリウム・プラウスニッツイ (Faecalibacterium prausnitzii)、F. プラウスニッツイの系統群I (PHGI)、F. プラウスニッツイの系統群II (PHGII)、ロゼブリア・ホミニス (Roseburia hominis)、及びサブドリグラニューラム・バリアビレ (Subdoligranulum variabile) 等の酪酸産生細菌の腸内レベル及び／又は活性を増加させるためのプレバイオティクスとしてのブドウ果皮又はそれを含む組成物の使用が記載されている。

[0006] Bilophila属細菌は腸管における硫化水素産生細菌の一種である。Bilophila属細菌に関し、特許文献7には、治療有効量のロベニジン、又は治療的に許容されるその塩、及びグラム陰性細菌の細胞壁の完全性を除去し、又は低減する化合物又は作用物質を含む、抗グラム陰性細菌用医薬組成物が記載され、グラム陰性細菌の一つとして、ビロフィラ・ワーズワーシア (Bilophila wadsworthia) が記載されている。また、特許文献8には、ササエキスを含有する無芽胞嫌気性グラム陰性桿菌に対する抗菌剤が記載され、無芽胞嫌気性グラム陰性桿菌の一つとして、Bilophilaが記載されている。さらに特許文献9には、ビフィドバクテリウム・ロンガム (Bifidobacterium longum) ATCC BAA-999を有効成分とし、肉を中心とした食事に伴って増殖するバイロフィラ・ワーズワーシア (Bilophila wadsworthia) に起因する疾患の予防及び／又は治療に用いられる、バイロフィラ・ワーズワーシア増殖抑制剤が記載されている。

[0007] Sutterella (ステレラ、サテレラ) 属細菌はヒト腸内の一種であり、様々な疾患との関連が報告されている。Sutterella属細菌に関し、健康な成犬にケストースを通常の食事とともに毎日8週間投与したところ、糞便中のBifido

bacterium属が増加し、Bacteroides属及びSutterella属が減少する傾向がみられたことが報告されている（非特許文献1）。また、Gelidium pacificum Okamura多糖類（硫酸化多糖類、GP0P-1）が抗生物質関連下痢（AAD）のマウスの腸内細菌叢において、Bacteroides、Oscillospira、Bifidobacteriumの相対量を有意に増加させ、Parabacteroides、Sutterella、AF12の相対量を減少させたことが報告されている（非特許文献2）。さらに、特許文献10には、1-ケストースを有効成分とする、フソバクテリウム属細菌及び／又はステレラ属細菌の菌数抑制剤が記載され、この剤が急性出血性下痢の予防又は治療に用いられることが記載されている。

[0008] 一方、ヒトミルクオリゴ糖（HMO）は、母乳に含まれる固形成分の中でラクトース、脂質に次ぐ三番目に多い成分である。ヒトミルクオリゴ糖の一種である2'-フコシルラクトース、3'-フコシルラクトース、ラクトジフコテトラオースを与えると、ビフィズス菌が増殖することが知られている（非特許文献3）。また2'-フコシルラクトースは回盲部切除後のマウスに投与した場合に、腸内においてParabacteroides属細菌に影響を与えたことが報告されている（非特許文献4）。

[0009] HMOに関し、特許文献11には、炎症性腸疾患（IBD）の再発リスクを軽減又は低減する方法であって、それを必要とする対象に有効量の2'-フコシルラクトース（2'-FL）化合物を投与することを含み、前記対象が、抗炎症療法を受けたか、又は受けているヒトIBD患者である、方法が記載されている。この文献では、抗炎症療法（例えば、抗TNF阻害剤）によるIBDの治療は、腸の炎症を抑制して腸管内皮細胞の酪酸に対する細胞応答性を促進するが、有益な腸内細菌の存在量は増加しないが、2'-FLと抗TNFとの併用療法は、有益な微生物叢の直接調節を提供し、抗TNF療法による細胞の酪酸応答性を促進しながら微生物の酪酸産生を増加させることができ、それによってIBDの持続的な臨床的寛解を強化し得る旨が記載されている。特許文献12には、有効量のヒトミルク単糖（HMS）又はHMO又はその両方を含むことを特徴とする、細菌異常繁殖、腸内菌共生バラン

ス失調及び粘膜関門の損傷のうち1つ以上を有する過敏性腸症候群（IBS）の患者の治療、IBS諸症状の軽減、腹痛、腹部不快感及び／又は腹部膨満の慢性症状、軟便又は頻繁な便通、下痢及び便秘などの便通パターンの変化の慢性症状の、緩和；元患者におけるIBSの再発の予防；IBS患者の結腸中のビフィズス菌、好ましくはビフィドバクテリウム・アドレセンティスの増加；抗生物質による治療を受けている又は受けたことのある患者におけるIBS又はIBS症状の予防のための合成組成物が記載されている。さらに非特許文献5は、IBS又はIBSの成人を対象とした2'-FL含有栄養剤の摂取の効果として、*Bifidobacterium*と*Faecalibacterium prausnitzii*の便中の数が6週間の介入後に増加したことを報告する。非特許文献6は、3'-又は6'-シアリルラクトースの投与が、ブタの新生児の近位及び遠位結腸において、対照群と比較して*Collinsella aerofaciens*（アクチノバクテリア門）、*Ruminococcus*及び*Faecalibacterium*（ファーミキューテス門）、*Prevotella*（バクテロイデス門）に属する細菌群の増加に起因する菌叢の差異が観察されたことを報告する。

[0010] またHM0に関し、特許文献13には、ヒトの胃腸管内のアッカーマンシアの存在量を増加させるのに使用するための合成組成物であって、少なくとも1つのHM0を含む該組成物が記載されている。この文献には、2'-フコシル化ラクトース、ラクトーN-ネオテトラオース、又はこれらの混合物を、健康な18-60歳の成人が毎日摂取したところ、2週間後の糞便中のアッカーマンシアの存在量が増加したこと、また3週間の試験期間中に結腸領域の遠位部のアッカーマンシアの存在量が増加したとの実験結果が記載されている。また非特許文献7は、*A. muciniphila*がヒトミルクで増殖することができ、HM0を分解できることを報告する。非特許文献8は、*Akkermansia*属の4つの菌株について検討し、HM0の分解能力に違いがあることを報告する。

[0011] さらにHM0に関し、非特許文献9には、雄のブタに、出生後2日から34日まで、ウシミルクオリゴ糖（BMOS）、2'-フコシルラクトース及びラクトーN-ネオテトラオース（HM0）、及び双方（BMOS+HM0）を含む飼料を給与し

たところ、HM0群では、上行結腸の微生物組成には影響しなかったが、他の群と比較して *Blautia*を含む特定の分類群の相対的な割合が増加したことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特開2015-535280号公報

特許文献2：WO2019/194130

特許文献3：WO2018/218211（特表2020-521813号公報）

特許文献4：WO2019/099482（特表2021-502964号公報）

特許文献5：WO2017/218680（特表2019-517828号公報）

特許文献6：WO2018/220237（特表2020-521801号公報）

特許文献7：WO2014/176634（特表2016-520044号公報、特許第6254257号）

特許文献8：特開2010-209066号公報

特許文献9：特開2016-69309号公報（特許第6247185号）

特許文献10：WO2019/195942（特表2021-521203号公報）

特許文献11：特開2020-513014号公報

特許文献12：特開2021-152062号公報

特許文献13：WO2019/106620（特表2021-504420号公報）

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Ide K, Shinohara M, Yamagishi S, Endo A, Nishifuji K, Tochio T. Kestose supplementation exerts bifidogenic effect within fecal

l microbiota and increases fecal butyrate concentration in dogs. *J Vet Med Sci.* 2020;82(1):1-8. doi:10.1292/jvms.19-0071

非特許文献2: Cui M, Zhou R, Wang Y, Zhang M, Liu K, Ma C. Beneficial effects of sulfated polysaccharides from the red seaweed *Gelidium pacificum* Okamura on mice with antibiotic-associated diarrhea. *Food Funct.* 2020;11(5):4625-4637. doi:10.1039/d0fo00598c

非特許文献3: Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology.* 2013;23(11):1281-1292. doi:10.1093/glycob/cwt065

非特許文献4: The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Mar 15; 310(6): G427-G438

非特許文献5: Impact of 2'-Fucosyllactose on Gut Microbiota Composition in Adults with Chronic Gastrointestinal Conditions: Batch Culture Fermentation Model and Pilot Clinical Trial Findings. *Nutrients.* 2021; 13(3):938.

非特許文献6: Dietary Isomers of Sialyllactose Increase Ganglioside Sialic Acid Concentrations in the Corpus Callosum and Cerebellum and Modulate the Colonic Microbiota of Formula-Fed Piglets. *J Nutr.* 2016;146(2):200-208.

非特許文献7: Kostopoulos I, Elzinga J, Ottman N, et al. *Akkermansia muciniphila* uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. *Sci Rep.* 2020;10(1):14330. Published 2020 Aug 31. doi:10.1038/s41598-020-71113-8

非特許文献8: Luna E, Parkar SG, Kirmiz N, et al. Utilization efficiency of human milk oligosaccharides by human-associated *Akkermansia* is strain-dependent [published online ahead of print, 2021 Oct 20]. *Appl*

Environ Microbiol. 2021;AEM0148721. doi:10.1128/AEM.01487-21

非特許文献9: Wang M, Monaco MH, Hauser J, Yan J, Dilger RN, Donovan S M. Bovine Milk Oligosaccharides and Human Milk Oligosaccharides Modulate the Gut Microbiota Composition and Volatile Fatty Acid Concentrations in a Preclinical Neonatal Model. Microorganisms. 2021;9(5):884. Published 2021 Apr 21. doi:10.3390/microorganisms9050884

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0014] 腸管内の特定の細菌の増殖を制御することにより、その細菌の増殖制御に関連した様々な疾患を予防あるいは改善できる可能性がある。
- [0015] 現在、腸管内の細菌制御のためのものとしてはわずかな素材が知られているに過ぎない。腸管内におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの増殖を制御できる新たな素材があれば望ましい。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明は、以下を提供する。
- [1] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖 からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢における、フィーカリバクテリウム (Faecalibacterium) 属細菌、アッカーマンシア (Akkermansia) 属細菌、ブラウティア (Blautia) 属細菌、サブドリグラヌラム (Subdoligranulum) 属細菌、ピロフィラ (Bilophila) 属細菌、及びステレラ (Sutterella) 属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用組成物。
- [2] N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、及び6'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、1に記載の組成物。
- [3] N-アセチルノイラミン酸、及び3'-シアリルラクトース からな

る群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌 からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、2に記載の組成物。

[5] N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、フコース、及びラクトース からなる群より選択されるいずれかを含む、Faecalibacterium属細菌、及びAkkermansia属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、1に記載の組成物。

[6] ラクトース を含む、Blautia属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、1に記載の組成物。

[7] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から6のいずれか1項に記載の組成物。

[8] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内の細菌叢における、Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物。

[9] N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、及び6'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、8に記載の組成物。

[10] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進用、又はBilophila属細菌、及びSuterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制用の、1から7のいずれか1項に記載の組成物。

[11] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖

促進により改善される疾患又は状態の処置のため、又はBilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制により改善される疾患又は状態の処置のための、8又は9に記載の組成物。

[0017] [12] 腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖を制御する方法において使用するための、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含み、組成物。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢における、Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御のための組成物の、製造における使用。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含み組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢における、Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御のための、方法又は非治療的方法。腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御のための、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含み組成物の、使用又は非治療的使用。

本発明は、以下を提供する。

[13] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖が、N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、及び6'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかである、12に記載の組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用

。

[14] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖が、N-アセチルノイラミン酸、及び3'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかである、12又は13に記載の組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[15] 増殖制御が、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、及び*Subdoligranulum*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御である、13に記載の組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[16] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖が、N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、フコース、及びラクトースからなる群より選択されるいずれかであり、増殖の制御が、*Faecalibacterium*属細菌、及び*Akkermansia*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御である、12に記載の組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[17] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖の構成糖が、ラクトースであり、増殖制御が、*Blautia*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御である、12に記載の組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[18] 組成物が、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するためのものである、12から17のいずれか1項に記載の、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[19] 腸管内の細菌叢における、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置方法において使用するための、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるい

ずれかを含む、組成物。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内の細菌叢における、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物の、製造における使用。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を、対象に投与する工程を含む、腸管内の細菌叢における、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置方法又は非治療的方法。腸管内の細菌叢における、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用又は非治療的使用。

[20] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖が、N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、及び6'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかである、19に記載の、組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[21] 増殖制御が、*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、及び*Subdoligranulum*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進、又は*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制である、12から18のいずれか1項に記載の、組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[22] 増殖制御が、Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進、又はBilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制である、19又は20に記載の、組成物、製造における使用、方法又は非治療的方法、又は使用又は非治療的使用。

[0018] 本発明は、以下を提供する：

[1] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢におけるフィーカリバクテリウム (Faecalibacterium) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、1に記載の組成物。

[3] 2'-フコシルラクトース、3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、請求項1又は2に記載の組成物。

[5] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から4のいずれか1項に記載の組成物。

[6] 過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、1から5のいずれか1項に記載の組成物。

[7] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内におけるFaecalibacteriumの制御によ

り改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。

[8] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。

[9] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、抗炎症用組成物。

[1 0] 3' -シアリルラクトース、6' -シアリルラクトース、ラクトース、N -アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、7 から9 のいずれか1 項に記載の組成物。

[1 1] 増殖制御が、増殖促進である、1 から7 のいずれか1 項に記載の組成物。

[0019] [1 2] 腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の増殖を制御するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[1 3] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコース からなる群より選択されるいずれかを含む、1 2 に記載の組成物；又はそのような組成物の、1 2 に記載の製造における

使用、方法、又は使用。

[14] 2'-フコシルラクトース、3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、12又は13に記載の組成物；又はそのような組成物の、12又は13に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[15] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、12又は13に記載の組成物；又はそのような組成物の、12又は13に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[16] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、12から15のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の12から15のいずれか1項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、12から15のいずれか1項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティクスとしての、12から15のいずれか1項に記載の組成物の使用。

[17] 過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、12から16のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の12から16に記載の製造における使用；過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、12から16のいずれか1項に記載の方法；又はそのような処置のための、12から16のいずれか1項に記載の組成物の使用。

[18] 腸管内におけるFaecalibacterium属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より

選択されるいずれかの、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内におけるFaecalibacterium属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[19] 過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置方法において使用するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[20] 抗炎症方法において使用するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、抗炎症用組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む

組成物を対象に投与する工程を含む、抗炎症方法。抗炎症のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[21] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、18から20のいずれか1項に記載の組成物；又はそのような組成物の、18から20のいずれか1項に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[22] 増殖制御が、増殖促進である、12から18のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

[0020] 本発明は以下を提供する：

[1] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢におけるアッカーマンシア (*Akkermansia*) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] N-アセチルノイラミン酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖を含む、1に記載の組成物。

[3] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、2に記載の組成物。

[4] ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、3に記載の組成物。

[5] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から4のいずれか1項に記載の組成物。

[6] 肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、1から5のいずれか1項に記載の組成物。

[7] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群よ

り選択されるいずれかを含む、腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物。

[8] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。

[9] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである、7又は8に記載の組成物。

[1 0] 増殖制御が、増殖促進である、1から7のいずれか1項に記載の組成物。

[0021] [1 1] 腸管内での細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増殖を制御するための、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[1 2] N-アセチルノイラミン酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖を含む、11に記載の組成物；又はそのような組成物の、11に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[13] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、11又は12に記載の組成物；又はそのような組成物の、11又は12に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[14] ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、11又は13に記載の組成物；又はそのような組成物の、11又は13に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[15] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、11から14のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の11から14のいずれか一項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、11から14のいずれか1項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティクスとしての、11から14のいずれか1項に記載の組成物の使用。

[16] 肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、11から15のいずれか一項に記載の組成物；そのような組成物の11から15に記載の製造における使用；組成物を、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかを処置するために投与する工程を含む、11から15のいずれか1項に記載の方法；又は肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、11から15のいずれか1項に記載の組成物の使用。

[17] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、

及びフコースからなる群より選択されるいずれかの、腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[18] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースの構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかの、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のための、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[19] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミル

クオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである、17又は18に記載の組成物；又はそのような組成物の、17又は18に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[20] 増殖制御が、増殖促進である、11から17のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

[0022] 本発明は以下を提供する：

[1] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢におけるブラウティア (*Blautia*) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、1に記載の組成物。

[3] 2'-フコシルラクトース、3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、ラクトース、N-アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から3のいずれか1項に記載の組成物。

[5] 肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、1から4のいずれか1項に記載の組成物。

[6] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内における*Blautia*属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物。

[7] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。

[8] 増殖制御が、増殖促進である、 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[0023] [9] 腸管内での細菌叢におけるBlautia属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢におけるBlautia属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢におけるBlautia属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢におけるBlautia属細菌の増殖を制御するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[1 0] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、 9 に記載の組成物；又はそのような組成物の、 9 に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[1 1] 2' -フコシルラクトース、3' -シアリルラクトース、6' -シアリルラクトース、ラクトース、N -アセチルノイラミン酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかを含む、 9 又は 1 0 に記載の組成物；又はそのような組成物の、 9 又は 1 0 に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[1 2] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、 9 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の組成物；そのような組成物の、 9 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、 9 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティク

スとしての、 9 から 11 のいずれか 1 項に記載の使用。

[13] 肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、 9 から 12 のいずれか 1 項に記載の組成物；そのような組成物の、 9 から 12 のいずれか 1 項に記載の製造における使用；肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、 9 から 12 のいずれか 1 項に記載の方法；又はそのような処置のための、 9 から 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

[14] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内における *Blautia* 属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内における *Blautia* 属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内における *Blautia* 属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内における *Blautia* 属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[15] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、肥満、糖代謝異常、

糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[16] 増殖制御が、増殖促進である、9から14のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

[0024] 本発明は以下を提供する：

[1] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢における サブドリグラヌラム (Subdoligranulum) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、1に記載の組成物。

[3] 3'-シアリルラクトース、6'-シアリルラクトース、及びN-アセチルノイラミン酸からなる群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から3のいずれか1項に記載の組成物。

[5] 肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、1から4のいずれか1項に記載の組成物。

[6] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。

[7] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれ

かの処置のための、組成物。

[8] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、 7 又は 8 に記載の組成物。

[9] 増殖制御が、増殖促進である、 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[0025] [1 0] 腸管内での細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増殖を制御するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[1 1] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸を含む、 1 0 に記載の組成物；又はそのような組成物の、 1 0 に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[1 2] 3' -シアリルラクトース、6' -シアリルラクトース、及びN -アセチルノイラミン酸からなる群より選択されるいずれかを含む、 1 0 又は 1 1 に記載の組成物；又はそのような組成物の、 1 0 又は 1 1 に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[1 3] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、 1 0 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物；そのような組成物の 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、 1 0 から 1

2のいずれか1項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティクスとしての、10から12いずれか1項に記載の組成物の使用。

[14] 肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、10から13のいずれか一項に記載の組成物；そのような組成物の10から13に記載の製造における使用；組成物を、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかを処置するために投与する工程を含む、10から13のいずれか1項に記載の方法；又は肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、10から13のいずれか1項に記載の組成物の使用。

[15] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[16] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルク

オリゴ糖の構成糖スからなる群より選択されるいずれかの、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の、使用。

[17] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、15又は16に記載の組成物；又はそのような組成物の、15又は16に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[18] 増殖制御が、増殖促進である、10から15のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

[0026] 本発明は以下を提供する：

[1] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢におけるビロフィラ (Bilophila) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、1に記載の組成物。

[3] 3'-シアリルラクトース、及びN-アセチルノイラミン酸からなる群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から3のいずれか1項に記載の組成物。

〔５〕 糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、１から５のいずれか１項に記載の組成物。

〔６〕 ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内における*Bilophila*属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物。

〔７〕 ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。

〔８〕 増殖制御が、増殖抑制である、１－９のいずれか１項に記載の組成物。

〔００２７〕 〔９〕 腸管内での細菌叢における*Bilophila*属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢における*Bilophila*属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢における*Bilophila*属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢における*Bilophila*属細菌の増殖を制御するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

〔１０〕 シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、９に記載の組成物；又はそのような組成物の、９に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[11] 3'-シアリルラクトース、及びN-アセチルノイラミン酸及びからなる群より選択されるいずれかを含む、9又は10に記載の組成物；又はそのような組成物の、9又は10に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[12] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、9から11のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の、9から11のいずれか1項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、9から11のいずれか1項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティクスとしての、9から11のいずれか1項に記載の使用。

[13] 糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、9から12のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の、9から12のいずれか1項に記載の製造における使用；糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、9から12のいずれか1項に記載の方法；又はそのような処置のための、9から12のいずれか1項に記載の使用。

[14] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内における*Bilophila*属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内における*Bilophila*属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内における*Bilophila*属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内における*Bilophila*属

細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[15] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[16] 増殖制御が、増殖抑制である、9から14のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

[0028] 本発明は以下を提供する：

[1] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢におけるステレラ (*Sutterella*) 属細菌の増殖制御用組成物。

[2] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、及びシアル酸からなる群より選択されるい

ずれかを含む、1に記載の組成物。

[3] 2'-フコシルラクトース、3'-シアリルラクトース、ラクトース、及びN-アセチルノイラミン酸からなる群より選択されるいずれかを含む、1又は2に記載の組成物。

[4] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、1から3のいずれか1項に記載の組成物。

[5] 発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、1から4のいずれか一項に記載の組成物。

[6] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内における*Sutterella*属細菌の増殖制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。

[7] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物。

[8] 増殖制御が、増殖抑制である、1から6のいずれか1項に記載の組成物。

[0029] [9] 腸管内での細菌叢における*Sutterella*属細菌の増殖を制御する方法における使用のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内での細菌叢における*Sutterella*属細菌の増殖を制御する組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、腸管内での細菌叢における*Sutterella*属細菌の増殖を制御する方法。腸管内での細菌叢における*Sutterella*属細菌の増殖を制御するための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[10] フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかを含む、9に記載の組成物；又はそのような組成物の、9に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[11] 2'-フコシルラクトース、3'-シアリルラクトース、ラクトース、及びN-アセチルノイラミン酸からなる群より選択されるいずれかを含む、9又は10に記載の組成物；又はそのような組成物の、9又は10に記載の製造における使用、方法、又は使用。

[12] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、9から11のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の、9から11のいずれか1項に記載の製造における使用；組成物を、プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして、投与する工程を含む、9から11のいずれか1項に記載の方法；又はプレバイオティクス又はシンバイオティクスとしての、9から11のいずれか1項に記載の使用。

[13] 発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置に使用するための、9から12のいずれか1項に記載の組成物；そのような組成物の、9から12のいずれか1項に記載の製造における使用；発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、9から12のいずれか1項に記載の方法；又はそのような処置のための、9から12のいずれか1項に記載の使用。

[14] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内におけるSutterella属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、腸管内におけるSutterella属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物

を対象に投与する工程を含む、腸管内におけるSutterella属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための方法。腸管内におけるSutterella属細菌の増殖の制御により改善できる疾患又は状態の処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[15] ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、組成物。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかの、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための組成物の製造における使用。ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物を対象に投与する工程を含む、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための方法。発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のための、ヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む組成物の使用。

[16] 増殖制御が、増殖抑制である、9から14のいずれか1項に記載の組成物、組成物の製造における使用、方法、又は使用。

発明の効果

[0030] 本発明により、腸管内での細菌叢を制御できる。特に、腸管内の細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌の増殖を制御できる。

[0031] 特定の有効成分により、腸管内の細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の増加の制御を通じて、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌の

増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態が処置できると期待する。また、本発明により抗炎症用組成物が提供できる。

[0032] 特定の有効成分により、腸管内の細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増加の制御を通じて、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるAkkermansia属細菌の増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態が処置できると期待する。

[0033] 特定の有効成分により、腸管内の細菌叢におけるBlautia属細菌の増加の制御を通じて、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるBlautia属細菌の増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態が処置できると期待する。

[0034] 特定の有効成分により、腸管内の細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増加の制御を通じて、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるSubdoligranulum属細菌の増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態が処置できると期待する。

[0035] 特定の有効成分により、Bilophila属細菌の増殖や菌叢における占有率の増加の制御を通じて、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるBilophila属細菌の増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態を処置できると期待できる。

[0036] 特定の有効成分により、本発明により、Sutterella属細菌の増殖や菌叢における占有率の増加の制御を通じて、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置ができ、また腸管内の細菌叢におけるSutterella属細菌の増加の制御により改善できる、様々な疾患又は状態を処置できると期待できる。

[0037] 本発明の有効成分を添加することにより、様々な形態の機能性のある食品が提供できる。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]ヒト糞便培養系での各種糖質によるFaecalibacterium属細菌の占有率の変化。paired t-testによる。

[図2]ヒト糞便培養系での各種糖質によるAkkermansia属細菌の占有率の変化。wilcoxon signed rank testによる。

[図3]ヒト糞便培養系での各種糖質によるBlautia属細菌の占有率の変化。wilcoxon signed rank testによる。

[図4]ヒト糞便培養系での各種糖質によるSubdoligranulum属細菌の占有率の変化。wilcoxon signed rank testあるいはpaired t-testによる。

[図5]ヒト糞便培養系での各種糖質によるBilophila属細菌の占有率の変化。* $P < 0.001$ versus Control, Dunnett's multiple comparisons testによる。

[図6]ヒト糞便培養系での各種糖質によるSutterella属細菌の占有率の変化。wilcoxon signed rank testあるいはpaired t-testによる。

発明を実施するための形態

[0039] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ヒトミルクオリゴ糖（HM0ということもある。）及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを有効成分とする、腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌の増殖制御用の組成物に関する。

[0040] [有効成分]

本発明の組成物は、有効成分としてヒトミルクオリゴ糖（HM0ということもある。）及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む。ヒトミルクオリゴ糖は、人乳に含まれるオリゴ糖であり、ラクトース、脂質に次いで三番目に多い固形成分である。ヒトミルクオリゴ糖は、少しの例外を除いて還元末端側にラクトース単位を有し、それにフコース、

シアル酸、及びガラクトース等が付加した化学構造を有する。

[0041] なお本発明に関し、ミルクオリゴ糖の略称及び構造は、Nutr Rev. 2017 Nov 1;75(11):920-933. doi: 10.1093/nutrit/nux044. 及びNutrients 2021, 13 (8), 2737; <https://doi.org/10.3390/nu13082737>にしたがう。これらの文献に齟齬がある場合は、後者にしたがう。

[0042] 組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖は、目的の効果を有する限り、特に限定されない。また、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖は、1種でもよく、2種以上の組み合わせであってもよい。

[0043] 組成物に含まれるヒトミルクオリゴ糖の例として、下記の中性オリゴ糖及び酸性オリゴ糖が挙げられる。

[0044] 中性オリゴ糖：2'-Fucosyllactose(2'-FL)、3-Fucosyllactose(3-FL)、Difucosyllactose (Lacto-difucotetraose)(DFL、LDFT)、Lacto-N-tetraose(LNT)、Lacto-N-neotetraose(LNnT)、Lacto-N-fucopentaose I(LNFP I)、Lacto-N-fucopentaose II(LNFP II)、Lacto-N-fucopentaose III(LNFP III)、Lacto-N-fucopentaose V(LNFP V)、Lacto-N-fucopentaose VI(LNFP VI)、Lacto-N-difucohexaose I(LNDFH I)、Lacto-N-difucohexaose II(LNDFH II)、Lacto-N-hexaose(LNH)、Para-Lacto-N-hexaose(pLNH)、Lacto-N-neohexaose(LNnH)、Para-Lacto-N-neohexaose(pLNnH)、Fucosyl lacto-N-hexaose I(F-LNH I)、Fucosyl-para-lacto-N-hexaose I(F-para-LNH I)、Fucosyl lacto-N-hexaose II(F-LNH II)、Fucosyl lacto-N-hexaose III(F-LNH III)、Difucosyllacto-N-hexaose I(DF-LNH I)、Difucosyllacto-N-hexaose II(DF-LNH II)、Difucosyllacto-N-hexaose III(DF-LNH III)、Difucosyl-para-lacto-N-neohexaose(DF-pLNnH)、Difucosyl-para-lacto-N-hexaose(DF-para-LNH)、Difucosyl-para-lacto-N-neohexaose(DF-para-LNnH)、Trifucosyllacto-N-hexaose(TF-LNH)。

[0045] 酸性オリゴ糖：3'-Sialyllactose(3'-SL)、6'-Sialyllactose(6'-SL)、6'-Sialyl-N-acetyllactosamine(6'-SLN)、LS-Tetrasaccharide a (Sialyllact

o-N-tetraose a)(LST a)、LS-Tetrasaccharide b (Sialyllacto-N-tetraose b)(LST b)、LS-Tetrasaccharide c (Sialyllacto-N-tetraose c)(LST c)、Disialyllacto-N-tetraose(DS-LNT)、Fucosyl-sialyllacto-N-tetraose a(F-LST a)、Fucosyl-sialyllacto-N-tetraose b(F-LST b)、Fucosyl-sialyllacto-N-hexaose(FS-LNH)、Fucosyl-sialyllacto-N-neohexaose(FS-LNnH I)、Fucosyl-disialyllacto-N-hexaose(FDS-LNH)、disialyllacto-N-hexaose(DS-LNH)。

[0046] 組成物に含まれるヒトミルクオリゴ糖の好ましい例として、下記の中性オリゴ糖及び酸性オリゴ糖が挙げられる。

中性オリゴ糖：2'-Fucosyllactose(2'-FL)、3-Fucosyllactose(3-FL)、Difucosyllactose (Lacto-difucotetraose)(DFL、LDFT)、Lacto-N-tetraose(LNT)、Lacto-N-neotetraose(LNnT)、Lacto-N-fucopentaose I(LNFP I)、Lacto-N-fucopentaose II(LNFP II)、Lacto-N-fucopentaose III(LNFP III)、Lacto-N-fucopentaose V(LNFP V)、Lacto-N-fucopentaose VI(LNFP VI)、Lacto-N-difucohexaose I(LNDFH I)、Lacto-N-difucohexaose II(LNDFH II)、Lacto-N-hexaose(LNH)、Lacto-N-neohexaose(LNnH)、Para-Lacto-N-neohexaose(pLNnH)、Fucosyl lacto-N-hexaose I(F-LNH I)、Fucosyl-para-lacto-N-hexaose I(F-para-LNH I)、Fucosyl lacto-N-hexaose II(F-LNH II)、Fucosyl lacto-N-hexaose III(F-LNH III)、Difucosyllacto-N-hexaose I(DF-LNH I)、Difucosyllacto-N-hexaose II(DF-LNH II)、Difucosyllacto-N-hexaose III(DF-LNH III)、Difucosyl-para-lacto-N-neohexaose(DF-pLNnH)、Trifucosyllacto-N-hexaose(TF-LNH)。

[0047] 酸性オリゴ糖：3'-Sialyllactose(3'-SL)、6'-Sialyllactose(6'-SL)、LS-Tetrasaccharide a (Sialyllacto-N-tetraose a)(LST a)、LS-Tetrasaccharide b (Sialyllacto-N-tetraose b)(LST b)、LS-Tetrasaccharide c (Sialyllacto-N-tetraose c)(LST c)、Disialyllacto-N-tetraose(DS-LNT)、Fucosyl-sialyllacto-N-neohexaose(FS-LNnH I)、disialyllacto-N-hexaose(DS-LNH)。

[0048] 組成物に含まれるヒトミルクオリゴ糖のより好ましい例として、下記の中性オリゴ糖及び酸性オリゴ糖が挙げられる。

中性オリゴ糖：2'-Fucosyllactose(2'-FL)、Difucosyllactose (Lacto-difucotetraose)(DFL、LDFT)、Lacto-N-tetraose(LNT)、Lacto-N-neotetraose(LNnT)

酸性オリゴ糖：3'-Sialyllactose(3'-SL)、6'-Sialyllactose(6'-SL)

[0049] 本発明に関し、ヒトミルクオリゴ糖の構成糖というときは、ヒトミルクオリゴ糖を構成する糖（ヒトミルクオリゴ糖の分解により生じる糖）であってグルコースとガラクトースを除いたものをいう。組成物に含まれるヒトミルクオリゴ糖の構成糖の例として、ラクトース、フコース、シアル酸、N-アセチルグルコサミンが挙げられる。シアル酸は、ノイラミン酸の修飾体の総称である。シアル酸の例として、ノイラミン酸がアセチル修飾されたN-アセチルノイラミン酸（Neu5Ac）が挙げられる。

[0050] 本発明者らの検討によると、ラクトース、Neu5Ac、フコース、2'-FL、3'-SL、6'-SLにはFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、及びBlautia属細菌の優れた増殖促進作用が確認されている。ここで、ヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じうる。また、構成糖としてNeu5Acを含むヒトミルクオリゴ糖、及びフコースを含むヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、それぞれヒトの消化管内でNeu5Ac、及びフコースを生じうる（後掲非特許文献14-17参照）。さらに、2'-FL、3'-SL、6'-SLのいずれでも目的のFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、及びBlautia属細菌の優れた増殖促進効果が確認されたことから、フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、及びシアリル化ヒトミルクオリゴ糖であれば、目的の効果が十分に得られうる。

[0051] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、及びBlautia属細菌の増殖促進という観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の好ましい例は、フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖

、フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである。フコースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、フコシル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、2'-FL）、フコース含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、DFL（LDFT））を含む。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、3'-SL、6'-SL）、シアル酸含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、LST a、DS-LNT）を含む。

[0052] *Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、及び*Blautia*属細菌の増殖促進という観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の具体的な例は、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、Neu5Ac、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである。

[0053] *Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、及び*Blautia*属細菌の増殖促進という観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の別の好ましい例は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、シアル酸、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、3'-SL、6'-SL）、シアル酸含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、LST a、DS-LNT）を含む。具体的な例は、3'-SL、6'-SL、ラクトース、Neu5Ac、及びフコースからなる群より選択されるいずれかである。

[0054] 本発明者らの検討によると、Neu5Ac、3'-SL、及び6'-SLには優れた*Subdoligranulum*属細菌の増殖促進作用が確認されている。ここで、構成糖としてNeu5Acを含むヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、それぞれヒトの消化管内Neu5Acを生じうる（後掲非特許文献14－17参照）。このことから、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアリル化ヒトミルクオリゴ糖であれば、目的の*Subdoligranulum*属細菌の増殖促進効果が十分に得られうる。

[0055] *Subdoligranulum*属細菌の増殖促進という観点から、組成物に用いられるヒ

トミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の好ましい例は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかである。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、3'-SL、6'-SL）、シアル酸含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、LST a、DS-LNT）を含む。

[0056] Subdoligranulum属細菌の増殖促進という観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の具体的な例は、Neu5Ac 3'-SL、及び6'-SLからなる群より選択されるいずれかである。

[0057] 本発明者らの検討によると、Neu5Ac、3'-SLには優れたBilophila属細菌の増殖抑制作用が確認されている。また、ここで、構成糖としてNeu5Acを含むヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じうる（後掲非特許文献14-17参照）。さらに、3'-SLで目的のBilophila属細菌の増殖抑制効果が確認されたことから、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖であれば、目的の効果が十分に得られうる。

[0058] Bilophila属細菌の増殖抑制の観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の好ましい例は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかである。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、3'-SL）、シアル酸含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、LST a、DS-LNT）を含む。

[0059] Bilophila属細菌の増殖抑制の観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の具体的な例は、3'-SL、及びNeu5Acからなる群より選択されるいずれかである。

[0060] 本発明者らの検討によると、ラクトース、Neu5Ac、2'-FL、3'-SLには優れたSutterella属細菌の増殖抑制作用が確認されている。ここで、ヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じうる。また、構成糖としてNeu5Acを含むヒトミルクオリゴ糖は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu

5Acを生じうる（後掲非特許文献14－17参照）。さらに、2'-FL、3'-SLで目的の効果が確認されたことから、フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、及びシアリル化ヒトミルクオリゴ糖であれば、目的のSutterella属細菌の増殖抑制効果が十分に得られうる。

[0061] Sutterella属細菌の増殖抑制の観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の好ましい例は、フコシル化ヒトミルクオリゴ糖、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖、ラクトースを構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖、ラクトース、及びシアル酸からなる群より選択されるいずれかである。シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖は、シアリル化ヒトミルクオリゴ糖（例えば、3'-SL）、シアル酸含有ヒトミルクオリゴ糖（例えば、LST a、DS-LNT）を含む。

[0062] Sutterella属細菌の増殖抑制の観点から、組成物に用いられるヒトミルクオリゴ糖及びヒトミルクオリゴ糖の構成糖の具体的な例は、2'-FL、3'-SL、ラクトース、及びNeu5Acからなる群より選択されるいずれかである。

[0063] [用途]

本発明の組成物は、腸管内での細菌叢におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御のために用いることができる。増殖制御は、増殖促進と増殖抑制を含む。好ましい組成物は、Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌については、増殖促進用であり、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌については、増殖抑制用である。

[0064] 腸管内の細菌叢に含まれる細菌の例として、下記が挙げられる：

Faecalibacterium属細菌、例えばFaecalibacterium prausnitzii；

Akkermansia属細菌、例えばAkkermansia muciniphila；

Blautia属細菌、例えばBlautia coccoides、Blautia intestinalis、Blautia faecicola；

Subdoligranulum属細菌、例えばSubdoligranulum variabile；

Bilophila属細菌、例えばBilophila wadsworthia；

Collinsella属細菌、例えばCollinsella aerofaciens、Collinsella intestinalis；

Holdemania属細菌、例えばHoldemania filiformis；

Parasutterella属細菌、例えばParasutterella excrementihominis、Parasutterella secunda；

Oscillibacter属細菌、例えばOscillibacter valericigenes；

Eggerthella属細菌、例えばEggerthella lenta；

Sutterella属細菌、例えばSutterella parvirubra、Sutterella wadsworthensis；

Bifidobacterium属細菌（ビフィズス菌）、例えばB. adolescentis、B. bifidum、B. breve、B. catenulatum、B. infantis、B. lactis、B. longum、B. pseudocatenulatum

[0065] 本発明に関し、Faecalibacterium属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Faecalibacterium属であると同定される細菌をいう。本発明に関し、Akkermansia属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Akkermansia属であると同定される細菌をいう。本発明に関し、Blautia属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Blautia属であると同定される細菌をいう。本発明に関し、Subdoligranulum属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Subdoligranulum属であると同定される細菌をいう。本発明に関し、Bilophila属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Bilophila属であると同定される細菌をいう。本発明に関し、Sutterella属細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Sutterella属であると同定される細菌をいう。

菌をいう。16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析による属の判断基準は当業者にはよく知られている (Stackebrandt E, Ebers J. Taxonomic parameters revisited: tarnished gold standards. Microbiol Today 2006;33:152-155.)。

[0066] 本発明に関し、細菌叢における特定の細菌の増殖を制御するとは、細菌叢において特定の細菌が占める割合（占有率）を制御することをいう。

[0067] ある成分が、腸管内の細菌叢における特定の細菌の増殖を制御するか否かは、次のように評価することができる。健常人から提供された糞便を適切な培地に添加し、必要に応じ一定期間培養した後、評価したい成分を加え、適切な条件で培養（例えば、腸管内の条件に類似の、37 ° C、嫌気条件下、48時間の培養）し、培養物中の細菌叢における特定の細菌の占有率を測定する。そして、測定結果を、評価したい成分の代わりに対照（例えば、滅菌水）を加えた点でのみ異なるが他の点では同一の条件で培養した培養物についての測定結果と比較し、対照よりも占有率が高い場合は増殖が促進され、低い場合は増殖が抑制されたと判断することができる。

[0068] 細菌叢に含まれる特定の細菌の占有率は、公知の方法により求めることができる。好ましい方法の一つは、培養物から抽出されたDNAについて16Sメタゲノム解析（16S rRNA遺伝子アンプリコンのシーケンス解析）を行うことである。16Sメタゲノム解析を実施する場合、DNAの抽出は市販のキットを用いて行うことができる。解析されるゲノム領域は、細菌を判定できる限り特に制限されないが、16S rRNA遺伝子のV3-V4領域を用いることができる。細菌の解析を行うためのプライマー、増幅条件、アンプリコンの精製等の方法も、当業者にはよく知られた方法を用いることができる。配列の解読は性能がより高い次世代シーケンサーで行うことが好ましい。得られたデータの解析にはQIIME 2™等の次世代マイクロバイーム・バイオインフォマティクス・プラットフォームを利用することができる。16Sメタゲノム解析について、当業者はSanschagrin S, Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. J Vis

Exp. 2014;(90):51709. Published 2014 Aug 29. doi:10.3791/51709等の情報を参照することができる。

- [0069] 本発明に係るFaecalibacterium属細菌は健常成人の全腸内細菌の約5%を占める優勢細菌で、酪酸産生や抗炎症活性等、ヒトの健康にとって好ましい生理機能をもつ菌種として近年注目されている。健常人と比べて過敏性腸症候群 (IBS) (Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. Gastroenterology. 2019;157(1):97-108. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.049)、炎症性腸疾患 (IBD) (A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut. 2014;63(8):1275-1283. doi:10.1136/gutjnl-2013-304833)、パーキンソン病 (Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease. Microb Pathog. 2021;160:105187.)、及びがん (The gut microbial diversity of colon cancer patients and the clinical significance. Bioengineered. 2021;12(1):7046-7060.)の患者の腸内ではFaecalibacterium属細菌が減少していることが明らかとなっている。またIBDモデルマウスに本属細菌を投与することで、体重低下や下痢等の症状が改善すること (Administration of live, but not inactivated, Faecalibacterium prausnitzii has a preventive effect on dextran sodium sulfate induced colitis in mice. Mol Med Rep. 2019;20(1):25-32.) や、アルツハイマー病モデルマウスに本属細菌を投与することで、認知機能障害が改善することも報告されている (Identification of Faecalibacterium prausnitzii strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. Cell Rep Med. 2021;2(9):100398. Published 2021 Sep 14.)。さらにFaecalibacterium prausnitziiが、培養細胞系及びTNBS大腸炎モデルマウスにおいて抗炎症作用を示したことが報告されている (Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(43):16731-1673

6. doi:10.1073/pnas.0804812105)。したがって、組成物は、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。また、組成物は、抗炎症用として用いうる。

[0070] なお、3'-SL、6'-SLの投与の、ブタの新生児の近位及び遠位結腸における*Faecalibacterium*門に属する細菌群への影響についての報告がある（The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Mar 15; 310(6): G427-G438) が、ブタとヒトでは腸内の菌叢が異なる（Moor J, Wuthrich T, Aebi S, et al. Influence of pig farming on human Gut Microbiota: role of airborne microbial communities. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-13. doi:10.1080/19490976.2021.1927634)。

[0071] 本発明に係る*Akkermansia*属細菌、特に*A. muciniphila*は、ヒトを始めとする哺乳類の腸内に生息する細菌である。ヒトにおいて*A. muciniphila*の減少は、肥満、2型糖尿病、炎症性腸疾患（IBD）、自閉症やアトピー等の疾患に関連することが知られている（Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-9071. doi:10.1073/pnas.1219451110、Zhang T, Li P, Wu X, et al. Alterations of *Akkermansia muciniphila* in the inflammatory bowel disease patients with washed microbiota transplantation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):10203-10215. doi:10.1007/s00253-020-10948-7、Zou R, Xu F, Wang Y, Duan M, Guo M, Zhang Q, Zhao H, Zheng H. Changes in the Gut Microbiota of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020 Sep;13(9):1614-1625. doi: 10.1002/aur.2358. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830918、Candela M, Rampelli S, Turrone S, Severgnini M, Consolandi C, De Bellis G, Masetti R, Ricci G, Pession A, Brigidi P. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiol*.

2012 Jun 6;12:95. doi: 10.1186/1471-2180-12-95. PMID: 22672413; PMCID : PMC3404014.)。また*A. muciniphila*をマウスに投与することで糖代謝やIBDが改善することが知られている (Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017;23(1):107-113. doi:10.1038/nm.4236、Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Front Microbiol.* 2019;10:2259. Published 2019 Oct 1. doi:10.3389/fmicb.2019.02259)。さらに*A. muciniphila*をヒトに投与することで、インスリン感受性の改善や総コレステロールの減少など代謝改善作用が認められている (Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1096-1103. doi: 10.1038/s41591-019-0495-2. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263284; PMCID: PMC6699990.)。したがって、組成物は、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎からなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。

- [0072] 本発明に係る*Blautia*属細菌は、健常成人の全腸内細菌の約5%を占める優勢菌種の一つであり、特に日本人においては全腸内細菌の16%を占めている (Nishijima S, Suda W, Oshima K, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 2016;23(2):125-133. doi:10.1093/dnares/dsw002)。また*Blautia*属細菌は肥満者や2型糖尿病患者、高齢者、炎症性腸疾患患者、癌患者で減少していることが知られており (Benitez-Paez A, Gomez Del Pugar EM, Lopez-Almela I, Moya-Perez A, Codoner-Franch P, Sanz Y. Depletion of *Blautia* Species in the Mi

crobiota of Obese Children Relates to Intestinal Inflammation and Metabolic Phenotype Worsening. *mSystems*. 2020;5(2):e00857-19. Published 2020 Mar 24. doi:10.1128/mSystems.00857-19、Inoue R, Ohue-Kitano R, Tsukahara T, et al. Prediction of functional profiles of gut microbiota from 16S rRNA metagenomic data provides a more robust evaluation of gut dysbiosis occurring in Japanese type 2 diabetic patients. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;61(3):217-221. doi:10.3164/jcbn.17-44、Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):156-162. doi:10.12998/wjcc.v3.i2.156、Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease [published correction appears in *Digestion*. 2016;93(2):174]. *Digestion*. 2016;93(1):59-65. doi:10.1159/000441768、Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e39743. doi:10.1371/journal.pone.0039743、Liu F, Li J, Guan Y, et al. Dysbiosis of the Gut Microbiome is associated with Tumor Biomarkers in Lung Cancer. *Int J Biol Sci*. 2019;15(11):2381-2392. Published 2019 Sep 7. doi:10.7150/ijbs.35980)、また抗炎症作用を有することが知られている（前掲Benitez-Paez A. et.al., 2020）。したがって、組成物は、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。

[0073] 本発明に係るSubdoligranulum属細菌は、ヒトを始めとする哺乳類の腸内に生息する細菌である。食物アレルギーを有する子供や炎症性腸疾患患者で少ないことが知られている（Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/ROR γ t pathway to suppress food allergy [published correction appears in *Nat Med*

. 2019 Sep;25(9):1458]. *Nat Med.* 2019;25(7):1164–1174. doi:10.1038/s41591-019-0461-z、Xia Y, Wang J, Fang X, Dou T, Han L, Yang C. Combined analysis of metagenomic data revealed consistent changes of gut microbiome structure and function in inflammatory bowel disease. *J Appl Microbiol.* 2021;131(6):3018–3031. doi:10.1111/jam.15154)。Subdoligranulum属細菌を食物アレルギーモデルマウスに投与することで、食物アレルギー症状を抑制できることも示されており（前掲Abdel-Gadir A. et. al., 2019）、さらにSubdoligranulum属細菌はHDLコレステロールと正の相関を示すこと（Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(2):293–307. doi:10.1007/s13300-017-0226-y）、インスリン抵抗性、体重、及び炎症や組織破壊がある場合に血中濃度が急速に上昇するC反応性タンパク質（CRP : C-reactive protein）と負の相関を示すこと（Louis S, Tappu RM, Damms-Machado A, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the Gut Microbial Community of Obese Patients Following a Weight-Loss Intervention Using Whole Metagenome Shotgun Sequencing. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149564. Published 2016 Feb 26. doi:10.1371/journal.pone.0149564）が知られている。したがって、組成物は、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食物アレルギー、及び炎症性腸疾患からなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。

- [0074] 腸管における硫化水素の発生は、DNA損傷を引き起こすことからがんとの関連が（Attene-Ramos MS, Nava GM, Muellner MG, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. *Environ Mol Mutagen.* 2010;51(4):304–314. doi:10.1002/em.20546）、あるいは腸管バリアの破綻による炎症性腸疾患との関連が（Ijssennagger N, van der Meer R, van Mil SWC. Sulfide as a Mucus Barrier-Breaker in Inflammatory Bowel Disease

ase?. Trends Mol Med. 2016;22(3):190-199. doi:10.1016/j.molmed.2016.01.002) 示唆されている。腸管における硫化水素産生源の一つに腸内細菌が挙げられる。Bilophila属細菌は腸管における硫化水素産生細菌の一種であり、虫垂炎や大腸がんとの関連が示唆されている (Baron EJ, Curren M, Henderson G, et al. Bilophila wadsworthia isolates from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1992;30(7):1882-1884. doi:10.1128/jcm.30.7.1882-1884.1992、Yazici C, Wolf PG, Kim H, et al. Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer. Gut. 2017;66(11):1983-1994. doi:10.1136/gutjnl-2016-313321) 。またマウスにおいて、Bilophila属細菌は全身性の炎症を引き起こすこと (Feng Z, Long W, Hao B, et al. A human stool-derived Bilophila wadsworthia strain caused systemic inflammation in specific-pathogen-free mice. Gut Pathog. 2017;9:59. Published 2017 Oct 26. doi:10.1186/s13099-017-0208-7) 、高脂肪食による大腸炎スコアの悪化に伴って腸管で増加していること (Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice. Nature. 2012;487(7405):104-108. doi:10.1038/nature11225) が報告されている。腸内のB. wadsworthiaレベルが高いマウスでは、高脂肪食 (HFD) と相乗的に、炎症、腸管バリア機能障害、胆汁酸代謝異常を促進し、糖代謝異常と脂肪肝をもたらす (Natividad JM, Lamas B, Pham HP, et al. Bilophila wadsworthia aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. Nat Commun. 2018;9(1):2802. Published 2018 Jul 18. doi:10.1038/s41467-018-05249-7) 。したがって、本発明の組成物は、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。

[0075] 本発明に係るSutterella属細菌は、ヒト腸内の一種であり、様々な疾患との関連が報告されている。Sutterella属細菌は、例えば、自閉スペクトラム

症の子供 (Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus t* orques in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* . 2013;4(1):42. Published 2013 Nov 4. doi:10.1186/2040-2392-4-42) 、 注意欠如・多動症 (ADHD) の子供 (Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, et al. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(3):287-297. doi:10.1007/s00787-019-01352-2) 、 及びメタボリックシンドロームの者 (Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut*. 2017;66(6):1031-1038. doi:10.1136/gutjnl-2015-311326) の腸内で多いことが報告されている。したがって、組成物は、発達障害、及びメタボリックシンドロームからなる群より選択されるいずれかの処置のために用いることができる。

[0076] 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome, IBS) とは、通常の検査では腸に炎症・潰瘍・内分泌異常などが認められないにも関わらず、慢性的に腹部の膨張感や腹痛を訴えたり、下痢や便秘などの便通の異常を感じる症候群である。腸の内臓神経が精神的ストレスや自律神経失調などの原因で刺激に対して過敏な状態になり、引き起こされると考えられている。IBSは、慢性下痢型、不安定型、及び分泌型を含む。炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含む。パーキンソン病は、50歳以上で発症するものと若年性パーキンソン病を含む。がんは、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、腎がん、膵臓がん、子宮がん、卵巣がん、頭頸部のがん、骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫、白血病、悪性リンパ腫、及び骨髄腫を含む。認知機能低下は、加齢によるものと認知症（例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、若年性認知症、前頭側頭葉変性症）によるものを含む。アトピー性皮膚炎とは、かゆみのある湿疹が、慢性的に良くなったり悪くなったりを繰り返す。

返す病気であり、アトピー性皮膚炎では、皮膚のバリア機能が低下していることが分かっている。抗炎症用とは、大腸炎における炎症の抑制用、NF-kappaBの活性化の阻害用、及びIL-8の産生の阻害用を含む。

[0077] 肥満とは、身体に脂肪が過剰に蓄積した状態（BMIが25以上）をいう。肥満により健康への悪影響のある疾病を呈するとき、又は内臓脂肪型肥満を呈するとき、肥満症という。糖代謝異常とは、糖代謝に異常を来した状態を意味する。糖代謝異常は、具体的には、空腹時血糖値測定、糖負荷試験、随時血糖値、ヘモグロビンA1c等の結果が正常範囲を超える状態にあることであり、糖尿病、境界型糖尿病を含む。糖尿病とは、インスリンの作用不足により高血糖が慢性的に続く病気をいい、1型糖尿病と2型糖尿病を含む。炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含む。自閉症とは、発達障害の一種であり、対人関係の特異性やコミュニケーションの質的な障害などが見られる障害であり、自閉症の境界を明確に区切ることは難しく、類似の傾向はより軽症の状態から健常者にまで幅があるため、自閉症スペクトラムと呼ばれることもある。アトピー性皮膚炎とは、かゆみのある湿疹が、慢性的に良くなったり悪くなったりを繰り返す病気であり、アトピー性皮膚炎では、皮膚のバリア機能が低下していることが分かっている。

[0078] がんは、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、腎がん、膵臓がん、子宮がん、卵巣がん、頭頸部のがん、骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫、白血病、悪性リンパ腫、及び骨髄腫を含む。炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含む。

[0079] 脂質代謝異常とは、脂質異常症、高脂血症といわれることもあり、血液中のLDLコレステロールや中性脂肪が多くなりすぎている状態、又はHDLコレステロールが少ない状態が続く状態をいう。脂質代謝異常には、高LDLコレステロール血症（140mg/dL以上）、境界域高LDLコレステロール血症（120～139mg/dL）、高トリグリセライド（中性脂肪）血症（150mg/dL以上）、低HDLコレステロール血症（40mg/dL未満）を含む。インスリン抵抗性とは、膵臓からインスリンが血中に分泌されているにもかかわらず、標的臓器のインスリンに

対する感受性が低下し、その作用が鈍くなっている状態をいう。インスリン抵抗性の状態にあると、筋や脂肪組織の糖取り込み能が低下し、肝臓では糖新生が抑えられなくなる結果、血糖値が下がりにくくなり、血糖値を正常状態に戻すためにより多くのインスリンが必要となる。この状態が続くと膵臓のインスリン分泌機能が低下し、血糖値が上昇するためにII型糖尿病を引き起こすといわれている。インスリン抵抗性は、遺伝によるもの、肥満によるもの、運動不足によるもの、高脂肪食によるもの、及びストレスによるものを含む。食物アレルギーとは、摂取した食物が原因となり免疫学的機序を介して、じん麻疹、湿疹、下痢、咳などの症状が起こることという。食物アレルギーは、全身性のもののほか、口腔内の症状だけであることが多い口腔アレルギー症候群を含む。炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含む。

[0080] 炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎、及びクローン病を含む。肝機能障害（肝機能異常）とは、何らかの原因で肝臓が障害された状態をいう。通常、血液検査では、AST、ALT、 γ GTP、ALP、LDH、ビリルビン等の肝機能に関する数値が異常値を示す。肝機能障害は、脂肪肝（脂肪性肝障害）、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)（単純性脂肪肝）、胆汁酸代謝異常症、肝炎、及び肝硬変を含む。腸管バリア機能障害とは、何らかの原因で腸管バリア機能が傷害された状態をいう。腸管上皮細胞は堅牢なタイトジャンクションを形成し、外来微生物に対する物理的なバリアとして機能し、また分厚いムチン層の形成や抗菌ペプチドの分泌などを介して宿主を防御している。腸管バリア機能は、腸内細菌のバランスが崩れたときに低下すると考えられている。腸管バリア機能障害は、クローン病、潰瘍性大腸炎、結腸直腸癌などの胃腸の疾患、2型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝、心血管疾患等の代謝性疾患の慢性炎症に関連していると考えられている。メタボリックシンドロームとは、ウエスト周囲径が男性85cm・女性90cm以上（男女ともに、腹部CT検査の内臓脂肪面積が100cm²以上に相当）で、かつ血圧、血糖、脂質の3つのうち2つ以上が基準値から外れる状態をいう。血圧、血糖、脂質の3つ

のうち2つ以上が基準値から外れる状態とは、具体的には下記の3つのうち2つ以上が当てはまる場合である。

血圧：最高（収縮期）血圧130mmHg以上、最低（拡張期）血圧 85mmHg以上のいずれかまたは両方を満たす。

血糖：空腹時血糖値110mg/dL以上

脂質：中性脂肪150mg/dL以上、HDLコレステロール 40mg/dL未満のいずれかまたは両方を満たす。

[0081] 発達障害とは、生まれつきみられる脳の働き方の違いにより、幼児のうちから行動面や情緒面に特徴がある状態である。発達障害は、自閉スペクトラム（自閉症、アスペルガー症候群を含む広汎性発達障害）、学習障害（限局性学習障害）、注意欠如多動性障害（注意欠損・多動性障害）、チック症、吃音を含む。

[0082] また、組成物は、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、パーキンソン病、がん、認知機能低下、及びアトピー性皮膚炎のほか、様々なものがあり得る。

[0083] また、組成物は、腸管内におけるAkkermansia属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、肥満、糖代謝異常、炎症性腸疾患、自閉症、及びアトピー性皮膚炎のほか、様々なものがあり得る。

[0084] また、組成物は、腸管内におけるBlautia属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、肥満、糖代謝異常、糖尿病、がん、及び炎症性腸疾患のほか、様々なものがあり得る。

[0085] また、組成物は、腸管内におけるSubdoligranulum属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、糖尿病、食

物アレルギー、及び炎症性腸疾患のほか、様々なものがあり得る。

[0086] また、組成物は、腸管内における*Bilophila*属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、糖代謝異常、糖尿病、肥満、がん、虫垂炎、炎症性腸疾患、肝機能障害、腸管バリア機能障害、及びメタボリックシンドロームのほか、様々なものがあり得る。

[0087] また、組成物は、腸管内における*Sutterella*属細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のために用いることができる。このような疾患又は状態としては、発達障害、及びメタボリックシンドロームのほか、様々なものがあり得る。

[0088] 本発明に関し、疾患又は状態について処置というときは、発症リスクの低減、発症の遅延、予防、治療、進行の停止、遅延を含む。治療は、根治療法（原因を取り除く治療）、及び対症療法（症状を改善する治療）を含む。改善又は処置のための行為には、医師及び医師の指示を受けた看護師、助産師などが行う医療行為と、医師以外の者、例えば薬剤師、栄養士（管理栄養士、スポーツ栄養士を含む）、保健師、助産師、看護師、臨床検査技師、スポーツ指導員、医薬品製造者、医薬品販売者、食品製造者、食品販売者等が行う、非治療的行為を含む。さらに予防又は発症リスクの低減は、特定の食品の摂取の推奨、栄養指導（傷病者に対する療養のため必要な栄養の指導、及び健康の保持増進のための栄養の指導を含む）を含む。

[0089] [組成物]

（食品組成物等）

本発明の組成物は、食品組成物又は医薬組成物とすることができる。食品及び医薬品は、特に記載した場合を除き、ヒトのためのもののみならず、ヒト以外の動物のためのものを含む。食品は、特に記載した場合を除き、一般食品、機能性食品、栄養組成物を含み、また治療食（治療の目的を果たすもの。医師が食事箋を出し、それに従い栄養士等が作成した献立に基づいて調理されたもの。）、食事療法食、成分調整食、介護食、治療支援用食品を含

む。食品は、特に記載した場合を除き、固形物のみならず、液状のもの、例えば飲料、ドリンク剤、流動食、及びスープを含む。機能性食品とは、生体に所定の機能性を付与できる食品をいい、例えば、特定保健用食品（条件付きトクホ〔特定保健用食品〕を含む）、機能性表示食品、栄養機能食品を含む保健機能食品、特別用途食品、栄養補助食品、健康補助食品、サプリメント（例えば、錠剤、被覆錠、糖衣錠、カプセル、液剤等の各種の剤型のもの）、美容食品（例えば、ダイエット食品）等の、健康食品の全般を包含している。また、本発明において「機能性食品」とは、コーデックス（FAO/WHO合同食品規格委員会）の食品規格に基づく健康強調表示（Health claim）が適用される健康食品を包含している。

[0090] （対象）

本発明の組成物は、腸管内における*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖を制御することが望ましい又は必要な対象；並びに腸管内における*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖を制御することにより改善される疾患又は状態である対象に、投与するのに適している。腸管内における*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、*Subdoligranulum*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖を制御することが望ましい又は必要な対象は、腸管内における*Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、及び*Subdoligranulum*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の数が少ない者を含む。腸管内における、*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖を制御することが望ましい又は必要な対象は、腸管内における*Bilophila*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の数が多い者を含む。なお本発明に関し、投与は、医薬品を対象に投与する場合のほか、医薬品以外の食品等に対

象に摂取させる意味でも用いられる。

[0091] 対象の年齢は特に制限されず、対象は、例えば、新生児（生後28日以内）；乳児（生後1年未満）；幼児（生後1～6年）；小児（7 歳以上、15 歳未満）；成人（15歳以上）；65歳以上の者であり得る。

[0092] （投与経路等）

本発明の組成物は、経口的に投与してもよく、非経口的に、例えば経管的（胃瘻、腸瘻）に投与してもよいし、経鼻的に投与してもよいが、経口的に投与することが好ましい。

[0093] 組成物は、繰り返し対象に投与することができ、また長期間にわたり継続して対象に投与することができる。期間は特に限定されないが、効果が十分に認められるためには、比較的長い期間、例えば3日以上、1週間以上、2週間以上、1カ月以上、3か月以上、6カ月以上、1年以上で継続して投与するとよい。

[0094] 組成物は、日常的に投与してもよく、リスクが高いときなどに前もって投与してもよく、又は必要が生じた場合に投与してもよい。組成物は、食事として投与してもよく、食前、食後、食間に投与してもよく、組成物により改善したい疾患又は状態が生じたときに投与してもよい。

[0095] （用量、含有量）

本発明の組成物の投与量は、目的の効果が発揮される量であればよい。投与量は、対象の年齢、体重、症状等の種々の要因を考慮して、適宜設定することができる。

[0096] 組成物の1日あたりの投与量は、有効成分量として、0.1 mg以上となるようにすることができ、0.3 mg以上とすることが好ましく、0.6 mg以上とすることがより好ましく、1 mg以上とすることがさらに好ましい。一日あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、10g以下とすることができ、5 g以下とすることができ、1 g以下とすることができ、100 mg以下とすることができ、60 mg以下としてもよく、30 mg以下としてもよく、15 mg以下としてもよい。なお、組成物中に有効成分が複数含まれる場合は、有効

成分の量とは、含まれる有効成分の合計量をいう。

[0097] 投与は、一日1回でもよく、1日複数回、例えば2~10回に分けてもよい。1回あたりの有効成分の投与量は、例えば0.01 mg以上とすることができ、0.03 mg以上とすることが好ましく、0.06 mg以上とすることがより好ましく、0.1 mg以上とすることがさらに好ましい。一回あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、3g以下とすることができ、1g以下とすることができ、100mg以下とすることができ、33 mg以下とすることができ、20 mg以下としてもよく、10 mg以下としてもよく、5 mg以下としてもよい。

[0098] 組成物中の有効成分の含有量は、組成物の形態に応じて適宜とすることができる。例えば、組成物の固体分あたりの有効成分の含有量は、0.1 %以上とすることができ、0.3 %以上とすることが好ましく、0.6 %以上とすることがより好ましく、1 %以上とすることがさらに好ましい。固体分あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、50 %以下とすることができ、30 %以下とすることができ、20 %以下としてもよく、10 %以下としてもよく、5 %以下としてもよい。なお本発明に関し、%は、特に記載した場合を除き、質量%の意である。

[0099] 組成物が液体である場合、有効成分の含有量は、例えば0.01 %以上とすることができ、0.03 %以上とすることが好ましく、0.06 %以上とすることがより好ましく、0.1 %以上とすることがさらに好ましい。液体である場合の有効成分の含有量の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、5 %以下とすることができ、3 %以下とすることができ、2 %以下としてもよく、1 %以下としてもよく、0.5 %以下としてもよい。

[0100] (他の成分、添加剤)

本発明に関し、組成物は、食品又は医薬品として許容可能な他の有効成分や栄養成分を含んでいてもよい。そのような成分の例は、脂質（例えば、乳脂肪、植物油脂、中鎖脂肪酸含有油脂）、たんぱく質（例えば、乳たんぱく質、乳たんぱく質濃縮物（MPC）、乳清たんぱく質濃縮物（WPC）、乳清たんぱく質単離物（WPI）、 α -ラクトアルブミン（ α -La）、 β -

ラクトグロブリン (β -Lg)、熱変性ホエイたんぱく質及び酵素処理ホエイたんぱく質)、アミノ酸類(例えば、リジン、アルギニン、グリシン、アラニン、グルタミン酸、ロイシン、イソロイシン、バリン)、ヒトミルクオリゴ糖以外の、又はヒトミルクオリゴ糖の構成糖以外の糖質(グルコース、ショ糖、果糖、麦芽糖、トレハロース、エリスリトール、マルチトール、パラチノース、キシリトール、デキストリン)、電解質(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、ビタミン(例えば、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビオチン、葉酸、パントテン酸及びニコチン酸類)、ミネラル(例えば、銅、亜鉛、鉄、コバルト、マンガン)、抗生物質、食物繊維等である。

[0101] 本発明に関し、組成物はヒトミルクオリゴ糖以外のプレバイオティクスを含んでいてもよい。プレバイオティクスとは、大腸内の特定の細菌の増殖及び活性を選択的に変化させることより、宿主に有利な影響を与え、宿主の健康を改善する難消化性食品成分といえることができる。組成物には、ヒトミルクオリゴ糖以外のプレバイオティクスとして、一種を用いてもよく、二種以上を用いてもよい。

[0102] ヒトミルクオリゴ糖以外のプレバイオティクスは、組成物に含まれる有効成分の効果を妨げない限り、特に制限されない。ヒトミルクオリゴ糖以外のプレバイオティクスの例として、ガラクトオリゴ糖、フラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ラフィノース、ラクチュロース、ラクトスクロース、大豆オリゴ糖、コーヒーオリゴ糖、食物繊維、グルコン酸が挙げられる。

[0103] また組成物は、食品又は医薬品として許容される添加物をさらに含んでいてもよい。そのような添加物の例は、不活性担体(固体や液体担体)、賦形剤、界面活性剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶解補助剤、懸濁化剤、コーティング剤、着色剤、保存剤、緩衝剤、pH調整剤、乳化剤、安定剤、甘味料、酸化防止剤、香料、酸味料、天然物である。より具体的には、水、他の水性

溶媒、製薬上で許容される有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、水溶性デキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、キサントガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクラロース、ステビア、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、クエン酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、リン酸、酢酸、果汁、野菜汁等である。

[0104] (剤型・形態)

本発明の食品組成物は、固体、液体、混合物、懸濁液、粉末、顆粒、ペースト、ゼリー、ゲル、カプセル等の任意の形態に調製されたものであってよい。また、本発明に係る食品組成物は、乳製品、サプリメント、菓子、飲料、ドリンク剤、調味料、加工食品、惣菜、スープ等の任意の形態にすることができる。より具体的には、本発明の組成物は、流動食、半流動食、ゼリー、ゲル、粉末、調製粉乳、調製液状乳、妊産婦・授乳婦用粉乳・液状乳、発酵乳、バー、ムース、チョコレート、ビスケット、アイスクリーム、発酵乳、乳酸菌飲料、乳性飲料、乳飲料、清涼飲料、タブレット、チーズ、パン、ビスケット、クラッカー、ピッツァクラスト、病者用食品、栄養食品、冷凍食品、加工食品等の形態とすることができ、また飲料や食品に混合して投与するための、顆粒、粉末、ペースト、濃厚液等の形態とすることができる。顆粒、粉末は、キューブ状、又はスティック状（1回分の量を分包したもの）とすることができる。本発明に関し、調製粉乳とは、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（以下「乳等省令」と略する。）」で定義されているように、生乳、牛乳、特別牛乳若しくは生水牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたものをいう。本発明に関し、調製液状乳とは、乳等省令で定義されているように、生乳、牛乳、特別牛乳若しくは生水牛乳又はこれらを

原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え液状にしたものをいう。

[0105] 調製粉乳又は調製液状乳（これらをまとめて調製粉乳類ということがある。また調製粉乳類の説明において、調製粉乳を例に説明することがあるが、その説明は、調製液状乳にも当てはまる。）は、乳児用、フォローアップ用（離乳食の補完用）、低出生体重児用、小児用、成人用、妊産婦用、授乳婦用、高齢者用、アレルギーを有する者用、乳糖不耐症の者用、先天代謝異常の者用とすることができる。調製粉乳類の好ましい例は、乳児用、フォローアップ用、低出生体重児用、小児用のものである。

[0106] 本発明の医薬組成物は、経口投与に適した、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、カプセル剤等の固形製剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤等の液体製剤、ジェル剤、エアロゾル剤等の任意の剤型にすることができる。

[0107] （その他）

本発明の組成物の製造において、有効成分の配合の段階は、適宜選択することができる。有効成分の特性を著しく損なわない限り配合の段階は特に制限されない。例えば、有効成分を原材料に混合して配合することができる。あるいは、有効成分を製造の最終段階で添加し、有効成分を含む組成物を製造することができる。

[0108] 本発明の組成物には、使用目的（用途）を表示することができ、また特定の対象に対して投与を薦める旨を表示することができる。

[0109] 本発明の組成物には、組成物又は有効成分により、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御ができること、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進ができること、腸管内におけるBilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制ができること、腸管内におけるFaecalibacterium属細菌

菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御（好ましくは増殖促進）により改善される疾患又は状態を処置することができること、腸管内におけるBifidobacteria属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御（好ましくは増殖抑制）により改善される疾患又は状態を処置することができること、プレバイオティクスとして用い得ること、シンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたもの）として用い得ることを表示することができ、また特定の対象に対して投与を薦める旨を表示することができる。表示は、直接的に又は間接的にすることができ、直接的な表示の例は、製品自体、パッケージ、容器、ラベル、タグ等の有体物への記載であり、間接的な表示の例は、ウェブサイト、店頭、パンフレット、展示会、メディアセミナー等のセミナー、書籍、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、郵送物、電子メール、音声等の、場所又は手段による、広告・宣伝活動を含む。

[0110] 以下、実施例を用いて、本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の技術的範囲は、これら実施例に限定されるものではない。

実施例

[0111] 1. Faecalibacterium属細菌に関する実施例：

〔糖溶液調製〕

2'-FL(Jennewein Biotechnologie GmbH.)、3'-SL(Carbosynth)、6'-SL(東京化成工業 #S0886)、ラクトース(富士フイルム和光純薬株式会社、#128-00095)、フコース(富士フイルム和光純薬株式会社# 068-05323)とNeu5Ac(富士フイルム和光純薬株式会社、#011-26173)を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μm のフィルター(Merck Millipore、#0369)により滅菌した。

[0112] 〔ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響〕

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 °C のウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液80 μL を8 mLのGAM糖分解用半流動培地（ニッスイ、#05460）に添加し、37 °C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwe

11 plateに各糞便培養液を900 μ Lずつ計7 wellに分注した。7 wellにはそれぞれの糖溶液（6種類）あるいは滅菌水を100 μ Lずつ添加した（終濃度1質量%）。37 ° C、嫌気条件下で48時間培養した後、Maxwell（会社名：プロメガ）によりDNAを抽出し、MiSeq（会社名：イルミナ）によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った、得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>) により解析した。

[0113] 結果を図1に示す。コントロール群に比べ、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース及びNeu5Acを添加した群ではFaecalibacterium属細菌の占有率が有意に増加した。このことから、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース及びNeu5Acには、ヒトの腸管内においてFaecalibacterium属細菌の増殖を促進することが示唆された。これらのことから、フコシル化オリゴ糖、及びシアリル化オリゴ糖、いずれのHM0でも効果があることが示唆された。なお、すべての糞便融解液からBifidobacterium属細菌が検出された。

[0114] 本実施例では、ラクトースでFaecalibacterium属細菌の増殖促進効果が確認された。HM0は、構成糖としてラクトースを含み、またHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じると考えられる（非特許文献14）。このことから、HM0であれば、Faecalibacterium属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0115] 本実施例では、Neu5AcでFaecalibacterium属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14－16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、Faecalibacterium属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0116] 本実施例では、フコースでFaecalibacterium属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてフコースを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でフコースを生じると考えられる（非特許文献14、17）。このことから、フコースを構成糖として含むHM0（フコシル化HM0、フコース含有HM0）であれば、Faecalibacterium属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0117] 本実施例では、2'-FL、3'-SL、6'-SLのいずれでもFaecalibacterium属細菌の増殖促進効果が確認された。このことから、フコシル化HM0であれば、またシアリル化HM0であれば、Faecalibacterium属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0118] 2. Akkermansia属細菌に関する実施例：

[糖溶液調製]

2'-FL(Jennewein Biotechnologie GmbH.)、3'-SL(Carbosynth)、6'-SL(東京化成工業 #S0886)、ラクトース(富士フイルム和光純薬株式会社、#128-00095)、フコース(富士フイルム和光純薬株式会社# 068-05323)とNeu5Ac(富士フイルム和光純薬株式会社、#011-26173)を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μ mのフィルター(Merck Millipore、#0369)により滅菌した。

[0119] [ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響]

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 ° C のウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液80 μ Lを8 mLのGAM糖分解用半流動培地（ニッスイ#05460）に添加し、37 ° C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwell plateに各糞便培養液を900 μ Lずつ計7wellに分注した。7 wellにはそれぞれの糖溶液（6種類）あるいは滅菌水を100 μ Lずつ添加した（糖溶液の終濃度1質量%）。37 ° C、嫌気条件下で48時間培養した後、Maxwell（会社名：プロメガ）によりDNAを抽出し、MiSeq（会社名：イルミナ）によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った。得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>) により解析し、各腸内細菌の占有率を算出した。

[0120] 糞便においてAkkermansia属細菌が検出された6名についての検出結果を図2に示す。コントロールである滅菌水群に比べ、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース、及びNeu5Acを添加した群でAkkermansia属細菌の占有率が増加傾向にあった。このことから、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース及びNeu5Acには、ヒトの腸管内においてAkkermansia属細菌を増殖促進することが示唆された。これらのことから、フコシル化オリゴ糖、及びシアリル化オリゴ糖、いずれのHM0でも効果があることが示唆された。なお、すべて

の糞便融解液からBifidobacterium属細菌が検出された。

[0121] 本実施例では、ラクトースでAkkermansia属細菌の増殖促進が確認された。HM0は、構成糖としてラクトースを含み、またHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じると考えられる（非特許文献14）。このことから、HM0であれば、Akkermansia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0122] 本実施例では、Neu5AcでAkkermansia属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14-16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、Akkermansia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0123] 本実施例では、フコースでAkkermansia属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてフコースを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でフコースを生じると考えられる（非特許文献14、17）。このことから、フコースを構成糖として含むHM0（フコシル化HM0、フコース含有HM0）であれば、Akkermansia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0124] 本実施例では、2'-FL、3'-SL、6'-SLのいずれでもAkkermansia属細菌の増殖促進効果が確認された。このことから、フコシル化HM0であれば、またシアリル化HM0であれば、Akkermansia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0125] 3. Blautia属細菌に関する実施例：

[0126] [糖溶液調製]

2'-FL(Jennewein Biotechnologie GmbH.)、3'-SL(Carbosynth)、6'-SL(東京化成工業 #S0886)、ラクトース(富士フィルム和光純薬株式会社、#128-00095)、フコース(富士フィルム和光純薬株式会社# 068-05323)とNeu5Ac(富士フィルム和光純薬株式会社、#011-26173)を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μ mのフィルター(Merck Millipore、#0369)により滅菌した。

[0127] [ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響]

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 ° C のウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液80 μLを8 mLのGAM糖分解用半流動培地（ニッスイ、#05460）に添加し、37 ° C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwell plateに各糞便培養液を900 μLずつ計7 wellに分注した。7 wellにはそれぞれの糖溶液（6種類）あるいは滅菌水を100 μLずつ添加した（糖溶液の終濃度1質量%）。37 ° C、嫌気条件下で48時間培養した後、Maxwell（会社名：プロメガ）によりDNAを抽出し、MiSeq（会社名：イルミナ）によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った。得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>) により解析した。

[0128] 結果を図3に示す。コントロールである滅菌水群に比べ、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース及びNeu5Acを添加した群でBlautia属細菌の占有率が有意に増加あるいは増加傾向であった。このことから、2'-FL、3'-SL、6'-SL、ラクトース、フコース及びNeu5Acには、ヒトの腸管内においてBlautia属細菌を増殖促進することが示唆された。なお、すべての糞便融解液からBifidobacterium属細菌が検出された。

[0129] 本実施例では、ラクトースでBlautia属細菌の増殖促進効果が確認された。HM0は、構成糖としてラクトースを含み、またHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じると考えられる（非特許文献14）。このことから、HM0であれば、Blautia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0130] 本実施例では、Neu5AcでBlautia属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14-16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、Blautia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0131] 本実施例では、フコースでBlautia属細菌の増殖促進効果が確認された。構成糖としてフコースを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でフコースを生じると考えられる（非特許文献14、17）。このことから、フコースを構成糖として含むHM0（フコシル化HM0、フコース含有HM0）であれば、Blautia属

細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0132] 本実施例では、2'-FL、3'-SL、6'-SLのいずれでもBlautia属細菌の増殖促進効果が確認された。このことから、フコシル化HM0であれば、またシアリル化HM0であれば、Blautia属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0133] 4. Subdoligranulum属細菌に関する実施例：

[糖溶液調製]

3'-SL (Carbosynth)、6'-SL (東京化成工業、#S0886)、及びNeu5Ac (富士フィルム和光純薬株式会社、#011-26173) を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μm のフィルター (Merck Millipore、#0369) により滅菌した。

[0134] [ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響]

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 °C のウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液60 μL を6 mL のGAM糖分解用半流動培地 (ニッスイ #05460) に添加し、37 °C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwell plateに各糞便培養液を900 μL ずつ計4 wellに分注した。4 wellにはそれぞれの糖溶液 (3'-SL、6'-SL、Neu5Ac) あるいは滅菌水を100 μL ずつ添加した (糖溶液の終濃度1質量%)。37 °C、嫌気条件下で48時間培養した後、Maxwell (会社名：プロメガ) によりDNAを抽出し、MiSeq (会社名：イルミナ) によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った。得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>) により解析し、各腸内細菌の占有率を算出した。

[0135] 結果を図4に示す。コントロールである滅菌水群に比べ、3'-SL、6'-SL及びNeu5Acを添加した群ではSubdoligranulum属細菌の占有率が有意に増加あるいは、有意傾向をもって増加した。このことから、3'-SL、6'-SL及びNeu5Acには、ヒトの腸管内においてSubdoligranulum属細菌を増殖促進することが示唆された。なお、すべての糞便融解液からBifidobacterium属細菌が検出された。

[0136] 本実施例では、Neu5AcでSubdoligranulum属細菌の増殖促進効果が確認され

た。構成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14－16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、Subdoligranulum属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0137] 本実施例では、3'-SL、及び6'-SLでSubdoligranulum属細菌の増殖促進効果が確認された。このことから、シアリル化HM0であれば、Subdoligranulum属細菌の増殖促進効果を得られるものと考えられる。

[0138] 5. Bilophila属細菌に関する実施例：

[糖溶液調製]

3'-SL (Carbosynth)とNeu5Ac(富士フィルム和光純薬株式会社、#011-26173)を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μm のフィルター(Merck Millipore、#0369)により滅菌した。

[0139] [ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響]

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 °Cのウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液60 μL を6 mLのGAM糖分解用半流動培地（ニッスイ#05460）に添加し、37 °C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwell plateに各糞便培養液を900 μL ずつ計3 wellに分注した。3 wellにはそれぞれの糖溶液あるいは滅菌水を100 μL ずつ添加した(糖溶液の終濃度1質量%)。37 °C、嫌気条件下で24時間培養した後、Maxwell（会社名：プロメガ）によりDNAを抽出し、MiSeq（会社名：イルミナ）によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った。得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>)により解析し、各腸内細菌の占有率を算出した。

[0140] 結果を図5に示す。コントロールである滅菌水群に比べ、3'-SL、及びNeu5Acを添加した群でBilophila属細菌の占有率が顕著に減少した。このことから、3'-SL、及びNeu5Acには、ヒトの腸管内においてBilophila属細菌の増殖を抑制することが示唆された。なお、すべての糞便融解液からBifidobacterium属細菌が検出された。

[0141] 本実施例では、Neu5AcでBilophila属細菌の増殖抑制効果が確認された。構

成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14-16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、*Bilophila*属細菌の増殖抑制効果を得られるものと考えられる。

[0142] 本実施例では、3'-SLで*Bilophila*属細菌の増殖抑制効果が確認された。このことから、シアリル化HM0であれば、*Bilophila*属細菌の増殖抑制効果を得られるものと考えられる。

[0143] 6. *Sutterella*属細菌に関する実施例：

〔糖溶液調製〕

2'-FL(Jennewein Biotechnologie GmbH.)、3'-SL(Carbosynth)、ラクトース(富士フイルム和光純薬株式会社、#128-00095)とNeu5Ac(富士フイルム和光純薬株式会社、#011-26173)を10質量%となるように滅菌水に溶解した後、0.22 μ mのフィルター(Merck Millipore、#0369)により滅菌した。

[0144] 〔ヒト糞便培養系におけるヒトミルクオリゴ糖が腸内細菌叢に及ぼす影響〕

8名の健常成人から提供された糞便凍結液を37 °Cのウォーターバスで融解した。それぞれの糞便融解液60 μ Lを6 mLのGAM糖分解用半流動培地（ニッスイ#05460）に添加し、37 °C、嫌気条件下で24時間培養した。96 deepwell plateに各糞便培養液を900 μ Lずつ計5 wellに分注した。5 wellにはそれぞれの糖溶液(4種類)あるいは滅菌水を100 μ Lずつ添加した(糖溶液の終濃度1質量%)。37 °C、嫌気条件下で24時間培養した後、Maxwell（会社名：プロメガ）によりDNAを抽出し、MiSeq（会社名：イルミナ）によるV3-V4領域のアンプリコンシーケンスを行った。得られた.fastqファイルをQIIME2 (<https://qiime2.org/>)により解析し、各腸内細菌の占有率を算出した。

[0145] 結果を図6に示す。コントロールである滅菌水群に比べ、2'-FL、3'-SL、ラクトース、及びNeu5Acを添加した群で*Sutterella*属細菌の占有率が有意に減少した。このことから、2'-FL、3'-SL、ラクトース、及びNeu5Acは、ヒトの腸管内において*Sutterella*属細菌を増殖抑制することが示唆された。なお、すべての糞便融解液から*Bifidobacterium*属細菌が検出された。

[0146] 本実施例では、ラクトースでSutterella属細菌の増殖抑制効果が確認された。HM0は、構成糖としてラクトースを含み、またHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でラクトースを生じると考えられる（非特許文献14）。このことから、HM0であれば、Sutterella属細菌の増殖抑制効果を得られるものと考えられる。

[0147] 本実施例では、Neu5AcでSutterella属細菌の増殖抑制効果が確認された。構成糖としてNeu5Acを含むHM0は、摂取後、ヒトの消化管内でNeu5Acを生じると考えられる（非特許文献14-16）。このことから、Neu5Acを構成糖とするHM0（シアリル化HM0、シアル酸含有HM0）であれば、Sutterella属細菌の増殖抑制効果を得られるものと考えられる。

[0148] 本実施例では、2'-FL、3'-SLでもSutterella属細菌の増殖抑制効果が確認された。このことから、フコシル化HM0であれば、またシアリル化HM0であれば、Sutterella属細菌の増殖抑制効果を得られるものと考えられる。

[0149] [実施例で引用した論文]

非特許文献14 : Masi AC, Stewart CJ. Untangling human milk oligosaccharides and infant gut microbiome. *iScience*. 2021;25(1):103542. Published 2021 Dec 1. doi:10.1016/j.isci.2021.103542

非特許文献15 : Nishiyama K, Yamamoto Y, Sugiyama M, et al. Bifidobacterium bifidum Extracellular Sialidase Enhances Adhesion to the Mucosal Surface and Supports Carbohydrate Assimilation. *mBio*. 2017;8(5):e00928-17. Published 2017 Oct 3. doi:10.1128/mBio.00928-17

非特許文献16 : Kiyohara M, Tanigawa K, Chaiwangsri T, Katayama T, Ashida H, Yamamoto K. An exo- α -sialidase from bifidobacteria involved in the degradation of sialyloligosaccharides in human milk and intestinal glycoconjugates. *Glycobiology*. 2011;21(4):437-447. doi:10.1093/glycob/cwq175

非特許文献17 : Katayama T, Sakuma A, Kimura T, Makimura Y, Hiratake J, Sakata K, Yamanoi T, Kumagai H, Yamamoto K. Molecular cloning and

characterization of *Bifidobacterium bifidum* 1,2- α -L-fucosidase (AfcA), a novel inverting glycosidase (glycoside hydrolase family 95). *J Bacteriol.* 2004 Aug;186(15):4885-93. doi: 10.1128/JB.186.15.4885-4893.2004. PMID: 15262925; PMCID: PMC451662.

請求の範囲

- [請求項1] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢における、フィーカリバクテリウム (*Faecalibacterium*) 属細菌、アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属細菌、ブラウティア (*Blautia*) 属細菌、サブドリグラヌラム (*Subdoligranulum*) 属細菌、ピロフィラ (*Bilophila*) 属細菌、及びステレラ (*Sutterella*) 属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用組成物。
- [請求項2] N－アセチルノイラミン酸、3'－シアリルラクトース、及び6'－シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] N－アセチルノイラミン酸、及び3'－シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、請求項1に記載の組成物。
- [請求項4] *Faecalibacterium*属細菌、*Akkermansia*属細菌、*Blautia*属細菌、及び*Subdoligranulum*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、請求項2に記載の組成物。
- [請求項5] N－アセチルノイラミン酸、3'－シアリルラクトース、6'－シアリルラクトース、フコース、及びラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、*Faecalibacterium*属細菌、及び*Akkermansia*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、請求項1に記載の組成物。
- [請求項6] ラクトースを含む、*Blautia*属細菌、及び*Sutterella*属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御用である、請求項1に記載の組成物。
- [請求項7] プレバイオティクス又はシンバイオティクスとして使用するための、請求項1から6のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項8] シアル酸を構成糖とするヒトミルクオリゴ糖及びその構成糖からなる群より選択されるいずれかを含む、腸管内での細菌叢における、Fa

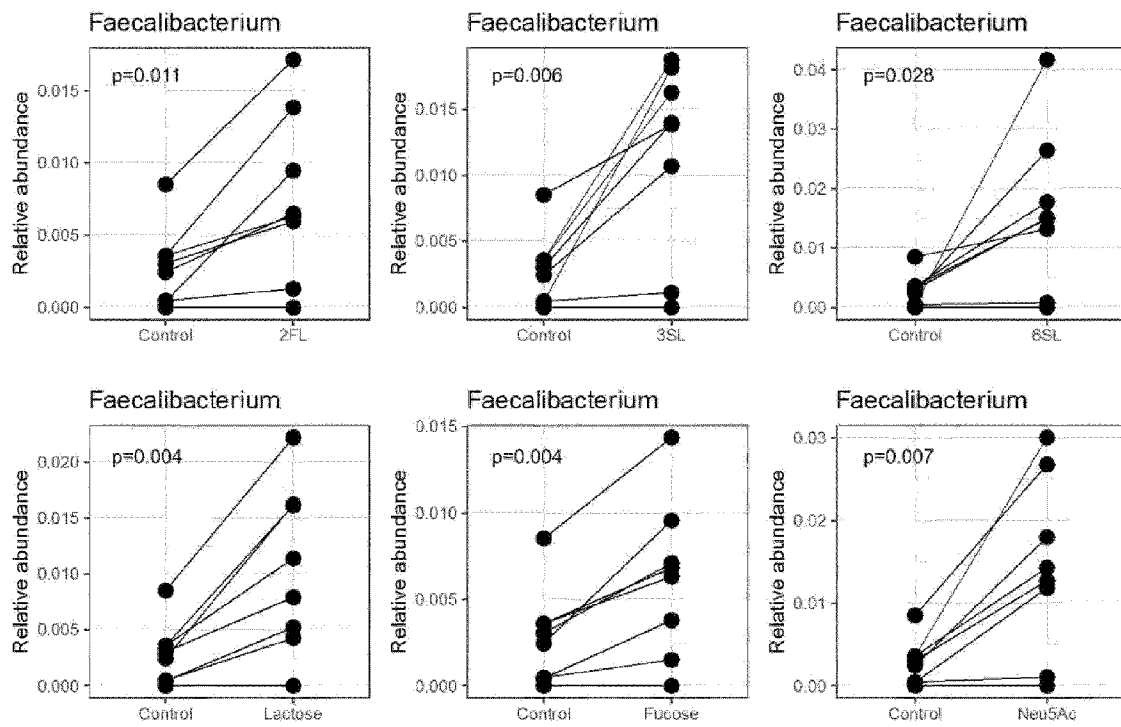
ecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、Subdoligranulum属細菌、Bilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖制御により改善される疾患又は状態の処置のための組成物。

[請求項9] N-アセチルノイラミン酸、3'-シアリルラクトース、及び6'-シアリルラクトースからなる群より選択されるいずれかを含む、請求項8に記載の組成物。

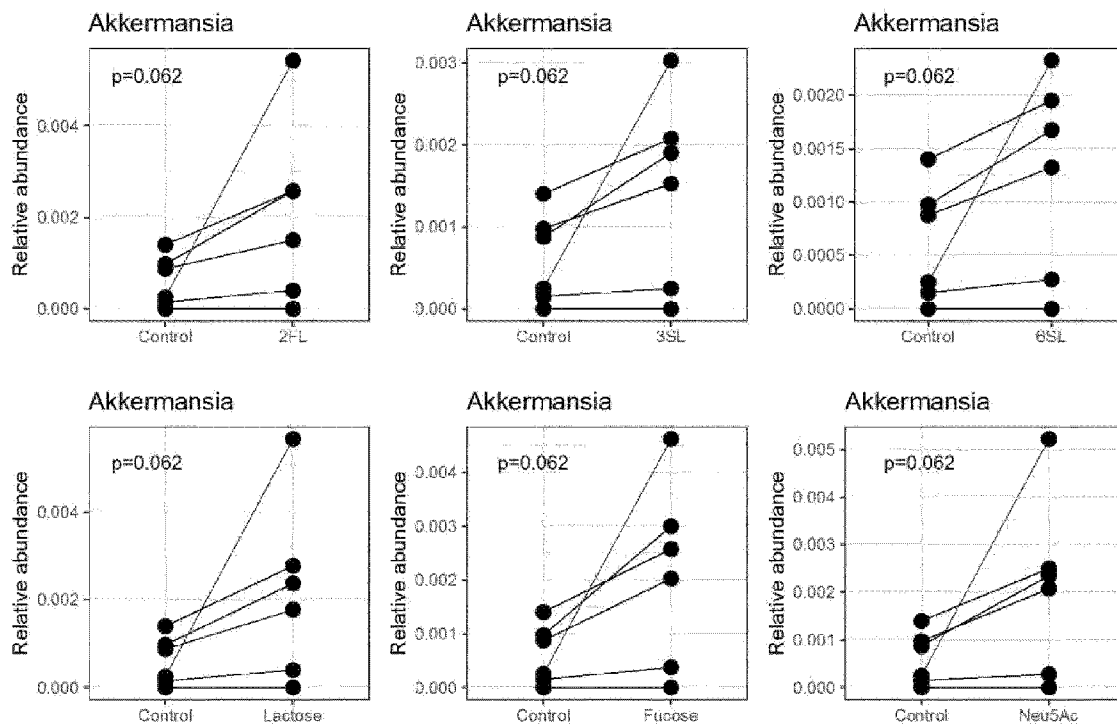
[請求項10] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進用、又はBilophila属細菌、及びSuterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制用である、請求項1から6のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項11] Faecalibacterium属細菌、Akkermansia属細菌、Blautia属細菌、及びSubdoligranulum属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖促進により改善される疾患又は状態の処置のため、又はBilophila属細菌、及びSutterella属細菌からなる群より選択されるいずれかの細菌の増殖抑制により改善される疾患又は状態の処置のための、請求項8又は9に記載の組成物。

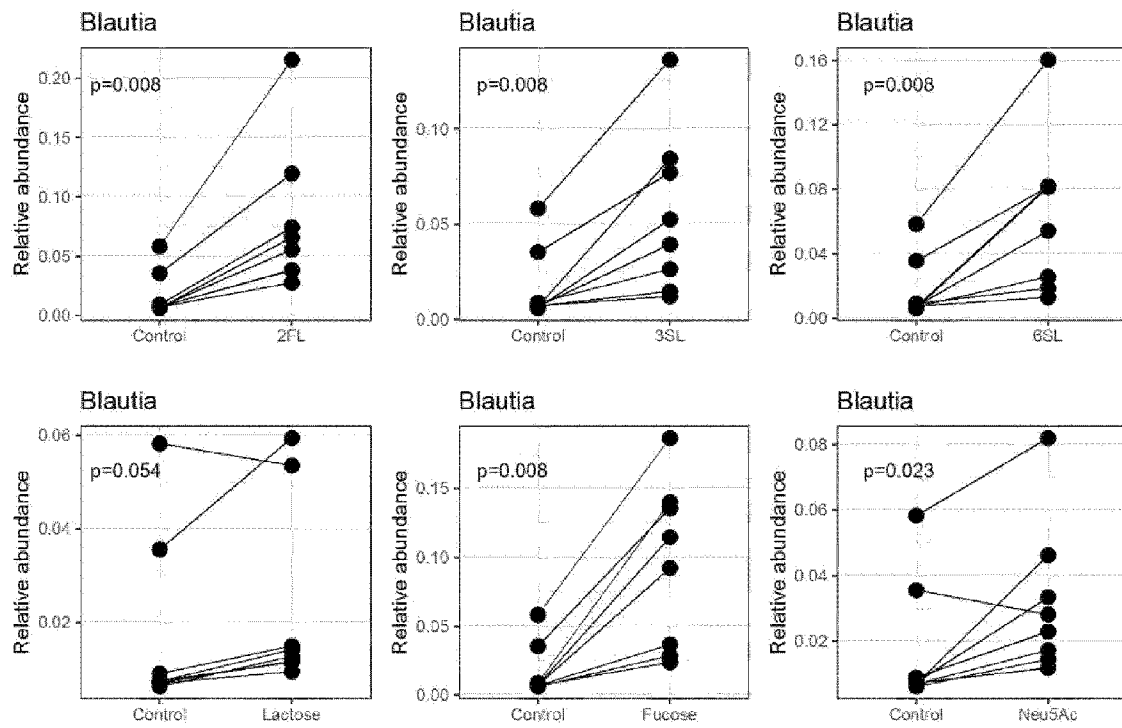
[図1]



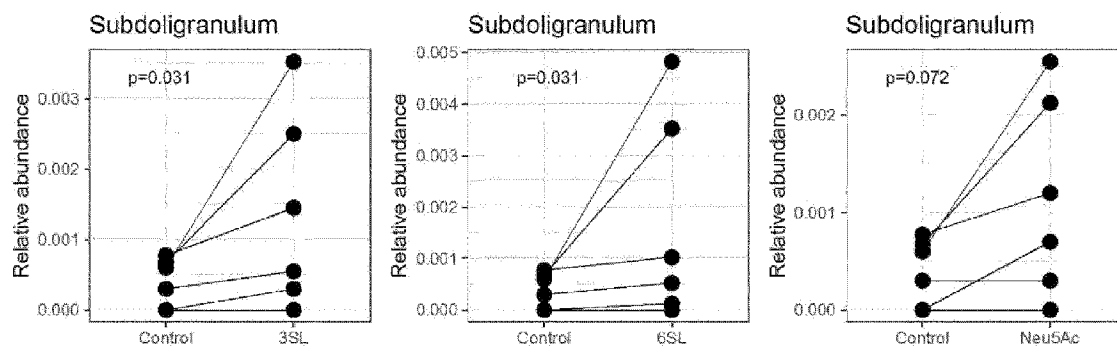
[図2]



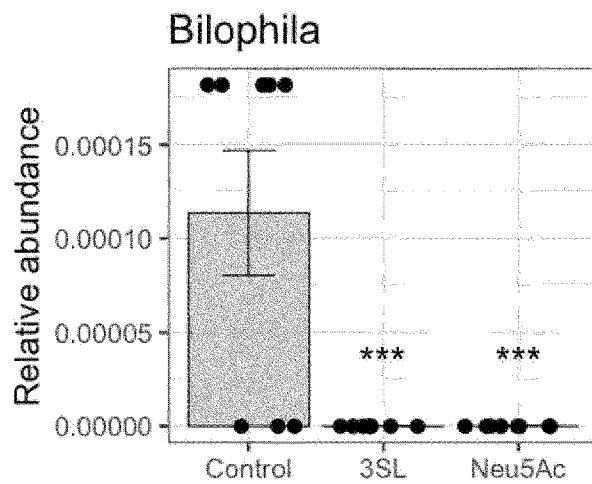
[図3]



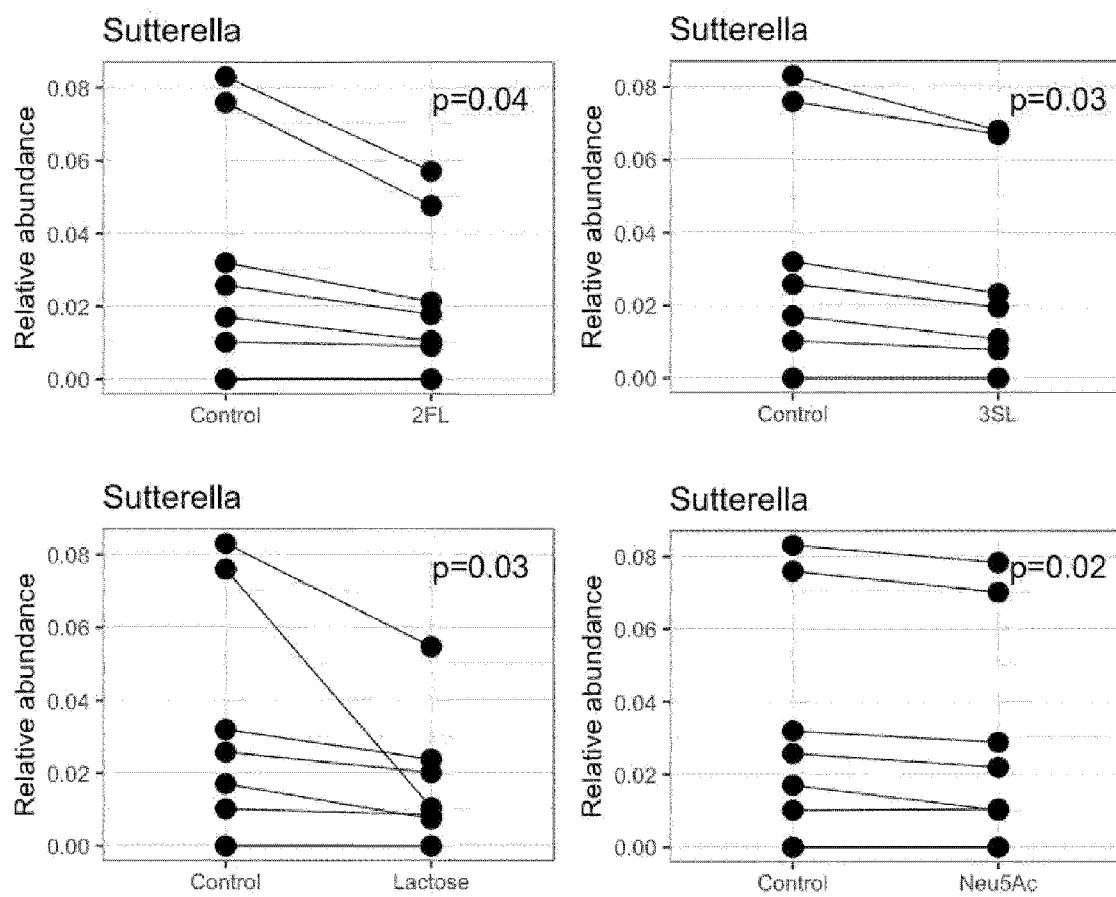
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/010496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L 33/125(2016.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A23L 33/135(2016.01)i; A61K 31/7004(2006.01)i; A61K 31/7008(2006.01)i; A61K 31/7012(2006.01)i; A61K 31/7016(2006.01)i; A61K 31/702(2006.01)i; A61K 35/20(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/12(2006.01)i; A61P 1/14(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 9/06(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/20(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07H 3/02(2006.01)i; C07H 3/04(2006.01)i; C07H 3/06(2006.01)i; C07H 3/08(2006.01)i; C12N 1/20(2006.01)i

FI: A23L33/125; A23L33/10; A23L33/135; A61K31/7004; A61K31/7008; A61K31/7012; A61K31/7016; A61K31/702; A61K35/20; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/12; A61P1/14; A61P1/16; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/04; A61P9/06; A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P29/00; A61P29/00 101; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/08; A61P43/00; A61P43/00 105; C07H3/02; C07H3/04; C07H3/06; C07H3/08; C12N1/20 A; C12N1/20 E

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)

A23L33/125; A23L33/10; A23L33/135; A61K31/7004; A61K31/7008; A61K31/7012; A61K31/7016; A61K31/702; A61K35/20; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/12; A61P1/14; A61P1/16; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/04; A61P9/06; A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P29/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/08; A61P43/00; C07H3/02; C07H3/04; C07H3/06; C07H3/08; C12N1/20

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)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/AGRICOLA/FSTA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017-533915 A (GLYCOM A/S) 16 November 2017 (2017-11-16) claims 1-16, paragraphs [0016]-[0022], examples	1-11
X	JP 2021-504420 A (GLYCOM A/S) 15 February 2021 (2021-02-15) claims 1-36, examples	1-5, 7-11

☒ 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

12 May 2023

Date of mailing of the international search report

23 May 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/010496**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/036225 A1 (PROLACTA BIOSCIENCE, INC.) 17 February 2022 (2022-02-17) claims 1-78, examples	1-11
X	US 2018/0064739 A1 (MEAD JOHNSON NUTRITION CO.) 08 March 2018 (2018-03-08) claims 1-20, examples	1-5, 7-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/010496

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2017-533915	A	16 November 2017	US 2016/0243138 A1 claims 1-16, paragraphs [0025]-[0048], examples WO 2016/066175 A1 CN 107073021 A	
JP	2021-504420	A	15 February 2021	US 2020/0323921 A1 claims 1-36, examples WO 2019/106620 A1 CN 111683665 A	
WO	2022/036225	A1	17 February 2022	(Family: none)	
US	2018/0064739	A1	08 March 2018	WO 2018/048603 A1 claims 1-20, examples TW 201822650 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））		
A23L 33/125(2016.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A23L 33/135(2016.01)i; A61K 31/7004(2006.01)i; A61K 31/7008(2006.01)i; A61K 31/7012(2006.01)i; A61K 31/7016(2006.01)i; A61K 31/702(2006.01)i; A61K 35/20(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/12(2006.01)i; A61P 1/14(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 9/06(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/20(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07H 3/02(2006.01)i; C07H 3/04(2006.01)i; C07H 3/06(2006.01)i; C07H 3/08(2006.01)i; C12N 1/20(2006.01)i FI: A23L33/125; A23L33/10; A23L33/135; A61K31/7004; A61K31/7008; A61K31/7012; A61K31/7016; A61K31/702; A61K35/20; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/12; A61P1/14; A61P1/16; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/04; A61P9/06; A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P29/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/08; A61P43/00; C07H3/02; C07H3/04; C07H3/06; C07H3/08; C12N1/20 A; C12N1/20 E		
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））		
A23L33/125; A23L33/10; A23L33/135; A61K31/7004; A61K31/7008; A61K31/7012; A61K31/7016; A61K31/702; A61K35/20; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/12; A61P1/14; A61P1/16; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/04; A61P9/06; A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P29/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/08; A61P43/00; C07H3/02; C07H3/04; C07H3/06; C07H3/08; C12N1/20		
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		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語）		
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/AGRICOLA/FSTA (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	JP 2017-533915 A（グリコム・アクティゼルスカブ）16.11.2017（2017-11-16） 請求項1-16、段落0016-0022、実施例	1-11
☒ 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、一般的な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
12.05.2023		23.05.2023
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） 正 知晃 40 3648 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
X	JP 2021-504420 A (グリコム・アクティーゼルスカブ) 15.02.2021 (2021 - 02 - 15) 請求項1-36、実施例	1-5, 7-11
X	WO 2022/036225 A1 (PROLACTA BIOSCIENCE, INC.) 17.02.2022 (2022 - 02 - 17) 請求項1-78、実施例	1-11
X	US 2018/0064739 A1 (MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY) 08.03.2018 (2018 - 03 - 08) 請求項1-20、実施例	1-5, 7-11

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/JP2023/010496

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-533915	A	16.11.2017	US	2016/0243138	A1	
				請求項1-16、段落 0025-0048、実施例			
				WO	2016/066175	A1	
				CN	107073021	A	
JP	2021-504420	A	15.02.2021	US	2020/0323921	A1	
				請求項1-36、実施例			
				WO	2019/106620	A1	
				CN	111683665	A	
WO	2022/036225	A1	17.02.2022	(ファミリーなし)			
US	2018/0064739	A1	08.03.2018	WO	2018/048603	A1	
				請求項1-20、実施例			
				TW	201822650	A	