

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年3月11日(11.03.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/045138 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 1/00 (2006.01) *A23K 20/105* (2016.01)
A61P 1/06 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61P 1/10 (2006.01) *A61K 31/122* (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01) *A61K 35/74* (2015.01)
A61P 43/00 (2006.01)

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/033384

(22) 国際出願日: 2020年9月3日(03.09.2020)

(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 2019-161387 2019年9月4日(04.09.2019) JP

(71) 出願人: E N E O S 株式会社 (ENEOS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008162 東京都千代田区大手町一丁目1番2号 Tokyo (JP).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: 河村 萌(KAWAMURA Moe); 〒1008162 東京都千代田区大手町一丁目1番2号 J X T G エネルギー株式会社内 Tokyo (JP). 川嶋 祐貴(KAWASHIMA Yuki); 〒1008162 東京都千代田区大手町一丁目1番2号 J X T G エネルギー株式会社内 Tokyo (JP). 林 雅浩(HAYASHI Masahiro); 〒1008162 東京都千代田区大手町一丁目1番2号 J X T G エネルギー株式会社内 Tokyo (JP).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(74) 代理人: 中村 行孝, 外(NAKAMURA Yukitaka et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1丁目6番6号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

(54) Title: COMPOSITION FOR IMPROVING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

(54) 発明の名称: 過敏性腸症候群の改善のための組成物

(57) Abstract: The present invention provides a novel composition for improving stool abnormalities or gastrointestinal diseases associated therewith such as irritable bowel syndrome. More specifically, a composition for improving stool abnormalities or gastrointestinal diseases associated therewith such as irritable bowel syndrome is used, the composition comprising at least one carotenoid including adonixanthin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、新規な、便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群の改善のための組成物を提供する。より詳細には、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる、便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群の改善のための組成物を用いる。



WO 2021/045138 A1

明 細 書

発明の名称：過敏性腸症候群の改善のための組成物

関連出願の参照

[0001] 本特許出願は、2019年9月4日に提出された日本国特許出願2019-161387号に基づく優先権の主張を伴うものであり、かかる先の特許出願における全開示内容は、引用することにより本明細書の一部とされる。

技術分野

[0002] 本発明は、便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群の改善のための組成物に関する。

背景技術

[0003] 下痢、便秘等の便通異常、腹痛等の症状は、炎症や腫瘍といった様々な腸管等の消化管の器質的変化を伴う疾患とともに、内視鏡検査や造影剤を使用した検査で器質的には全く異常のない多くの疾患においても見られる症状である。これらの症状を呈する疾患として過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome（IBS））が知られている。過敏性腸症候群は、炎症、腫瘍等の器質的病変が認められないにもかかわらず、腹痛や腹部不快感等の下腹部を中心とした腹部症状、および／または便秘や下痢等の便通異常をきたす腸管の機能性疾患である。過敏性腸症候群は、その排便数や便性状等の違いから、便秘型、下痢型、混合型および分類不明型に分類することができる。

[0004] 現在、過敏性腸症候群の治療法としては、生活習慣の改善、食事療法、薬物療法が行なわれている。薬物としては、抗コリン薬等が使用されている。しかしながら、依然として、過敏性腸症候群を効果的に改善しうるものが求められている。

[0005] 一方、アドニキサンチンおよびアスタキサンチンはカロテノイドの一種であり、動物、植物、微生物に広く分布している。また、アドニキサンチンやアスタキサンチンには種々の効果があることが報告されている。例えば、特許文献1には、アスタキサンチンを主成分とするカロテノイド混合物が網膜

障害予防に有用であり得ると記載されている。

- [0006] しかしながら、アドニキサンチンおよび／またはアスタキサンチンと、過敏性腸症候群をはじめとする、便通異常またはそれに関与する消化管疾患との関係については何ら報告されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2015-140346号公報

発明の概要

- [0008] 本発明は、効果的に便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群を改善するための新たな技術的手段を提供する。
- [0009] 本発明者らは、今般、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる一種以上のカロテノイドが、便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群を効果的に改善することを見出した。本発明は、かかる知見に基づくものである。
- [0010] 本発明には、以下の発明が包含される。

[1] アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる、過敏性腸症候群の改善のための組成物。

[2] 前記カロテノイドが、アスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含んでなる、[1]に記載の組成物。

[3] 前記カロテノイドが、微生物、動物もしくは植物由来物または化学合成品である、[1]または[2]に記載の組成物。

[4] 前記微生物が、パラコッカス・カロティニファシエンス(*Paracoccus carotinifaciens*)である、[3]に記載の組成物。

[5] 前記過敏性腸症候群が、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を有する、[1]～[4]のいずれか一つに記載の組成物。

[6] 便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善するための、アドニキサンチンまたはその薬学的

に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物。

[7] 前記カロテノイドが、アスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含んでなる、[6]に記載の組成物。

[8] 前記便通異常が、下痢、便秘またはその組み合わせである、[6]または[7]に記載の組成物。

[9] ヒトのための、[1]～[8]のいずれか一つに記載の組成物。

[10] 前記組成物が飲食品または食品添加物である、[1]～[9]のいずれか一つに記載の組成物。

[11] 前記組成物が機能性食品である、[1]～[10]のいずれか一つに記載の組成物。

[12] 前記組成物が医薬品である、[1]～[9]のいずれか一つに記載の組成物。

[13] 過敏性腸症候群の改善のための組成物の製造における、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの使用。

[14] 対象の過敏性腸症候群を改善する方法であって、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法。

[15] 過敏性腸症候群の改善のための、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの使用。

[16] 過敏性腸症候群の改善のための、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイド。

[17] Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Gene6430527G18Rik、Tuba1a、Gja1、Serpini1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zfp605、Usp22、Eif3e、Stac3、Ccadc144b、Rpl31、Zfp101、Zfp605、Nadk、E130309D02Rik、1190003J15Rik、4833447P13Rik、5930436019Rik、Chm、A230057D06Rik、Dclk1、Cdc123、Hmgb1、Zbtb11、Hp、Hsph1、IgG2akappa、VP7-specific Ab、Ig (lambda, consta

nt)、Ig (lambda, variable)、Dbp、Nrg1、Faim3、およびSerpine1からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を抑制するための、[1] ~ [12] のいずれか一つに記載の組成物。

[18] Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35、Cox6b2、Fxyd6、Nckap1l、Brdt、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5、Pts、Chchd5、Echdc2、Fuca1、Anks1、Ap1s1、Kcnq2、Bcan、Rap2b、1700113I22Rik (Ptges3l)、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdla2、Erp27、Ctrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b、Rnase1、Reg3g、Mrps35、Bfar、Expi、Rb1cc1、Eaf1、Serpini2、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2、Ceacam12、Zfp362、Lepr、Tff2、Tmed6、Bpgm、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4、Akr1c18、Psm4、Polr2c、Osr2、Eml1、Rbpjl、Atp2b4、Cnih2、Lage3、Rab5a、Pigyl、Rpl17およびAkr1c18からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を促進するための、[1] ~ [12] および [17] のいずれか一つに記載の組成物。

[0011] 本発明によれば、効果的に対象の便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群を改善することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]対照群、アスタキサンチン群、またはアドニキサンチン群における、1日目（水回避ストレス負荷1日目）の排便数と14日目（水回避ストレス負荷4日目）の排便数との差を示すグラフである。

[図2]水回避ストレスにより前頭葉で発現が亢進され、かつ、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$) は、WAS無し対照群の遺伝子の蛍光強度に対する、WAS有り対照群、アスタキサンチン投与群またはアドニキサンチン投与群の遺伝子の蛍光強度のFold changeをlog

₂で変換した値を示す。

[図3]水回避ストレスにより前頭葉で発現が亢進され、かつ、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図4]水回避ストレスにより前頭葉で発現が亢進され、かつ、アドニキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図5]水回避ストレスにより前頭葉で発現が抑制され、かつ、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図6]水回避ストレスにより前頭葉で発現が抑制され、かつ、アスタキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図7]水回避ストレスにより前頭葉で発現が抑制され、かつ、アドニキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図8]水回避ストレスにより大腸で発現が亢進され、かつ、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図9]水回避ストレスにより大腸で発現が亢進され、かつ、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図10]水回避ストレスにより大腸で発現が亢進され、かつ、アドニキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図11]水回避ストレスにより大腸で発現が抑制され、かつ、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のFold change ($\log_2$)は図2と同様である。

[図12]水回避ストレスにより大腸で発現が抑制され、かつ、アスタキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のF o l d c h a n g e (l o g ₂) は図2と同様である。

[図13]水回避ストレスにより大腸で発現が抑制され、かつ、アドニキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示す。図中のF o l d c h a n g e (l o g ₂) は図2と同様である。

発明の具体的説明

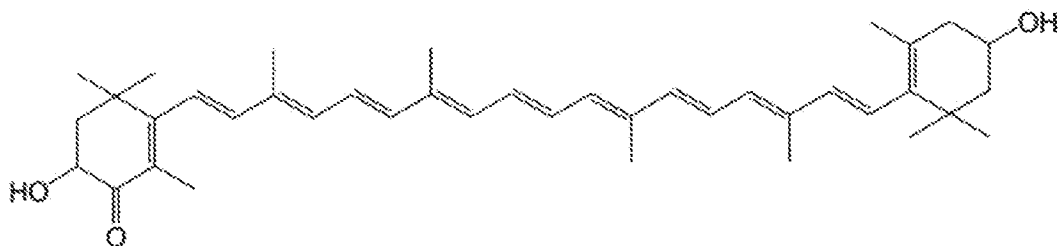
[0013] 本発明の、便通異常またはそれに関与する消化管疾患、例えば、過敏性腸症候群の改善のための組成物は、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなることを特徴としている。上述のようなカロテノイドが後述の試験例1に示される通り、便通異常を顕著に抑制しうることは意外な事実である。

[0014] カロテノイド

一つの態様によれば、本発明のカロテノイドとしては、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドが挙げられる。

[0015] アドニキサンチンの化学式は3,3'-dihydroxy- β , β -carotene-4-one (C₄₀H₅₄O₃、分子量582.869)であり、構造式は下記式で表される。

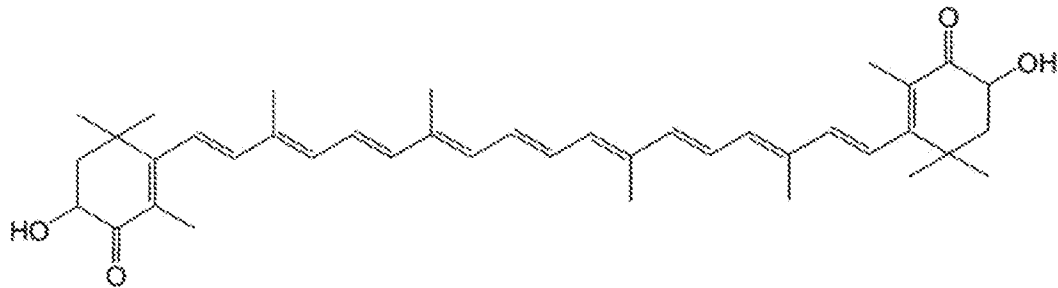
[化1]



[0016] 好ましい態様によれば、本発明のカロテノイドとしては、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩と共にアスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む二種以上のカロテノイドの組合せまたは混合物が挙げられる。

[0017] アスタキサンチンは、赤色の色素でカロテノイドの一種キサントフィルに属しており、その化学式は3,3'-dihydroxy- β,β -carotene-4,4'-dione ($C_{40}H_{52}O_4$ 、分子量596.852)であり、構造式は下記式で表される。

[化2]



[0018] また、別の態様によれば、本発明のカロテノイドとしては、アドニキサンチン、アスタキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドが挙げられる。

[0019] また、さらに別の態様によれば、本発明のカロテノイドとしては、アスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドが挙げられる。

[0020] また、本発明のカロテノイドは、遊離体、脂肪酸エステル体であってもよい。上記カロテノイドは、吸収性の観点から、遊離体を使用することが好ましい。

[0021] また、本発明のカロテノイドは、光学異性体、シストランス異性体等の立体異性体であってもよい。

アドニキサンチンの光学異性体としては、3S, 3'R-体、3S, 3'S-体、3R, 3'S-体および3R, 3'R-体からなる群から選ばれる少なくとも1つを挙げることができ、好ましくは、3S, 3'R-体である。また、アドニキサンチンのシストランス異性体としては、シス体、トランス体またはそれらの組み合わせであってもよい。アドニキサンチンのシストランス異性体として、好ましくは、シス体およびトランス体の組み合わせである。

アスタキサンチンの光学異性体としては、例えば、3 S, 3' S-体、3 S, 3' R-体 (meso-体)、3 R, 3' R-体からなる群から選ばれる少なくとも1つを挙げることができ、好ましくは、3 S, 3' S-体である。また、アスタキサンチンは分子中央の共役二重結合のシス体、トランス体の異性体またはそれら組み合わせであってもよい。シス体としては、例えば、9-シス体、13-シス体、15-シス体、ジシス体またはそれらの組み合わせが挙げられる。アスタキサンチンは、好ましくは、シス体、トランス体の異性体の組み合わせである。

[0022] また、本発明のカロテノイドは有効成分として用いることが好ましい。

[0023] 本発明において、カロテノイドは、薬学的に許容可能な塩の形態であってもよく、これらの塩も本発明におけるカロテノイドに含まれる。本発明において、カロテノイドは、酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明において、薬学的に許容可能な塩は、アドニキサンチンおよび／またはアスタキサンチンと薬学的に許容可能な塩を形成するものであれば特に限定されない。具体的には、例えば、ハロゲン化水素酸塩（例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えば、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩等）等が挙げられるが、これに限定されない。

[0024] 本発明のカロテノイドは、市販品であってもよく、あるいは従来の化学合成法により製造された化学合成品、微生物による発酵法、または微生物、動物もしくは植物等からの抽出および精製等により製造された微生物、動物または植物由来物（天然由来）を使用することができる。かかる微生物は、細

菌、藻類、酵母を含む。ここで、微生物、動物または植物由来物とは、微生物、動物または植物から得られる産生物であり、好ましくは、パラコッカス属微生物由来物である。ここで、パラコッカス (*Paracoccus*) 属微生物としては、パラコッカス・カロティニファシエンス (*Paracoccus carotinifaciens*)、パラコッカス・マークシイ (*Paracoccus marcusii*)、パラコッカス・ヘウンデシス (*Paracoccus haeundaensis*) およびパラコッカス・ゼアキササンチニファシエンス (*Paracoccus zeaxanthinifaciens*) が好ましく用いられ、より好ましくは、パラコッカス・カロティニファシエンスである。パラコッカス属微生物の具体的な菌株の例として、パラコッカス・カロティニファシエンス E-396 株およびパラコッカス属細菌 A581-1 株 (FERM BP-4671) が挙げられ、これらの変異株も本発明に好ましく用いられる。

[0025] 例えば、微生物からのアスタキサンチンおよびアドニキサンチンの抽出および精製方法として下記の方法が挙げられる。パラコッカス・カロティニファシエンスの乾燥菌体を、アセトンを使用する室温抽出に供し、抽出液をエバポレーターで濃縮乾固する。濃縮乾固物をクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラム (シリカゲルとして、製品名「シリカゲル60」(ナカライテスク株式会社) を使用) にて各カロテノイドを分離する。例えば、前記シリカゲルカラムからアセトンで溶出する画分をさらに HPLC (Shim-pack PRC-SIL、15 μ m、25 cm $\times$ 20 mm ID (株式会社島津製作所)、アセトン：ヘキサン (4 : 6)) で精製することで、アドニキサンチン遊離体を得ることができる。また、前記シリカゲルカラムからアセトン：ヘキサン (5 : 5) で溶出する画分を濃縮し、4 $^{\circ}$ C で放置することで、アスタキサンチン遊離体を結晶として得ることができる。

[0026] さらに、本発明の組成物においては、アドニキサンチンおよびアスタキサンチンを含むカロテノイド混合物を使用してもよい。かかるカロテノイド混合物は、アドニルピン、カンタキサンチン、アステロイデノン、 β -カロテン、エキネノンおよび3-ヒドロキシエキネノンからなる群から選択される

少なくとも一つをさらに含むことが好ましい。また、上記カロテノイド混合物は、アドニルビン、カンタキサンチン、アステロイデノン、 β -カロテン、エキネノンおよび3-ヒドロキシエキネノンをさらに含むことがさらに好ましい。例えば、特開2007-261972号公報、特開2009-50237号公報に記載の方法に準じてパラコッカス・カロティニファシエンスの乾燥菌体から抽出したカロテノイド混合物は、アスタキサンチン、アドニキサンチンを含み、好ましくはアドニルビン、カンタキサンチン、アステロイデノン、 β -カロテン、エキネノン、および3-ヒドロキシエキネノンからなる群から選択される少なくとも一つをさらに含む。

[0027] 本発明の組成物におけるカロテノイドの含有量は、本発明の効果を妨げない限り特に限定されないが、組成物全体に対し、例えば、0.001~99質量%が挙げられ、好ましくは0.003~98質量%、より好ましくは0.005~97質量%、さらに好ましくは0.01~96質量%である。なお、上記カロテノイドの含有量は、例えば、上記カロテノイドがアドニキサンチンのみである場合アドニキサンチンの含有量であり、上記カロテノイドが複数種のカロテノイド（例えば、アドニキサンチンとアスタキサンチン）の混合物である場合、複数種のカロテノイドの合計の含有量とされる。本発明の組成物におけるアスタキサンチンおよびアドニキサンチンの含有量は、HPLC法により、Toxicol Rep. 2014 Aug 25;1:582-588.に記載の手順に従って測定することができる。

[0028] 本発明の組成物は、上記カロテノイドと共に、所望により経口上許容可能または薬学的に許容可能な添加剤を配合した組成物として提供することができる。上記添加剤として、溶剤、溶解補助剤、溶解剤、滑沢剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、保存剤、防腐剤、界面活性剤、調整剤、キレート剤、pH調整剤、緩衝剤、賦形剤、増粘剤、着色剤、芳香剤または香料等が挙げられる。

[0029] 本発明の組成物は、上記カロテノイドおよび所望により経口上許容可能または薬学的に許容可能な添加剤を混合、溶解、分散、懸濁する等の公知の手

法により、調製することができる。また、本発明の組成物の調製においては、本発明の効果を妨げない限り、上記手法により調製された混合物、溶解物、分散物、懸濁物等に、均質化処理や殺菌処理を施してもよい。

[0030] また、本発明の組成物の形態は、本発明の効果を妨げない限り、特に制限されず、固形状、半固形状（ペースト、ゲルを含む）または液状（油状、スラリー状を含む）であってもよいが、固形状または液状であることが好ましい。

[0031] また、本発明の組成物の剤形は、本発明の効果を妨げない限り特に限定されないが、注射剤、錠剤（例えば、裸錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶錠、徐放錠、口腔内崩壊錠、舌下錠、チュアブル錠等）、カプセル剤（例えば、硬カプセル、軟カプセル）、エリキシル剤、丸剤、粉剤、散剤、顆粒剤、水剤、トローチ剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤、ゼリー剤、吸入剤、エアロゾル剤、粉末吸入剤、坐剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、バップ剤、ローション剤、点滴剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤等が挙げられる。本発明の組成物の剤形は、経口摂取または投与用の剤形であることが好ましく、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、乳剤、液剤、懸濁剤、水剤、トローチ剤、ゼリー剤等が挙げられる。

[0032] 本発明の組成物の投与または摂取方法としては、特に限定されないが、点滴、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、皮内注射等の注射、経口、経粘膜、経皮、鼻腔内、口腔内、腹腔内等による投与または摂取が挙げられ、好ましくは、経口摂取または投与である。

[0033] 本発明の組成物としては、食品もしくは飲料等の飲食品、食品添加物、飼料、医薬品、医薬部外品、または化粧料が挙げられ、摂取の簡便性の観点から飲食品が好ましい。

[0034] 本発明の飲食品は、本発明の組成物をそのまま飲食品として調製したもの、各種タンパク質、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、植物エキス、他の有効成分（例えば、乳酸菌、バチルス属菌（*Bacillus*）等の細菌、酵母等の

真菌、食物繊維、DHAまたはEPA)等を更に配合したもの、本発明の組成物を溶液状等の液状、半固形状または固形状にしたものでよく、また、本発明の組成物を一般の飲食品へ添加したものであってもよい。

[0035] 上記飲食品としては、具体的には、例えば、即席麺、レトルト食品、缶詰、電子レンジ食品、即席スープ・みそ汁類、フリーズドライ食品等の即席食品類；清涼飲料、果汁飲料、野菜飲料、豆乳飲料、コーヒー飲料、茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、アルコール飲料、ゼリー飲料等の飲料類；栄養ドリンク；パン、パスタ、麺、ケーキミックス、パン粉等の小麦粉製品；飴、グミ、ゼリー、キャラメル、チューイングガム、チョコレート、クッキー、ビスケット、ケーキ、パイ、スナック、クラッカー、和菓子、デザート菓子等の菓子類；栄養バー；スポーツバー；ソース、トマト加工調味料、風味調味料、調理ミックス、たれ類、ドレッシング類、つゆ類、カレー・シチューの素類等の調味料；加工油脂、バター、マーガリン、マヨネーズ等の油脂類；乳飲料、ヨーグルト類、乳酸菌飲料、アイスクリーム類、クリーム類等の乳製品；農産缶詰、ジャム・マーマレード類、シリアル等の農産加工品；ハム、ベーコン、ソーセージ、焼き豚等の畜肉加工食品；冷凍食品等を例示することができるが、これらに限定されない。

[0036] 本発明の飲食品には、健康食品、サプリメント、機能性食品（例えば、特定保健用食品、栄養機能食品または機能性表示食品を含む）、特別用途食品（例えば、病者用食品、乳児用調製粉乳、妊産婦、授乳婦用粉乳またはえん下困難者・咀嚼困難者用食品を含む）または乳児用液体調製乳（乳児用液体ミルクともいう）も包含される。後述のように、本発明の組成物は、過敏性腸症候群の改善作用、または、便秘異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善作用を有することから、過敏性腸症候群の改善、または、便秘異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善のための飲食品が提供される。すなわち、本発明の飲食品は、腹痛のヒトのための、腹部不快感を有するヒトのための、または、便秘異常のヒトのための飲食品として提供できる

。さらに、機能性食品等の飲食品において、「お腹が痛い方に」、「お腹に不快感がある方に」、「便通（例えば、下痢、便秘等）でお困りの方に」等の表示を付して提供してもよい。

[0037] 本発明の組成物の摂取量または投与量は、特に限定されず、組成物の処方、カロテノイドの種類、純度、対象の種類、対象の年齢または体重、症状、摂取または投与時間、組成物の形態、摂取または投与方法、本発明のカロテノイド以外のカロテノイドまたは薬剤の組み合わせ等に依存して決定できる。また、本発明の組成物は、過敏性腸症候群の改善、または、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善のための有効量となるように、1日の摂取量単位の形態から構成されることが好ましい。例えば、本発明の組成物を経口摂取する場合、本発明のカロテノイドが体重60kgの成人1人1日当たり0.01～1000mg、好ましくは0.05～100mg、より好ましくは0.1～50mgの範囲の摂取量または投与量となるように該カロテノイドを組成物に配合することができる。本発明のカロテノイドと組み合わせて用いる本発明のカロテノイド以外のカロテノイドまたは薬剤も、それぞれ臨床上用いられる摂取量または投与量を基準として適宜決定できる。

[0038] また、本発明の組成物の1日の摂取量または投与量は、上述の組成物の摂取量または投与量と同様、組成物の処方等に応じて適宜選択されるものである。本発明の組成物の1日の摂取量または投与量は、例えば1回または複数回で対象に摂取させるかまたは投与してもよいが、1回で対象に摂取させるかまたは投与することが好ましい。したがって、本発明の組成物の1日の摂取または投与回数は、1日に1～5回が挙げられ、好ましくは、1日に1～3回であり、より好ましくは、1日に1回である。

[0039] 本発明の一つの態様によれば、本発明の組成物を適用する対象は、本発明の効果を妨げない限り特に限定されないが、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒト等の霊長類、犬、猫である。当該対象は健常者（健常動物）であっても患者（患者動物）であってもよい。

[0040] 本発明の組成物によれば、過敏性腸症候群の対象における排便数を効果的に抑制することができる。したがって、本発明の組成物によれば、過敏性腸症候群を改善することが可能である。したがって、本発明の一つの態様によれば、本発明の組成物は、過敏性腸症候群の改善のための組成物として提供される。ここで、本明細書における疾患の「改善」または症状の「改善」とは、疾患または症状の進展または悪化を、医療行為により止める、緩和するまたは遅延させるという「治療」の意味を含むだけでなく、疾患または症状の進展または悪化を、非医療行為により止める、緩和するまたは遅延させることも含む。さらに、「改善」は、疾患または症状の想定される悪化に対して事前に備え、疾患または症状の発生または再発を未然に非医療行為または医療行為により防ぐという「予防」の意味を含む。

[0041] 上記過敏性腸症候群としては、特に限定されないが、例えば、便秘型、下痢型、混合型または分類不明型過敏性腸症候群が挙げられ、好ましくは、便秘型、下痢型、または混合型過敏性腸症候群である。かかる過敏性腸症候群の分類は、Rome III 診断基準により分類される (Longstreth et al., *Gastroenterology*, 2006; 130: 1480-1491)。また、上記過敏性腸症候群は、便通異常（例えば、便秘、下痢、またはその組合せ等）、腹部症状（例えば、腹痛、腹部膨満感、腹部不快感、またはその組合せ等）からなる群から選択される少なくとも一つの症状を有してもよい。

[0042] また、本発明の別の態様によれば、本発明の組成物は便通異常（例えば、便秘、下痢、またはその組合せ等）、および腹部症状（例えば、腹痛、腹部膨満感、腹部不快感またはその組合せ等）からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善することが可能である。かかる症状は、腸疾患等の消化管疾患の症状またはそれに起因する症状であってもよい。したがって、本発明の組成物は、便通異常および腹部症状からなる群から選択される少なくとも一つの症状またはそれらに關与する消化管疾患の改善のための組成物として提供される。上記消化管疾患としては、例えば、環境に起因する疾患、機能性腸疾患等の機能性消化管疾患が挙げられる。機能性腸疾患としては、

具体的には、機能性腹部膨満、機能性便秘、機能性下痢、過敏性腸症候群、特定不能機能性腸疾患が挙げられる。

[0043] 本発明の一つの態様によれば、本発明の組成物は、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を効果的に抑制することができる。ここで、遺伝子の発現抑制とは、遺伝子の発現亢進の抑制または緩和を含んでよい。かかる遺伝子としては、ストレスにより前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子が好ましく、過敏性腸症候群の対象、ならびに／または、便通異常および腹部症状から選択される少なくとも一つの症状を有する対象の前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子がより好ましい。上記ストレスとしては、特に限定されないが、心理的および／または身体的ストレスが挙げられ、具体的には、例えば、水回避ストレス、拘束ストレス、バルーンを使った大腸伸展刺激、水浸ストレス、低温ストレス、幼児期に母子分離する慢性ストレス、TNBS (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid) 投与炎症、マウス旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 感染が挙げられ、好ましくは水回避ストレスである。

[0044] 上述の、前頭葉で発現が亢進される遺伝子としては、ストレス、炎症および／または肥満に関する遺伝子（例えば、Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Dcl1等）、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Gene6430527G18Rik、Tuba1a、Gja1、Serpini1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zbtb11等）、DNA修復に関する遺伝子（例えば、Zfp605、Hmgb1等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Usp22等）、細胞周期、細胞増殖、糖尿病、炎症に関する遺伝子（Cdc123等）、アポトーシスおよび／または細胞老化に関する遺伝子（例えば、Eif3e等）、細胞運動性に関する遺伝子（例えば、Stac3等）、痛みに関する遺伝子（例えば、Ccgc144b等）、転写に関する遺伝子（例えば、Rpl31、Zfp101、Zfp605等）、NAD代謝に関する遺伝子（例えば、Nadk等）、尿酸代謝に関する遺伝子（例えば、1190003J15Rik等）、lncRNAに関する遺伝子（例えば、4833447P13Rik等）、網膜障害に関する遺伝子（例えば、Chm等）、E130309D02Rik、5930436019Rik、A230057D

06Rik等が挙げられる。

[0045] 上述の、大腸で発現が亢進される遺伝子としては、ストレスおよび／または炎症に関する遺伝子（例えば、Hp等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Hsph1等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、IgG2akappa, VP7-specific Ab、Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)等）、サーカディアンリズムおよび／または高血圧に関する遺伝子（例えば、Dbp等）、神経細胞発達および／または保護に関する遺伝子（例えば、Nrg1等）、抗アポトーシスおよび／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Faim3等）、凝固線溶系および／またはアポトーシスに関する遺伝子（例えば、Serpine1等）等が挙げられる。

[0046] 本発明の好ましい態様によれば、本発明の組成物は、前頭葉で発現が亢進される遺伝子、好ましくは、ストレスにより前頭葉で発現が亢進される遺伝子、具体的には、Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Gene6430527G18Rik、Tuba1a、Gja1、Serpini1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zfp605、Usp22、Eif3e、Stac3、Ccdc144b、Rpl31、Zfp101、Zfp605、Nadk、E130309D02Rik、1190003J15Rik、4833447P13Rik、5930436019Rik、Chm、A230057D06Rik、Dclk1、Cdc123、Hmgb1、およびZbtb11からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を抑制することが可能である。

[0047] 本発明の別の好ましい態様によれば、本発明の組成物は、大腸で発現が亢進される遺伝子、好ましくは、ストレスにより大腸で発現が亢進される遺伝子、具体的には、Hp、Hsph1、IgG2akappa, VP7-specific Ab、Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)、Dbp、Nrg1、Faim3、およびSerpine1からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を抑制することが可能である。

[0048] 本発明の一つの態様によれば、本発明の組成物は、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を効果的に促進することができる。ここで、遺伝子の発現促進とは、遺伝子の発現抑制の緩和を含んでよい。かかる遺伝子としては、ストレスにより前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子が好

ましく、過敏性腸症候群の対象、ならびに／または、便通異常および腹部症状から選択される少なくとも一つの症状を有する対象の前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子がより好ましい。

[0049] 上述の、前頭葉で発現が抑制される遺伝子としては、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8、Anks1、Ap1s1、Kcnq2、Bcan等）、ストレスおよび／または炎症応答に関する遺伝子（例えば、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac等）、ミトコンドリアおよび／またはエネルギー産生に関する遺伝子（例えば、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35等）、細胞運動性に関する遺伝子（例えば、Cox6b2等）、細胞膜に関する遺伝子（例えば、Fxyd6、Nckap1l等）、転写および／または翻訳に関する遺伝子（例えば、Brdt、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5等）、糖尿病、肥満および／または脂質代謝に関する遺伝子（例えば、Pts、Chchd5、Echdc2、Fuca1等）、細胞骨格に関する遺伝子（例えば、Rap2b等）、プロスタグランジンE生成の可能性に関する遺伝子（例えば、1700113I22Rik (Ptges3l)等）等が挙げられる。

[0050] 上述の、大腸で発現が抑制される遺伝子としては、ストレス、酸化、炎症応答、消化酵素および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1等）、ストレス、酸化、炎症応答、消化酵素および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdla2、Erp27等）、抗酸化および／または抗炎症に関する遺伝子（例えば、Ctrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b等）、抗炎症および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Rnase1等）、抗アポトーシス、腫瘍および／またはミトコンドリアに関する遺伝子（例えば、Reg3g、Mrps35、Bfar等）、アポトーシス、オートファジーおよび／または抗腫瘍に関する遺伝子（例えば、Expi、Rblcc1、Eaf1等）、アポトーシスおよび／または抗腫瘍に関する遺伝子（例えば、Serpini2等）、抗アポトーシス

、腫瘍および／またはクローン病に関する遺伝子（例えば、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、Ceacam12、Zfp362等）、免疫応答および／または抗炎症に関する遺伝子（例えば、Lepr、Tff2等）、糖代謝および／または糖尿病に関する遺伝子（例えば、Tmed6、Bpgm等）、脂質代謝、肥満および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4等）、ステロイド代謝に関する遺伝子（例えば、Akr1c18等）、細胞増殖および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Psb4、Polr2c等）、細胞発達に関する遺伝子（例えば、Osr2、Eml1等）、細胞発達、ホメオスタシスおよび／または消化酵素に関する遺伝子（例えば、Rbpjl等）、神経細胞保護に関する遺伝子（例えば、Atp2b4等）、痛風に関する遺伝子（例えば、Cnih2等）、翻訳および／または代謝に関する遺伝子（例えば、Lage3、Rab5a、Pigyl等）、細胞増殖制御および／または抗アテロームに関する遺伝子（例えば、Rpl17等）が挙げられる。

[0051] したがって、本発明の好ましい態様によれば、本発明の組成物は、前頭葉で発現が抑制される遺伝子、好ましくは、ストレスにより前頭葉で発現が抑制される遺伝子、具体的には、Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35、Cox6b2、Fxyd6、Nckap1l、Brdt、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5、Pts、Chchd5、Echdc2、Fuca1、Anks1、Apls1、Kcnq2、Bcan、およびRap2b、1700113I22Rik (Ptges3l)からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を促進することが可能である。

[0052] 本発明の別の好ましい態様によれば、本発明の組成物は、大腸で発現が抑制される遺伝子、好ましくは、ストレスにより大腸で発現が抑制される遺伝子、具体的には、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdia2、Erp27、Ctrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b、Rnase1、Reg3g、Mrps35、Bfar、Expi、Rblcc1、Eaf1、Serp

ini2、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2、Ceacam12、Zfp362、Lep
r、Tff2、Tmed6、Bpgm、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、C
lps、Try4、Akr1c18、Psm4、Polr2c、Osr2、Eml1、Rbpjl、Atp2b4、Cnih2
、Lage3、Rab5a、Pigyl、Rpl17およびAkr1c18からなる群から選択される少な
くとも1種の遺伝子の発現を促進することが可能である。

[0053] 本発明の別の態様によれば、本発明のカロテノイドを有効量含んでなる組成物を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、対象の過敏性腸症候群を改善する方法、または、対象の便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善させる方法が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、対象の過敏性腸症候群を改善する方法、または、対象の便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善させる方法であって、本発明のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、本発明のカロテノイドを有効量含んでなる組成物を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、対象の前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制する方法、あるいは、対象の前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進する方法が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、対象の前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制する方法、あるいは、対象の前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進する方法であって、本発明のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法が提供される。ここで、「有効量」とは、1日の摂取量単位における、本発明のカロテノイドの含有量等と同様に設定することができる。上記過敏性腸症候群の症状としては、便通異常、腹部症状（例えば、腹痛、腹部不快感等）、またはそれらの組合せ等が挙げられ、便通異常、腹部症状が好ましい。また、上記方法は非医療行為のみにより対象に適用することもできる。したがって、別の態様によれば、本発明のカロテノイドを有効量含ん

でなる組成物を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、対象の過敏性腸症候群を改善する方法、または対象の便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善させる方法（医療行為を除く）が提供される。また、さらに別の態様によれば、対象の過敏性腸症候群を改善する方法、または、対象の便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善させる方法であって、本発明のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法（医療行為を除く）が提供される。本発明の上記方法は、本発明の組成物において本明細書に記載された内容に従って実施することができる。

[0054] また、本発明の別の態様によれば、過敏性腸症候群の改善のための、または、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善のための、本発明のカロテノイドの使用が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための、本発明のカロテノイドの使用が提供される。

[0055] また、本発明の別の態様によれば、過敏性腸症候群の改善のための、または、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善のための組成物の製造における、本発明のカロテノイドの使用が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための組成物の製造における、本発明のカロテノイドの使用が提供される。

[0056] また、本発明の別の態様によれば、過敏性腸症候群の改善のための、または、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状の改善のための、本発明のカロテノイドが提供される。本発明のさらに別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子

の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための、本発明のカロテノイドが提供される。

[0057] 上記の使用、化合物（カロテノイド）の態様は何れも、本発明の組成物または方法に関する記載に準じて実施することができる。

[0058] 本発明の別の態様によれば、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物は、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を効果的に抑制すること、および／あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を効果的に促進することができる。したがって、本発明は、さらに、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を効果的に抑制すること、および／あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を効果的に促進するための新たな技術的手段も提供するものである。

[0059] 本発明には、以下の発明も包含される。

(i) アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現の抑制のための組成物。

(i i) アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現の促進のための組成物。

(i i i) 前記遺伝子が、ストレスにより発現が亢進または抑制される遺伝子である、(i) または (i i) に記載の組成物。

(i v) 前記カロテノイドが、微生物、動物もしくは植物由来物または化学合成品である、(i) ～ (i i i) のいずれか一つに記載の組成物。

(v) 前記微生物が、パラコッカス・カロティニファシエンス (*Paracoccus carotinifaciens*) である、(i v) に記載の組成物。

(v i) 前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子、あるいは前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現と関連する疾患または症状を改善

するための、(i)～(v)のいずれか一つに記載の組成物。

(v i i) アスタキサンチン、アドニキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの有効量を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、それを必要とする対象における、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制する方法。

(v i i i) アスタキサンチン、アドニキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの有効量を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、それを必要とする対象における、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進する方法。

(i x) 前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現の抑制のための組成物の製造における、アスタキサンチン、アドニキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの使用。

(x) 前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現の促進のための組成物の製造における、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの使用。

(x i) 前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現の抑制のための、アスタキサンチン、アドニキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイド。

(x i i) 前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現の促進のため、アスタキサンチン、アドニキサンチン、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイド。

[0060] 本発明の一つの態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を効果的に抑制すること、および／あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を効果的に促進することができる。

[0061] 本発明の一つの態様によれば、本発明のアスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテ

ノイドを含んでなる組成物は、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子、好ましくは、ストレスにより前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を効果的に抑制することができる。ここで、遺伝子の発現抑制とは、発現が亢進された遺伝子の発現亢進の抑制を含んでよい。

[0062] 本発明の一つの態様によれば、例えば、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、前頭葉で発現が亢進される遺伝子としては、ストレス、炎症および／または肥満に関する遺伝子（例えば、Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Dclk1等）、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Gene6430527G18Rik、Tuba1a、Gja1、Serpini1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zbtb11等）、DNA修復に関する遺伝子（例えば、Zfp605、Hmgb1等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Usp22等）、細胞周期、細胞増殖、糖尿病、炎症に関する遺伝子（Cdc123等）、アポトーシスおよび／または細胞老化に関する遺伝子（例えば、Eif3e等）、細胞運動性に関する遺伝子（例えば、Stac3等）、痛みに関する遺伝子（例えば、Ccgc144b等）、転写に関する遺伝子（例えば、Rpl31、Zfp101、Zfp605等）、NAD代謝に関する遺伝子（例えば、Nadk等）、尿酸代謝に関する遺伝子（例えば、1190003J15Rik等）、lncRNAに関する遺伝子（例えば、4833447P13Rik等）、網膜障害に関する遺伝子（例えば、Chm等）、E130309D02Rik、5930436019Rik、A230057D06Rik等が挙げられる。本発明の別の態様によれば、例えば、本発明のカロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、前頭葉で発現が亢進される遺伝子としては、ストレスおよび／または炎症に関する遺伝子（例えば、Nr3c1等）、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Zic1、Adam10、Gtf2ird1、Epha5、Fxr2、Thra等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、Arhgef26等）、DNA修復に関する遺伝子（例えば、Mest等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Dhx30、Paqr4、Xpo1等）、アポトーシスおよび／または細胞老化に関する遺伝子（例えば、Prickle1、Gng11、Bcl2l13等）、痙攣に関する遺伝子（例えば、Scn2a1等）、ミトコンドリアおよび／またはエネルギー産生に関する遺伝子（例え

ば、Ak2、Fxn等）、細胞膜に関する遺伝子（例えば、Tmem145等）、細胞骨格に関する遺伝子（例えば、Epb4.9等）、細胞運動性に関する遺伝子（例えば、4933411K20Rik、Acta2等）、転写および／または翻訳に関する遺伝子（例えば、Naca、Anapc13、Btf3l4、Cst6、Celf3、Snx3、Fdx1l、Rnf40等）、糖尿病、肥満および／または脂質代謝に関する遺伝子（例えば、Aoc2、Elovl6、Akap7、Ip6k1、Acaca等）等が挙げられる。

[0063] 本発明の一つの態様によれば、例えば、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、大腸で発現が亢進される遺伝子としては、ストレスおよび／または炎症に関する遺伝子（例えば、Hp等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Hsph1等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、IgG2akappa、VP7-specific Ab、Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)等）、サーカディアンリズムおよび／または高血圧に関する遺伝子（例えば、Dbp等）、神経細胞発達および／または保護に関する遺伝子（例えば、Nrg1等）、抗アポトーシスおよび／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Faim3等）、凝固線溶系および／またはアポトーシスに関する遺伝子（例えば、Serpine1等）等が挙げられる。本発明の別の態様によれば、例えば、カロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、大腸で発現が亢進される遺伝子としては、ストレス、炎症応答および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Defb50等）、抗アポトーシス、腫瘍および／またはストレスに関する遺伝子（例えば、Hspa1a、Tspan4、Pdk4等）等が挙げられる。

[0064] 本発明の好ましい態様によれば、前頭葉で発現が亢進される遺伝子としては、具体的には、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Gene6430527G18Rik、Tubal1、Gja1、Serpini1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zfp605、Usp22、Eif3e、Stac3、Ccdc144b、Rpl31、Zfp101、Zfp605、Nadk、E130309D02Rik、1190003J15Rik、4833447P13Rik、5930436019Rik、Chm、A230057D06Rik、Dcl1、Cdc123、Hmgb1、およびZbtb11からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられ、本

発明のカロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、Nr3c1、Zic1、Adam10、Gtf2ird1、Epha5、Fxr2、Thra、Arhgef26、Mest、Dhx30、Paqr4、Xpo1、Prickle1、Gng11、Bcl2l13、Scn2a1、Ak2、Fxn、Tmem145、Epb4.9、4933411K20Rik、Acta2、Naca、Anapc13、Btf3l4、Cst6、Celf3、Snx3、Fdx1l、Rnf40、Aoc2、Elovl6、Akap7、Ip6k1、およびAcaca からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0065] 本発明の別の好ましい態様によれば、大腸で発現が亢進される遺伝子としては、具体的には、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、Hp、Hsph1、IgG2akappa、VP7-specific Ab、Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)、Dbp、Nrg1、Faim3、およびSerpine1からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられ、本発明のカロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、Defb50等、Hspa1a、Tspan4、およびPdk4からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0066] 本発明の一つの態様によれば、本発明のアスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物は、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子、好ましくは、ストレスにより前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進することが可能である。ここで、遺伝子の発現促進とは、発現が抑制された遺伝子の発現抑制の緩和を含んでよい。

[0067] 本発明の一つの態様によれば、例えば、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、前頭葉で発現が抑制される遺伝子としては、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8等）、ストレスおよび／または炎症応答に関する遺伝子（例えば、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac等）、ミトコンドリアおよび／またはエネルギー産生に関する遺伝子（例えば、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35等）、細胞運動性に関する遺伝子（例えば、Cox6b2等）、細胞膜に

関する遺伝子（例えば、Fxyd6、Nckap1l等）、転写および／または翻訳に関する遺伝子（例えば、Brdt、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5等）、糖尿病、肥満および／または脂質代謝に関する遺伝子（例えば、Pttss、Chchd5、Echdc2、Fuca1等）、神経細胞発達および／または障害に関する遺伝子（例えば、Anks1、Ap1s1、Kcnq2、Bcan等）、細胞骨格に関する遺伝子（例えば、Rap2b等）、プロスタグランジンE生成の可能性に関する遺伝子（例えば、1700113I22Rik (Ptges3l)等）等が挙げられる。本発明の別の態様によれば、例えば、カロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、前頭葉で発現が抑制される遺伝子としては、ストレス、抗酸化および／または炎症応答に関する遺伝子（例えば、5730469M10Rik等）、神経細胞発達および／または保護に関する遺伝子（例えば、Adnp等）、DNA修復に関する遺伝子（例えば、Rad52、Rnaseh2b等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、Tfrc、Dnase1l1等）、細胞増殖、細胞周期および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Ttpd52l1、Ift122、Haus4、Nasp、Polr2e等）、細胞運動性および／または接着に関する遺伝子（例えば、Kcnk6、Cdk14等）、転写および／または蛋白質分解に関する遺伝子（例えば、2210012G02Rik、Zfp39、Golga5、Fam76b等）、糖尿病、肥満および／または脂質代謝に関する遺伝子（例えば、Echdc2等）が挙げられる。

[0068] 本発明の一つの態様によれば、例えば、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、大腸で発現が抑制される遺伝子としては、ストレス、酸化、炎症応答、消化酵素および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1等）、ストレス、酸化、炎症応答、消化酵素および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdla2、Erp27等）、抗酸化および／または抗炎症に関する遺伝子（例えば、Ctrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b等）、抗炎症および／または微生物防御に関する遺伝子（例えば、Rnase1等）、抗アポトーシス、腫瘍および／またはミトコンドリアに関する遺伝子（例えば、Reg3g、Mrps35、Bfar等）、アポトーシス、オートファジ

一および／または抗腫瘍に関する遺伝子（例えば、Expi、Rblcc1、Eaf1等）、アポトーシスおよび／または抗腫瘍に関する遺伝子（例えば、Serpini2等）、抗アポトーシス、腫瘍および／またはクローン病に関する遺伝子（例えば、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、Ceacam12、Zfp362等）、免疫応答および／または抗炎症に関する遺伝子（例えば、Lepr、Tff2等）、糖代謝および／または糖尿病に関する遺伝子（例えば、Tmed6、Bpgm等）、脂質代謝、肥満および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4等）、ステロイド代謝に関する遺伝子（例えば、Akr1c18等）、細胞増殖および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Psm4、Polr2c等）、細胞発達に関する遺伝子（例えば、Osr2、Eml1等）、細胞発達、ホメオスタシスおよび／または消化酵素に関する遺伝子（例えば、Rbpjl等）、神経細胞保護に関する遺伝子（例えば、Atp2b4等）、痛風に関する遺伝子（例えば、Cnih2等）、翻訳および／または代謝に関する遺伝子（例えば、Lage3、Rab5a、Pigyl等）、細胞増殖制御および／または抗アテロームに関する遺伝子（例えば、Rpl17等）等が挙げられる。本発明の別の態様によれば、例えば、カロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、大腸で発現が抑制される遺伝子としては、ストレス、炎症応答および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Sumo3、Egfr、Eif2ak1、Nat2、Ppip5k2等）、抗酸化、ミトコンドリアおよび／または抗炎症に関する遺伝子（例えば、Otc、Cyp2d9等）、抗アポトーシス、細胞増殖および／または腫瘍に関する遺伝子（例えば、Birc3、Egf等）、免疫応答に関する遺伝子（例えば、Tlr2等）、サーカディアンリズムおよび／または高血圧に関する遺伝子（例えば、Edn1、Mettl14等）、細胞発達および／またはホメオスタシスに関する遺伝子（例えば、Ear2、Cnih4、Yipf6、Hoxb3、AA415398等）、転写および／または翻訳に関する遺伝子（例えば、Zfp512、B630005N14Rik、E330013P08Rik、Prpf19、2610035D17Rik、Gm14207、Ddx10、Slc7a9等）等が挙げられる。

[0069] 本発明の好ましい態様によれば、前頭葉で発現が抑制される遺伝子として

は、例えば、本発明のカロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、具体的には、Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35、Cox6b2、Fxyd6、Nckap1l、Brdt、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5、Pts、Chchd5、Echdc2、Fuca1、Anks1、Ap1s1、Kcnq2、Bcan、およびRap2b、1700113I22Rik (Ptges3l)からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられ、本発明のカロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、例えば、本発明のカロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、具体的には、5730469M10Rik、Adnp、Rad52、Rnaseh2b、Tfrc、Dnase1l1、Tpd52l1、Ift122、Haus4、Nasp、Polr2e、Kcnk6、Cdkl4、2210012G02Rik、Zfp39、Golga5、Fam76b、およびEchdc2からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0070] 本発明の別の好ましい態様によれば、大腸で発現が抑制される遺伝子としては、例えば、カロテノイドにアドニキサンチンが含まれる場合、具体的には、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdla2、Erp27、Ctrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b、Rnase1、Reg3g、Mrps35、Bfar、Expi、Rblcc1、Eaf1、Serpini2、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2、Ceacam12、Zfp362、Lepr、Tff2、Tmed6、Bpgm、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4、Akr1c18、Psm4、Polr2c、Osr2、Eml1、Rbpjl、Atp2b4、Cnih2、Lage3、Rab5a、Pigyl、Rpl17およびAkr1c18からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられ、例えば、カロテノイドにアスタキサンチンが含まれる場合、Sumo3、Egfr、Eif2ak1、Nat2、Ppip5k2、Otc、Cyp2d9、Birc3、Egf、Tlr2、Edn1、Mettl14、Ear2、Cnih4、Yipf6、Hoxb3、AA415398、Zfp512、B630005N14Rik、E330013P08Rik、Prpf19、2610035D17Rik、Gm14207、Ddx10、およびSlc7a9等)からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0071] 本発明の一つの態様によれば、本発明のアスタキサンチン、アドニキサン

チンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物は、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現が関連ないし起因する疾患または症状を改善するための組成物として提供されてもよい。前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現が関連ないし起因する疾患または症状の好適な例としては、遺伝子がC1qbpである場合には、炎症、肥満、腫瘍等が挙げられ、遺伝子がCblである場合には、肥満、糖尿病等が挙げられ、遺伝子がGene6430527G18Rikである場合には、神経損傷等が挙げられ、遺伝子がChmである場合には、網膜障害等が挙げられる。

[0072] 本発明の別の態様によれば、本発明のアスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物は、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現が関連ないし起因する疾患または症状を改善するための組成物として提供されてもよい。前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現が関連ないし起因する疾患または症状の好適な例としては、遺伝子がGmppaまたはDcaf8である場合には、神経障害等が挙げられ、遺伝子がPtsである場合には、肥満等が挙げられ、遺伝子がChchd5である場合には、高血圧、肥満等が挙げられ、遺伝子が5730469M10Rik、Tnfrsf1またはMast3である場合には、炎症等が挙げられる。

[0073] 本発明の別の態様によれば、対象の前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制する方法、あるいは、対象の前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進する方法であって、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドを有効量含んでなる組成物を対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、対象の前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制する方法、あるいは、対象

の前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進する方法が提供される。

[0074] 本発明の別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの使用が提供される。

[0075] 本発明の別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための組成物の製造における、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドの使用が提供される。

[0076] 本発明の別の態様によれば、前頭葉または大腸で発現が亢進される遺伝子の発現を抑制するための、あるいは、前頭葉または大腸で発現が抑制される遺伝子の発現を促進するための、アスタキサンチン、アドニキサンチンおよびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される一種以上のカロテノイドが提供される。

[0077] 上記の (i) ~ (x i i) の態様、使用、化合物（カロテノイド）の態様は何れも、本発明の、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物に関する記載に準じて実施することができる。

実施例

[0078] 以下、調製例、試験例により、本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術範囲は、これらの例示に限定されるものではない。なお、特に記載しない限り、本発明で用いられる全部のパーセンテージや比率は質量による。また、特に記載しない限り、本明細書に記載の単位や測定方法はJIS規格による。

[0079] 調製例 1 : アドニキサンチンおよびアスタキサンチンの調製

パラコッカス・カロティニファシエンス(*Paracoccus carotinifaciens*)の乾燥菌体を、アセトンを使用する室温抽出に供した。得られた抽出液をエバポレーターで濃縮乾固した。濃縮乾固物をクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラム（シリカゲルとして、製品名「シリカゲル60」、#30721-85（ナカライテスク株式会社）を使用）にて各カロテノイドを分離した。具体的には、上記シリカゲルカラムからアセトンで溶出した画分をさらにHPLC（Shim-pack PRC-SIL、15 μ m、25cm $\times$ 20mm ID（株式会社島津製作所）、アセトン：ヘキサン（4：6））で精製し、アドニキサンチン遊離体（以下、単にアドニキサンチンともいう）を得た。また、上記シリカゲルカラムからアセトン：ヘキサン（5：5）で溶出した画分を濃縮し、4℃で放置することで、アスタキサンチン遊離体を結晶として得た（以下、単にアスタキサンチンともいう）。

[0080] 調製例2：アスタキサンチン含有組成物（投与液）およびアドニキサンチン含有組成物（投与液）の調製

調製例1で得られたアスタキサンチンを必要量秤量し、乳鉢上ですり潰しながらオリーブ油（富士フィルム和光純薬株式会社製）と混ぜ、オリーブ油10mL中にアスタキサンチンが300mg含まれるように調製し、アスタキサンチン投与液を得た。アドニキサンチン投与液もアスタキサンチン投与液と同様に得た。すなわち、調製例1で得られたアドニキサンチンを必要量秤量し、乳鉢上ですり潰しながらオリーブ油と混ぜ、オリーブ油10mL中にアドニキサンチンが300mg含まれるように調製し、アドニキサンチン投与液を得た。

[0081] 試験例1：アスタキサンチンまたはアドニキサンチンの、水回避ストレス（WAS）モデルマウスを用いた排便数抑制試験

げっ歯類に水回避ストレスを負荷することにより排便数の増加等が認められ、この現象が過敏性腸症候群患者の排便症状と似ていることから、げっ歯類水回避ストレスは過敏性腸症候群モデルとして広く用いられている。したがってマウス水回避ストレスモデルの排便数を指標とし、本発明の組成物の

過敏性腸症候群の症状改善作用について検討した。

実験動物には、マウス（S l c : C 5 7 B L / 6 N C r、S P F、雄）（日本エスエルシー株式会社）を用いた。入荷後4日間の検疫および5日間の馴化期間を設けた。馴化終了後、体重測定を行い、完全無作為抽出法により各群の平均値が等しくなるように10匹ずつ群分けを行った。

群分け後、各実験群において、被験物質を14日間投与した（ここで、投与開始日を1日目と起算した）。被験物質としては、調製例2で得られたアスタキサンチン投与液またはアドニキサンチン投与液を用い、対照液としてオリーブ油を用いた。各実験群における被験物質、ならびに1回当たりの投与用量および投与液量を表1に示す。投与は、ディスポーザブル経口ゾンデおよびシリンジを用い、経口投与により1日1回行った。試験中、各マウスには、固形飼料および上水道水を自由に摂取させ、12時間明暗周期、18～28℃、相対湿度30～80%で飼育した。

[表1]

実験群	被験物質	投与用量 (mg/kg体重)	投与液量 (mL/kg体重)
対照群	なし（オリーブ油）	—	10
アスタキサンチン 投与群	アスタキサンチン	300	10
アドニキサンチン 投与群	アドニキサンチン	300	10

[0082] 11～14日目の被験物質投与30分後にWAS負荷試験を60分間行い、その間に排泄された糞便の個数を排便数として測定した。

具体的には、WAS負荷試験は以下の様に行われた。まず、水槽（30cm×30cm×30cm）の中央にプラットフォーム（高さ6cm×上面[3cm×3cm]）を設置し、水位がプラットフォーム上面の下約0.5～1cmとなるように水を入れた。被験物質投与11～14日目の4日間、被験物質投与30分後にマウスを水槽へ60分間入れることにより負荷をかけ、その間の排便数を測定した。

[0083] WAS 負荷試験において、各実験群の間で排便数のバラツキが大きく、4 日間の水回避ストレス負荷中に 1 個も排便しなかった個体が見られた。したがって、水回避ストレスを受けやすい個体として負荷 4 日間の総排便数の上位 6 匹を選び、その 6 匹の 11 日目と 14 日目の間の排便数の変化量を評価した。被験物質投与 14 日目の排便数と 11 日目の排便数との差（14 日目の排便数－11 日目の排便数）を図 1 に示す。測定値は平均値で表した。図 1 に示される通り、アドニキサンチン投与群は対照群と比較して有意に排便数を抑制した（*： $p<0.05$ vs 対照群（Student's t-test））。

なお、アスタキサンチン投与群も対照群と比較して排便数を抑制することが確認された。

[0084] 試験例 2：アスタキサンチンまたはアドニキサンチンに関する、水回避ストレス（WAS）モデルマウスのマイクロアレイ解析

WAS 無し対照群を追加する以外には、試験例 1 と同様に WAS 負荷試験を行った。WAS 無し対照群は、対照液を投与し WAS 負荷試験を行っていない群であり、当該群には 4 匹が用いられた。なお、試験例 2 の WAS 有り対照群は、試験例 1 の対照群と同様である。

[0085] [表 2]

実験群	被験物質	WAS	投与用量 (mg/kg 体重)	投与液量 (mL/kg 体重)
WAS 無し対照群	なし（オリーブ油）	無し	—	10
WAS 有り対照群	なし（オリーブ油）	有り	—	10
アスタキサンチン 投与群	アスタキサンチン	有り	300	10
アドニキサンチン 投与群	アドニキサンチン	有り	300	10

[0086] WAS 負荷最終日の負荷後に、麻酔下にて各動物の腹部大動脈から全採血（ヘパリン処理）を行った。全採血後に脳のうちの前頭葉と大腸とを摘出し、生理食塩液で洗浄し重量を測定した。各臓器は RNA later（Sigma-Aldrich 社）処理を行い凍結保存した。

[0087] <RNA 調製・品質管理>

RNA later 処理を行い凍結保存しているマウスの前頭葉および大腸を抽出開始前に素早く解凍した。各個体の前頭葉または大腸を RNAiso plus (タカラバイオ株式会社) を用いて常法通り全 RNA を抽出し、さらに液相で DNase 処理し、RNeasy MinElute Cleanup Kit (QIAGEN 社) で精製した。その後、RNA 定量を行った。具体的には、得られた RNA を吸光度 (260 nm、280 nm および 320 nm) 測定し、濃度算定および純度確認 (260 nm / 280 nm の比で 2.0 以上) した。抽出した RNA は冷凍 (−70℃以下) 保管した。また、得られた RNA は、チップ (RNA Nano Chips、アジレント・テクノロジー株式会社) を備えたマイクロチップ電気泳動装置 (Agilent 2100 Bioanalyzer、アジレント・テクノロジー株式会社) を用いて電気泳動され、RIN (RNA Integrity Number) を算出した。RIN の値が基準値 (6.5) 以上の RNA のみ使用した。基準値以上の RNA は次のステップまで冷凍 (−70℃以下) 保管した。

[0088] <ラベル化 cRNA 作製・ハイブリダイゼーション>

上記 RNA サンプルを各群ごとにプールして、Low Input Quick Amp Labeling Kit (アジレント・テクノロジー株式会社) を用いて Cy3 ラベル化 cRNA 合成と精製を行った。得られたラベル化 cRNA の濃度、Cy3 インコーポレーションを 260 nm、280 nm、550 nm および 320 nm での吸光度より算出し、基準値 (Cy3-CTP incorporation > 6 pmol / μg) を満たしていることを確認した。その後、Gene Expression Hybridization Kit (アジレント・テクノロジー株式会社) を用い、それぞれのラベル化 cRNA をフラグメンテーションし、Whole Mouse Genome Microarray Ver2.0 (アジレント・テクノロジー株式会社) にアプライし、65℃で 17 時間ハイブリダイゼーションした。その後、Gene Expression Wash Buffer 1 および 2 (アジレント・テクノロジー株式会社) を用い、アレ

イスライドを洗浄した。

[0089] <スキャン・蛍光強度数値化・解析>

マイクロアレイスキャナーでスキャンしたアレイ画像を、アレイ解析ソフトウェアGenePix Pro 6.0 (Molecular Devices社)で数値化した。蛍光強度値をノーマライズし、WAS無し対照群に対して、WAS有り対照群、アスタキサンチン投与群およびアドニキサンチン投与群のFold changeを算出した(表3~14)。WAS無し対照群に対して、WAS有り対照群で2倍より大きいまたは0.5倍より小さい変動が見られた遺伝子であって、WAS有り対照群に対して、かつ、アスタキサンチン投与群またはアドニキサンチン投与群において0.75倍より小さいまたは1.5倍より大きい変動が見られた遺伝子を発現変動遺伝子とした。アメリカ国立生物工学情報センター(NCBI)のデータベース(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)を用いて、上記発現変動遺伝子のうち、変動の大きかった上位30遺伝子についてそれらの機能をゲノムインフォマティクス解析した。

[0090] 具体的には、WAS有り対照群とWAS無しの対照群とを比較し、Fold change (vs WAS無し対照群) < 0.5の遺伝子をWASにより抑制された遺伝子として抽出し(以下、WAS抑制遺伝子ともいう)、また、 $2 < \text{Fold change (vs WAS無し対照群)}$ の遺伝子をWASにより亢進された遺伝子として抽出した(以下、WAS亢進遺伝子ともいう)。ここで、Fold change (vs WAS無し対照群)はWAS有り対照群の蛍光強度値/WAS無し対照群の蛍光強度値で示される。その後、WAS亢進遺伝子のうち、アスタキサンチンおよびアドニキサンチン、アスタキサンチン、またはアドニキサンチンの投与によって、WASによる発現亢進が抑制された遺伝子を抽出した(Fold change (vs WAS有り) < 0.5)。また、WAS抑制遺伝子のうち、アスタキサンチンおよびアドニキサンチン、アスタキサンチン、またはアドニキサンチンの投与によって、WASによる発現抑制が緩和された遺伝子を抽出した($2 < \text{Fold change (vs WAS有り)}$)。

old change (vs WAS有り))。ただし、抽出遺伝子数が30に満たない場合はFold change幅を広げて(Fold change (vs WAS有り対照群) < 0.75 または $1.5 < \text{Fold change (vs WAS有り対照群)}$)の遺伝子を抽出した。ここで、Fold change (vs WAS有り対照群)は(アスタキサンチン投与群またはアドニキサンチン投与群) / WAS有り対照群で示される。

[0091] 結果を表3～14および図2～13に示した。なお、遺伝子名は、NCBI Gene Symbolで示した。図2～13では、WAS無し対照群の遺伝子に対する、WAS有り対照群、アスタキサンチン投与群およびアドニキサンチン投与群の遺伝子の蛍光強度のFold changeを $\log_2$ で変換した値を示す。

[0092] 表3および図2に、WASにより前頭葉で発現が亢進された遺伝子であって、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表3]

カテゴリー	発現強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)			
遺伝子名	WAS有り 対照群	アスタキサンチン 投与群	アドニキサンチン 投与群	機能キーワード
ストレス・炎症応答・肥満				
Rn4.5s	15.59	1.14	10.20	ストレス
C1qbp	14.78	1.50	9.51	ストレス、炎症、アポトーシス、肥満
Ctcl	3.97	0.62	2.87	ストレス、炎症、肥満、糖尿病
Prk	2.68	1.33	1.67	ストレス応答
神経細胞発達・障害				
6430527G18Rk	15.57	7.25	11.20	神経細胞保護
Tuba1a	12.09	3.88	6.10	神経細胞移動、ファゴソーム
Gai1	4.95	2.01	2.29	神経細胞保護
Serpinil	4.07	1.08	3.04	神経細胞保護、シナプス
6530418L21Rk	3.63	1.25	1.98	神経細胞増殖
Sh3	3.40	0.74	2.38	細胞移動抑制
Skelal	3.09	1.51	2.31	神経細胞保護、シナプス
DNA修復				
Zfp605	2.95	1.40	2.05	DNA修復、転写、細胞移動
細胞増殖・細胞周期・腫瘍				
Usp22	4.12	1.39	2.92	細胞増殖・アポトーシス
アポトーシス・細胞老化				
Ebf3e	2.78	1.04	1.91	細胞分化・アポトーシス・腫瘍
細胞運動性				
Stac3	8.02	1.34	5.58	カルシウムチャンネル、糖収縮
痛み				
Ecdcl44b	7.45	0.95	5.35	痛み/バイオマーカー
転写				
Rpl31	19.19	6.23	14.29	リボソーム
Zfp101	4.10	0.40	2.91	転写制御
Zfp605	2.95	1.40	2.05	転写、蛋白質分解、DNA修復、細胞移動
その他				
Nadk	8.06	2.03	5.07	NAD代謝
E130309D0Rk	5.91	0.86	4.54	
I190003115Rk	5.28	1.70	2.77	尿酸代謝
4833447P13Rk	3.98	0.66	2.19	ncRNA
5930456C19Rk	2.83	1.04	2.09	
Chn	2.79	0.80	1.94	網膜障害
A230057D06Rk	2.31	1.01	1.70	
fold change (vs WAS有り対照群) < 0.5				
0.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 0.75				

[0093] 表3および図2から、アスタキサンチン投与とアドニキサンチン投与の両者において、ストレスおよび／または炎症に関わる遺伝子 (Rn4.5s, C1qbp,

Cbl, Prlr)、神経細胞発達・障害 (6430527G18Rik, Tuba1a, Gja1, Serpini1, 6530418L21Rik, Slit3, Slc1a1)、アポトーシス (Eif3e) に関連する遺伝子等の発現亢進抑制が確認された。

[0094] 表4および図3に、WASにより前頭葉で発現が亢進された遺伝子であって、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表4]

カテゴリー	遺伝子発現量 (fold change) (/WAS無し対照群)		関連キーワード
	WASあり 対照群	WASなし 対照群	
代謝・免疫応答			
Nr1h1	15.45	1.26	免疫、脂質代謝、エネルギー代謝、細胞機能
神経細胞発達・興奮			
Zk1	10.97	1.17	神経発生、発達、興奮
Akam10	6.45	0.70	アルノハイパー病
Ctad1	4.55	0.31	学習・認知発達、免疫応答調節
Fgaf	8.91	1.03	神経発達、シナプス
Fer1	8.54	1.05	認知発達
Dm	13.94	1.65	神経発達、免疫応答調節
免疫応答			
Arhgd14	7.61	0.93	マクロファージ作用
DNA修復			
Mec1	4.98	0.58	DNA修復
細胞増殖・細胞周期・癌			
Dxc10	9.21	0.93	細胞増殖、分化、神経発達
Pap4	12.89	1.44	癌
Np1	15.49	0.93	免疫応答調節
アポトーシス・細胞老化			
Pick1	10.31	0.90	細胞内受容体、Wnt/β-カテニン/β-カテニン、癌
Gng11	4.87	0.47	脂質代謝、細胞老化
Bcl11	2.52	0.25	アポトーシス
癌			
Sen1a1	9.76	0.91	癌、神経、癌
ミトコンドリア・エネルギー産生			
Ak2	8.91	0.99	ミトコンドリア、アポトーシス
Poa	4.02	0.49	ミトコンドリア、抗酸化ストレス
細胞癌			
Esrrb15	19.70	0.92	細胞癌
細胞骨格			
Epb49	4.56	0.52	細胞骨格、免疫応答
細胞運動性			
Atg11b20p4	6.81	0.45	細胞運動性
Acta7	8.82	0.87	細胞運動性、血管収縮、血圧
脂質・糖質			
Nr1h1	26.13	1.66	分化
Ampd1	14.86	1.34	コピペタン、脂質代謝
Bcl11	7.09	0.71	脂質代謝
Ct1	8.28	0.85	脂質代謝調節
Ct1	19.90	1.15	スフィンゴリン、糖質
Sx1	22.01	2.32	脂質代謝、アポトーシス
Pdx1	16.16	1.78	脂質代謝、アポトーシス
Raf10	8.03	0.95	脂質代謝、DNA相互作用
糖質・脂質・脂質代謝			
Anc1	29.29	2.15	脂質生成、代謝、CYP
Ekb1	21.56	1.68	脂質代謝・糖質
Akag7	7.87	0.71	プロテインキナーゼA/β-カテニン
Ip1k1	11.05	1.31	糖質代謝、糖質、インスリン/グルコース代謝
Acara	8.00	1.02	糖質代謝調節、acetyl-CoA/脂肪酸代謝

Fold change (vs WAS有り対照群) < 0.5

[0095] 表4および図3から、上述のアスタキサンチン・アドニキサンチン両者により発現亢進が抑制された遺伝子と同様に、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子として、ストレスおよび炎症、糖質コルチコイド応答遺伝子 (Nr3c1)、神経細胞発達・障害 (Zic1, Adam10, Gtf2ird1, EphA5, Fxr2, Thra)、アポトーシス遺伝子 (Prickle1, Gng11, Bcl2l13) 等の遺伝子が確認された。加えてミトコンドリア関連遺伝子 (Ak2, Fxn) や痙攣 (Scn2a1) に関する遺伝子も抽出された。なお、上記遺伝子のうち、Nr3c1、Zic1、Adam10、EphA5、Arhgef26、Mest、Dhx30、Prickle1、Gng11、Bcl2l13、Scn2a1、Tmem145、4933411K20Rik、Naca、Anapc13、Cst6、Snx3、Elovl6、Acacaは、**F o l d c h a n g e** (アドニキサンチン投与群/WAS無し対照群) が **F o l d c h a n g e** (WAS有り対照群/WAS無し対照群) よりも低い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アドニキサンチンによっても発現亢進が抑制されるものと考えられる。

[0096] 表5および図4に、WASにより前頭葉で発現が亢進された遺伝子であって、アドニキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表5]

カテゴリー	発現強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
遺伝子名	WAS有り対照群	アドニキサンチン投与群	
ストレス・炎症応答			
Dcl1	10.09	7.40	慢性炎症、腫瘍、神経細胞死、神経細胞新生
細胞周期・細胞増殖・糖尿病・炎症			
Cdc123	2.09	1.43	細胞分裂サイクル、糖尿病、ストレス
神経細胞発達・障害			
Zbtb11	4.36	3.25	知的障害
DNA修復			
Hmgb1	4.15	3.04	DNA修復、炎症、細胞分化、腫瘍
0.5-fold change (vs. WAS有り対照群) < 0.75			

[0097] 表5および図4から、アドニキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子として、慢性炎症に関わる遺伝子 (Dcl1)、知的障害に関わる遺伝子 (Zbtb11)、DNA修復関連遺伝子 (Hmgb1)、細胞周期遺伝子で糖尿病や炎症に関わる遺伝子 (Cdc123) が確認された。なお、上記全ての遺伝子は、**F o l d c h**

a n g e（アスタキサンチン投与群／W A S 無し対照群）が F o l d c h a n g e（W A S 有り対照群／W A S 無し対照群）よりも低い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アスタキサンチンによっても発現亢進が抑制されるものと考えられる。

[0098] 表 6 および図 5 に、W A S により前頭葉で発現が抑制された遺伝子であって、アスタキサンチンおよびアドニキサンチンの両者により抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表6]

カテゴリー	差異強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)			
遺伝子名	WAS有り 対照群	アスタキサンチン投与群	アドニキサンチン投与群	機能キーワード
神経細胞発達・障害				
Jph4	0.32	0.74	0.68	細胞膜形成
Tshz3	0.34	0.77	0.68	神経発達, 筋細胞分化
Gmpga	0.43	0.80	0.90	神経障害
Lmtk2	0.42	0.70	0.76	NGF-TrkAシグナル
Scyl3	0.34	0.56	0.70	細胞接着, 細胞移動, 運動ニューロン生存
Dcaf8	0.50	0.78	0.89	神経障害
細胞増殖・細胞周期・腫瘍				
Commd5	0.15	1.15	1.10	細胞増殖抑制
Wdr3	0.15	0.58	0.74	細胞周期, シグナル伝達, アポトーシス
Arhgap44	0.20	0.71	0.67	抗腫瘍, 細胞転移・移動制御
Metap1	0.45	0.99	0.92	細胞周期, 脂溶性ビタミン代謝
Tarf2	0.32	0.72	0.59	細胞周期, テロメア結合
Evi5	0.38	0.58	0.71	細胞周期, 細胞質分裂
Deum1d4	0.41	0.69	0.76	腫瘍, DNA損傷反応
ミトコンドリア・エネルギー産生				
Pmpcb	0.46	0.81	0.75	ミトコンドリアタンパク質
Mtrf1	0.34	0.68	0.57	ミトコンドリア, 翻訳
細胞運動性				
Cox6b2	0.34	0.74	0.62	ATP産生, 筋収縮
細胞膜				
Fxyd6	0.30	0.56	0.64	細胞膜, イオンチャネル
Nckap1	0.45	0.82	0.99	細胞膜, GTPase
転写・翻訳				
Brd1	0.42	0.88	0.79	転写制御
Hnmph3	0.49	0.83	0.85	mRNA輸送
糖尿病・肥満・脂質代謝				
Pis	0.23	0.78	0.95	肥満, インスリン分泌
Chebd5	0.36	0.74	0.73	高血圧・肥満・脂質代謝
その他				
PTGS1H22R& (Ptges3)	0.41	0.90	0.92	プロスタグランジン生成の可能性

2 < fold change (vs WAS有り対照群)

1.3 < fold change (vs WAS有り対照群) < 2

[0099] 表6および図5から、アスタキサンチン投与とアドニキサンチン投与の両者により、神経細胞発達・障害 (Jph4, Tshz3, Gmppa, Lmtk2, Scyl3, Dcaf8)、細胞増殖・周期に関わる腫瘍マーカー遺伝子 (Commd5, Wdr3, Arhgap44,

Metap1, Terf2, Evi5, Dcun1d4)、糖尿病や肥満に関連する遺伝子 (Pts, Chchd5) 等の抑制緩和が確認された。

[0100] 表 7 および図 6 に、WAS により前頭葉で発現が抑制された遺伝子であって、アスタキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表7]

カテゴリー	蛍光強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
	WAS有り 対照群	アスタキサンチン 投与群	
遺伝子名			
ストレス・抗酸化・炎症応答			
5730469M10Rik	0.44	0.66	抗酸化, 炎症
神経細胞発達・保護			
Adnp	0.37	0.59	神経細胞保護, 細胞増殖, 腫瘍
DNA修復			
Rad52	0.49	1.05	DNA修復
Rnaseh2b	0.29	0.51	DNA複製, 修復
免疫応答			
Tfrc	0.32	0.54	鉄代謝, T細胞・B細胞増殖
Dnase1l1	0.48	0.78	ライソゾーム
細胞増殖・細胞周期・腫瘍			
Tpd52l1	0.44	0.73	細胞増殖, カルシウムシグナル, 腫瘍
Ifi122	0.49	0.79	細胞周期, アポトーシス, 纖毛形成
Hmnp4	0.35	0.53	細胞周期
Nasp	0.43	0.66	細胞周期, DNA複製
Polr2e	0.49	0.80	RNA生成, 腫瘍
細胞運動性・接着			
Kenk6	0.46	0.95	カリウムチャンネル
Cdk4	0.48	0.75	細胞接着
転写・蛋白質分解			
2210012G02Rik	0.46	0.85	転写伸張
Zfp39	0.41	0.74	転写制御
Golga5	0.40	0.67	ゴルジ, 輸送
Fam76b	0.45	0.67	プロテアーゼ
糖尿病・肥満・脂質代謝			
Echdc2	0.47	0.78	脂肪酸生合成・ β 酸化
2 < fold change (vs WAS有り対照群)			
1.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 2			

[0101] 表7および図6から、アスタキサンチンの投与により、ストレス・炎症関連 (5730469M10Rik)、神経細胞発達・保護 (Adnp)、DNA修復 (Rad52, Rnaseh

2b)、免疫応答 (Tfrc, Dnase1l1)、細胞増殖・周期・腫瘍 (Tpd52l1, Ift122, Haus4, Nasp, Polr2e)、細胞運動性・接着 (Kcnk6, Cdkl4)、転写・蛋白質分解 (2210012G02Rik, Zfp39, Golga5, Fam76b)、および脂質代謝・糖尿病 (Echdc2) に関わる遺伝子で発現抑制の緩和が確認された。なお、上記の全ての遺伝子は、F o l d c h a n g e (アドニキサンチン投与群／W A S 無し対照群) が F o l d c h a n g e (W A S 有り対照群／W A S 無し対照群) よりも高い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アドニキサンチンによっても発現抑制が緩和されるものと考えられる。

[0102] 表8および図7に、W A S により前頭葉で発現が抑制された遺伝子であって、アドニキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表8]

カテゴリー	蛍光強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
	WAS有り 対照群	アトコキサン タン投与群	
ストレス・炎症応答			
Tnfrsf1a	0.44	0.89	アポトーシス, 炎症
Mast3	0.43	0.84	炎症, 炎症性腸疾患IBD, TLR4シグナル
Uba52	0.43	0.72	ストレス応答, 蛋白質分解
神経細胞発達・障害			
Anks1	0.47	0.90	細胞移動, ニューロン投射制御
Ap1s1	0.42	0.76	ゴルジ, 食作用, 神経障害
Kcnq2	0.46	0.83	カリウムチャンネル, 神経細胞興奮性制御
Bcan	0.48	0.83	細胞外マトリックス, 脳腫瘍
ミトコンドリア・エネルギー産生			
Atp11b	0.49	0.82	リン脂質フリップ
Mfn1	0.43	0.71	ミトコンドリア
Mrps35	0.49	0.91	ミトコンドリア内蛋白質生成
細胞増殖・細胞周期・腫瘍			
Rrm1	0.45	0.81	細胞周期, DNA複製
Skiv2l2	0.46	0.78	細胞成長・分裂
Hist2h2ac	0.49	0.81	細胞増殖, 腫瘍, DNA修復・複製
細胞骨格			
Rap2b	0.48	0.75	細胞骨格, 小胞形成
転写・翻訳			
Rpl7a	0.46	0.87	リボソーム
Rps3	0.44	0.73	翻訳, DNA損傷修復
Onecut2	0.46	0.75	転写因子
Polr1c	0.46	0.74	転写
Srsf5	0.43	0.70	スプライシング, 翻訳
糖尿病・肥満・脂質代謝			
Echdc2	0.48	0.82	脂肪酸生成
Fxa1	0.42	0.69	糖蛋白質・糖脂質分解
2 < fold change (vs WAS有り対照群)			
1.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 2			

[0103] 表8および図7から、上記遺伝子として、ストレス・炎症関連 (Tnfrsf1a, Mast3, Uba52)、神経細胞発達・障害 (Anks1, Ap1s1, Kcnq2, Bcan)、ミトコンドリア・エネルギー産生 (Atp11b, Mfn1, Mrps35)、細胞増殖・周期・腫

瘍 (Rrm1, Skiv2l2, Hist2h2ac)、細胞骨格(Rap2b)、転写・翻訳 (Rpl7a, Rps3, Onecut2, Polr1c, Srsf5)、および糖尿病・肥満・脂質代謝に関わる遺伝子 (Echdc2, Fuca1) が確認された。なお、上記遺伝子のうち、Tnfrsf1a, Mast3, Uba52, Anks1, Ap1s1, Kcnq2, Bcan, Atp11b, Mfn1, Mrps35, Rrm1, Hist2h2ac, Rap2b, Rps3, Onecut2, Polr1c, Srsf5, Echdc2、およびFuca1は、 $Fold\ change$ (アスタキサンチン投与群/WAS無し対照群) が $Fold\ change$ (WAS有り対照群/WAS無し対照群) よりも高い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アスタキサンチンによっても発現抑制が緩和されるものと考えられる。

[0104] 表9および図8に、WASにより大腸で発現が亢進された遺伝子であって、アスタキサンチンとアドニキサンチンの両者により発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表9]

カテゴリ	蛍光強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)			機能キーワード
遺伝子名	WAS有り 対照群	アスタキサンチン投与群	アドニキサンチン投与群	
ストレス・炎症応答				
Hp	1.78	0.98	1.04	炎症
細胞増殖・細胞周期・腫瘍				
Hsph1	1.79	1.27	1.33	腫瘍
免疫応答				
IgG2akappa	8.11	2.41	2.98	抗体
VP7-specific Ab	2.14	1.52	1.15	抗体
神経細胞発達・保護				
Nrg1	1.83	1.17	1.34	神経細胞成長・保護
サーカディアンリズム・高血圧				
Dbp	2.52	1.84	1.71	サーカディアンリズム・高血圧
fold change (vs WAS有り対照群) < 0.5				
0.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 0.75				

[0105] 表9および図8から、アスタキサンチン投与とアドニキサンチン投与の両者により、ストレスおよび炎症に関わる遺伝子(Hp)、細胞増殖・腫瘍 (Hsph1

)、免疫応答 (IgG2akappa, VP7-specific Ab)、神経細胞発達・保護に関わる遺伝子 (Nrg1) の発現亢進の緩和が確認された。また、日周リズムと高血圧に関与する遺伝子 (Dbp) の亢進も抑制されていた。

[0106] 表10および図9に、WASにより大腸で発現が亢進された遺伝子であって、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表10]

カテゴリー	蛍光強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
	WAS有り 対照群	アスタキサン チン投与群	
遺伝子名			
ストレス・炎症応答・微生物防御			
Defb50	2.31	1.60	抗菌
抗アポトーシス・腫瘍・ストレス			
Hspa1a	2.18	1.05	腫瘍, 抗アポトーシス, ストレス応答
Tspan4	1.78	1.26	発がん
Pdk4	2.05	1.48	腫瘍

fold change (vs WAS有り対照群) < 0.5

0.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 0.75

[0107] 表10および図9から、アスタキサンチン投与により、ストレス・炎症、微生物に対する防御 (Defb50)、抗アポトーシス・腫瘍関連遺伝子 (Hspa1a, Tspan4, Pdk4) の発現亢進の抑制が確認された。なお、上記遺伝子のうち、Defb50、Hspa1a、Tspan4は、Fold change (アスタキサンチン投与群/WAS無し対照群) がFold change (WAS有り対照群/WAS無し対照群) よりも低い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アスタキサンチンによっても発現亢進が抑制されるものと考えられる。

[0108] 表11および図10に、WASにより大腸で発現が亢進された遺伝子であって、アスタキサンチンにより発現亢進が抑制された遺伝子を示した。

[表11]

カテゴリ	蛍光強度比 (fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
遺伝子名	WAS有り 対照群	アトニキサン チン投与群	
抗アポトーシス・腫瘍			
Faim3	1.77	0.83	抗アポトーシス
凝固線溶系・アポトーシス			
Serpine1	1.87	1.29	凝固線溶系, アポトーシス, NO誘発, p53依存
免疫応答			
Ig (lambda, constant)	2.53	0.91	抗体
Ig (lambda, variable)	1.93	0.96	抗体
fold change (vs WAS有り対照群) < 0.5			
0.5 < fold change (vs WAS有り対照群) < 0.75			

[0109] 表11および図10から、アトニキサンチン投与により、抗アポトーシス・腫瘍マーカー遺伝子 (Faim3)、線溶系遺伝子でアポトーシスに関わるPAI-1 (Serpine1)、免疫遺伝子 (Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)) の発現亢進の抑制が確認された。なお、上記全ての遺伝子は、Fold change (アスタキサンチン投与群/WAS無し対照群) がFold change (WAS有り対照群/WAS無し対照群) よりも低い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アスタキサンチンによっても発現亢進が抑制されるものと考えられる。

[0110] 表12および図11に、WASにより大腸で発現が抑制された遺伝子であって、アスタキサンチンとアトニキサンチンの両方で発現抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表12]

カテゴリー	log2 fold change (vs WAS無し対照群)			機能キーワード
遺伝子名	WAS有り 対照群	アスタキサン タン含有群	アピニン含有群	
ストレス・酸化・免疫応答・消化酵素・微生物防御				
Reg1	0.11	0.17	0.86	炎症, 細胞増殖, 糖質・抗酸化物質
Prss1	0.12	0.22	0.94	消化酵素, ストレス
Plggt2	0.28	0.45	1.01	脂質代謝, 脂肪分解, 炎症
Rpl7	0.46	1.00	1.20	リボソーム, ストレス
Sec14ip2	0.53	1.10	1.06	酸化ストレス, 炎症
Pls2g6	0.65	1.01	1.22	炎症, 腫瘍
Akl	0.67	1.16	1.04	酸化ストレス, アポトーシス
抗酸化・抗炎症				
Cstb1	0.22	0.36	0.88	抗炎症, 解毒
Saa3	0.38	0.58	0.66	抗炎症, 炎症マーカー
Ikb2	0.54	0.90	0.96	抗酸化酵素
Dyrk1b	0.60	1.12	0.90	抗酸化, 細胞周期
アポトーシス・オートファジー・抗腫瘍				
Egfr	0.66	1.02	1.00	アポトーシス, 抗腫瘍
Rblcc1	0.64	1.02	1.00	オートファジー, 抗腫瘍
Eaf1	0.64	1.06	1.12	抗腫瘍
抗アポトーシス・腫瘍・ミトコンドリア				
Reg3g	0.32	0.87	1.25	抗アポトーシス
Mmp13	0.36	1.19	1.18	ミトコンドリア, 腫瘍
Bcl2l1	0.40	0.95	0.90	抗アポトーシス, 腫瘍
細胞増殖・腫瘍				
Psmf4	0.50	0.58	0.96	腫瘍, 細胞増殖
Pab2c	0.65	1.07	1.08	腫瘍
免疫応答				
Ccsm12	0.41	0.27	1.04	免疫応答
Zfp662	0.64	0.96	1.16	免疫応答
糖代謝・糖尿病				
Tmed6	0.39	0.61	0.77	糖尿病, 糖代謝
Bpgm	0.47	0.90	0.88	解毒, セリン生成
細胞骨格				
Oat2	0.57	0.99	1.02	解毒
Emil1	0.57	0.97	1.04	微小管蛋白質, 纖毛
神経細胞保護				
Atp2b4	0.74	1.12	1.13	神経細胞内カルシウムホメオスタシス
癌腫				
Cab2	0.68	1.13	1.33	癌腫
細胞・代謝				
Lage3	0.22	0.91	0.89	miRNA生成, Ca3way-Muray経路群
Rab5a	0.53	1.18	1.01	食作用
Parg1	0.67	1.20	1.66	GPIアンカー, 翻訳後修飾

2 < fold change (vs WASあり対照群)

1.5 < fold change (vs WASあり対照群) < 2

[0111] 表 1 2 および図 1 1 から、アスタキサンチン投与とアドニキサンチン投与の両者により、脾臓に多く発現される消化酵素でストレスおよび炎症に関わる遺伝子群 (Reg1, Prss1, Pnliprp2, Rpl17, Secisbp2, Pla2g6, Aig1), 抗酸化・抗炎症 (Ctrb1, Saa3, Idh2, Dyrk1b), 抗アポトーシス・腫瘍・ミトコンドリア (Reg3g, Mrps35, Bfar), 免疫応答 (Ceacam12, Zfp362), 更に糖代謝・糖尿病に関わる遺伝子 (Tmed6, Bpgm) 等の発現抑制の緩和が確認された。

[0112] 表 1 3 および図 1 2 に、W A S により大腸で発現が抑制された遺伝子であって、アスタキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表13]

カテゴリー	蛍光強度比(fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
遺伝子名	WAS有り 対照群	アスタキサンチン 投与群	
ストレス・炎症応答・腫瘍			
Sumo3	0.59	0.92	ストレス応答SUMO化, 細胞後修飾
Egfr	0.63	0.98	皮膚・消化管癌, 細胞増殖
Eif2ak1	0.68	1.06	ストレス応答, 蛋白質生成制御
Nat2	0.64	0.97	大腸炎, 腫瘍
Pip5k2	0.59	0.96	アポトーシス, 細胞骨格, インスリンシグナル, 好中球活性化
抗酸化・ミトコンドリア・抗炎症			
Otc	0.65	1.03	ミトコンドリア酵素
Cyp2d9	0.69	1.15	酸化還元
抗アポトーシス・細胞増殖・腫瘍			
Birc3	0.68	1.08	抗アポトーシス, 炎症シグナル調節
Egf	0.72	1.37	細胞増殖, 成長, 分化
免疫応答			
Tlr2	0.72	1.11	病原体認識, 自然免疫活性化
サーカディアンリズム・高血圧			
Edn1	0.52	1.13	血管拡張
Mettl14	0.61	0.96	サーカディアンリズム制御, 神経新生
細胞発達・ホメオスタシス			
Esr2	0.66	1.24	ホメオスタシス, 記憶・学習障害
Cnha4	0.54	0.98	G蛋白質受容体, 輸送
Yipf6	0.68	1.08	グリカン生成制御, ゴルジ内臓器
Hesb3	0.74	1.18	発達
AA415398	0.71	1.16	癌形成
転写, 翻訳, その他			
Zfp512	0.68	1.17	転写制御
B630903N14Rk	0.60	1.00	リボソーム
E330013P08Rk	0.60	0.94	
Pripf19	0.61	0.96	スプライシング, DNA修復
2610033D17Rk	0.69	1.07	
Gm14207	0.72	1.11	
Ddx10	0.69	1.04	翻訳, スプライシング
Sk7a9	0.66	0.99	アミノ酸輸送, ノブチン尿中
2 < fold change (vs WAS有り対照群)			
1.5 < fold change (vs WAS有り対照群), < 2			

[0113] 表13および図12から、アスタキサンチン投与により、ストレス・炎症・腫瘍に関わる遺伝子 (umo3, Egfr, Eif2ak1, Nat2, Ppip5k2)、抗酸化・ミトコンドリア・抗炎症 (Otc, Cyp2d9)、抗アポトーシス・細胞増殖・腫瘍 (Birc3, Egf)、免疫応答 (Tlr2)、および血圧や日周リズムに関わる遺伝子 (Edn1, Mettl14) 等の発現抑制の緩和が確認された。なお、上記遺伝子のうち、

Sumo3、Egfr、Eif2ak1、Nat2、Ppip5k2、Otc、Cyp2d9、Birc3、Egf、Tlr2、E
dn1、Mettl14、Ear2、Cnih4、Yipf6、Hoxb3、Zfp512、B630005N14Rik、E3300
13P08Rik、Prpf19、2610035D17Rik、Gm14207、Ddx10、およびSlc7a9は、F o
l d c h a n g e（アドニキサンチン投与群／W A S 無し対照群）がF o l
d c h a n g e（W A S 有り対照群／W A S 無し対照群）よりも高い値であ
った。したがって、かかる遺伝子は、アドニキサンチンによっても発現抑制
が緩和されるものと考えられる。

[0114] 表14および図13に、W A S により大腸で発現が抑制された遺伝子であ
って、アドニキサンチンにより発現抑制が緩和された遺伝子を示した。

[表14]

カテゴリー	蛍光強度比(fold change) (/WAS無し対照群)		機能キーワード
	WAS有り 対照群	アロキサン チン投与群	
ストレス・酸化・炎症応答・消化酵素・微生物防御			
Reg1a	0.03	0.43	炎症・抗菌蛋白質
Reg2	0.08	0.63	炎症・抗菌蛋白質
Reg3d	0.05	0.40	炎症・腫瘍
Prss2	0.13	0.81	炎症
Ctrc	0.15	0.68	肺炎, トリアシンノーゲン活性化調節
Pla2g1b	0.17	0.74	炎症, アラキドン代謝, 腫瘍
Pdia2	0.14	0.61	小胞体ストレス
Erp27	0.26	0.56	炎症, 消化酵素生成
抗炎症・微生物防御			
Rnase1	0.13	0.57	抗炎症, 細菌RNA分解
アポトーシス・抗腫瘍			
Serpinf2	0.11	0.55	腫瘍抑制
免疫応答・抗炎症			
Lepr	0.61	1.52	免疫応答, 代謝
TIR2	0.14	0.56	免疫応答, 抗炎症
抗アポトーシス・腫瘍・クローン病			
Cuzd1	0.10	0.53	腫瘍, クローン病
Ctl1	0.13	0.62	腫瘍
Cpa2	0.14	0.61	腫瘍
Cpb1	0.15	0.60	腫瘍
Try5	0.29	1.11	腫瘍
Cpa1	0.20	0.72	腫瘍
Cp2	0.18	0.64	腫瘍, クローン病
細胞免疫・ホメオスタシス・消化酵素			
Rlgp1	0.27	0.68	転写因子, 消化酵素生成調節, 腸内細胞増殖
脂質代謝・肥満・腫瘍			
Amy2a5	0.09	0.63	脂質代謝
Ceb2a	0.11	0.75	脂質代謝
Ceb2b	0.15	0.77	脂質代謝
Polrarp1	0.13	0.64	脂質代謝, 腫瘍細胞増殖抑制
Ccl	0.17	0.75	脂質代謝
Fnlp	0.19	0.71	肥満, 脂質代謝
Cbps	0.26	0.74	肥満, 脂質代謝
Try4	0.36	0.97	肥満, 腫瘍
細胞増殖調節・抗アテローム			
Rgl7	0.62	1.60	抗アテローム硬化症
ステロイド代謝			
Akr1c18	0.39	0.89	ステロイド代謝

2 < fold change (vs WAS有り対照群)

[0115] 表14および図13から、アドニキサンチン投与により、多くのストレス・炎症関与消化酵素遺伝子群 (Reg3a, Reg2, Reg3d, Prss2, Ctrc, Pla2g1b, Pdia2, Erp27) の発現抑制の緩和が確認された。その他に、抗炎症・微生物防御 (Rnase1)、アポトーシス・抗腫瘍 (Serpini2), 免疫応答・抗炎症 (Lep r, Tff2)、抗アポトーシス・腫瘍・クローン病 (Cuzd1, Ctrl, Cpa2, Cpb1, Try5, Cpa1, Gp2)、および脂質代謝・肥満・腫瘍に関わる遺伝子 (Amy2a5, C ela2a, Cela3b, Pnliprp1, Cel, Pnlip, Clps, Try4) 等の発現抑制の緩和が確認された。なお、上記遺伝子のうち、Reg3a、Prss2、Ctrc、Pla2g1b、Pdia 2、Erp27、Rnase1、Serpini2、Lep r、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Rbpjl 、Gp2、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4、ARpl 17およびAkr1c18は、F o l d c h a n g e (アスタキサンチン投与群/W A S無し対照群) がF o l d c h a n g e (W A S有り対照群/W A S無し対照群) よりも高い値であった。したがって、かかる遺伝子は、アスタキサンチンによっても発現抑制が緩和されるものと考えられる。

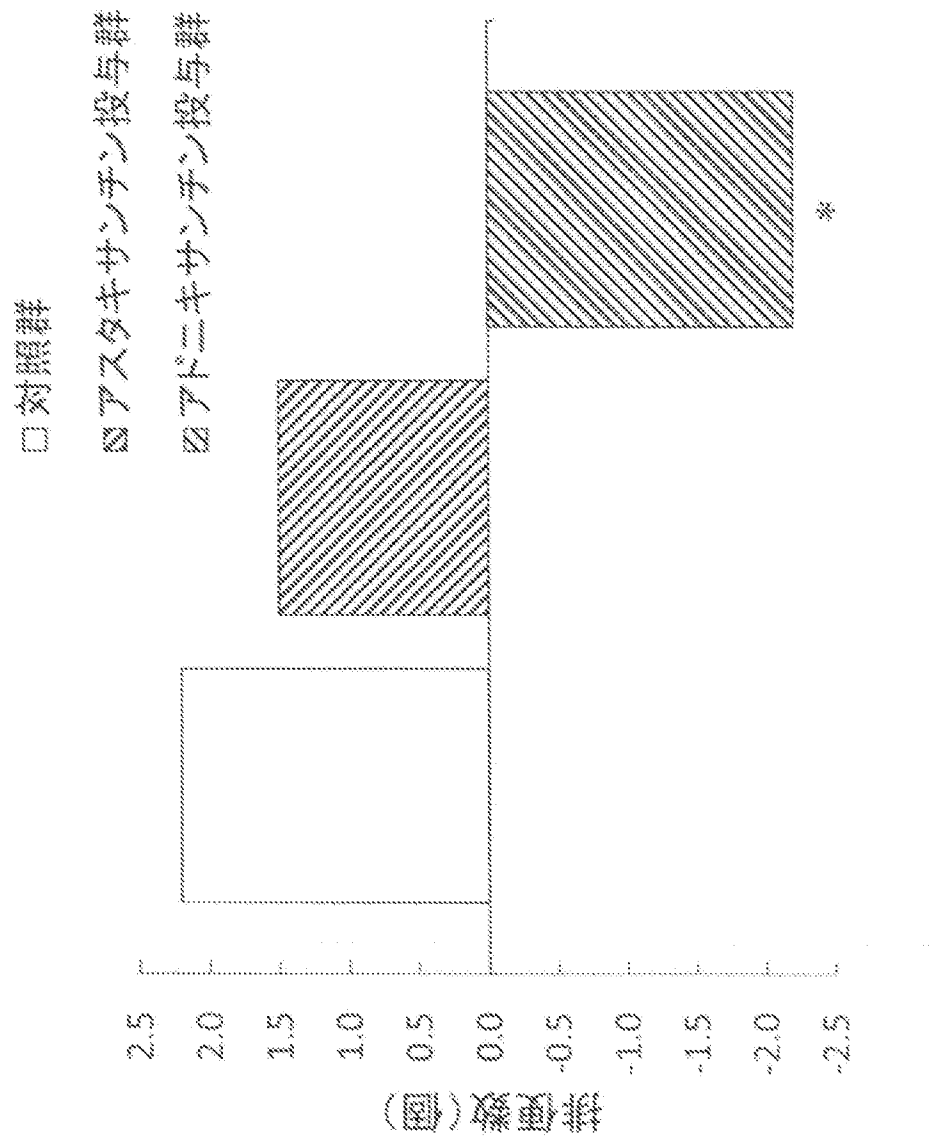
請求の範囲

- [請求項1] アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる、過敏性腸症候群の改善のための組成物。
- [請求項2] 前記カロテノイドが、アスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含んでなる、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 前記カロテノイドが、微生物、動物もしくは植物由来物または化学合成品である、請求項1または2に記載の組成物。
- [請求項4] 前記微生物が、パラコッカス・カロティニファシエンス(*Paracoccus carotinifaciens*)である、請求項3に記載の組成物。
- [請求項5] 前記過敏性腸症候群が、便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項6] 便通異常、腹痛、および腹部の不快感からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善するための、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドを含んでなる組成物。
- [請求項7] 前記カロテノイドが、アスタキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩をさらに含んでなる、請求項6に記載の組成物。
- [請求項8] 前記便通異常が、下痢、便秘またはその組み合わせである、請求項6または7に記載の組成物。
- [請求項9] ヒトのための、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項10] 前記組成物が飲食品または食品添加物である、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項11] 前記組成物が機能性食品である、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項12] 前記組成物が医薬品である、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

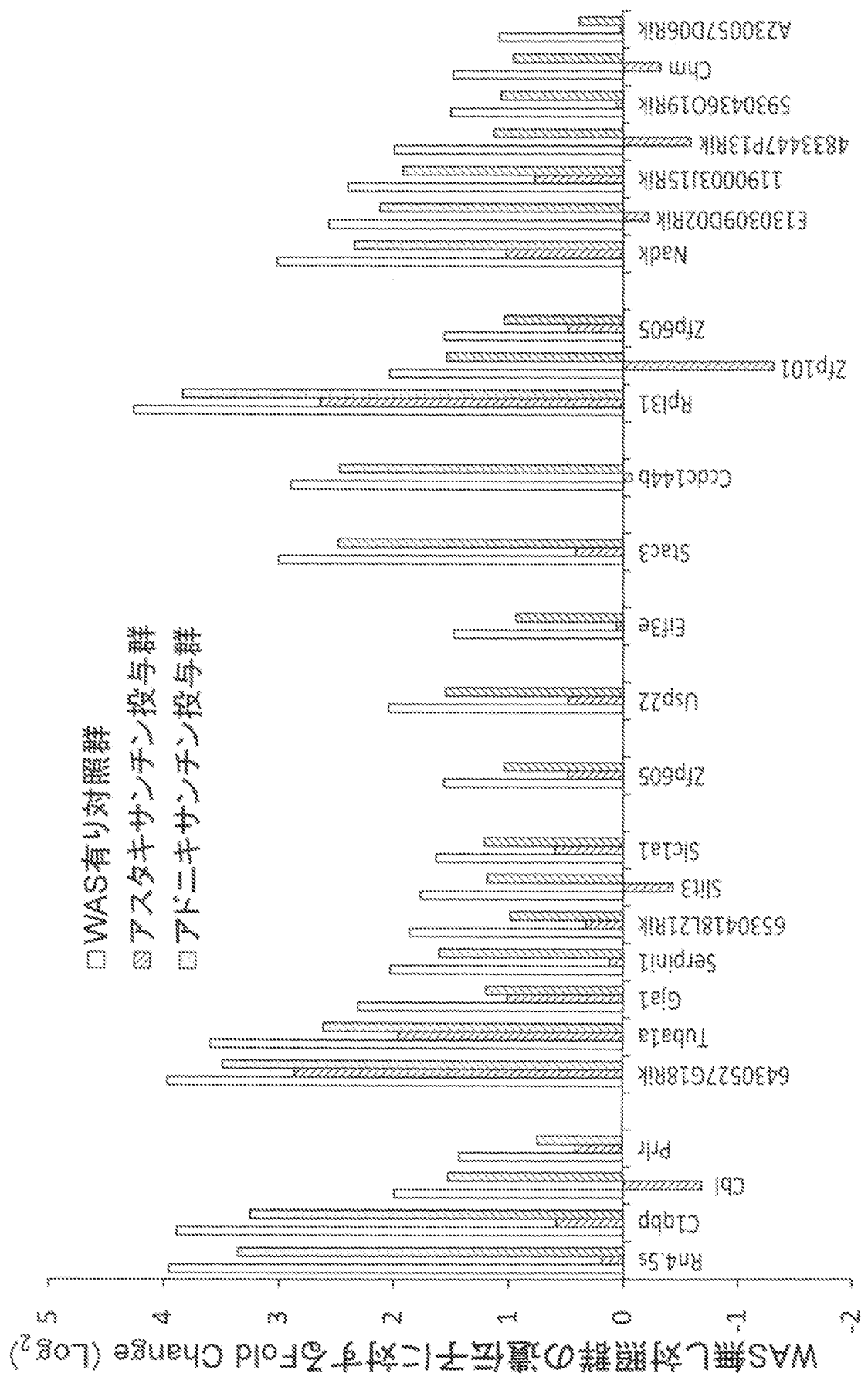
- [請求項13] 過敏性腸症候群の改善のための組成物の製造における、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの使用。
- [請求項14] 対象の過敏性腸症候群を改善する方法であって、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの有効量を、それを必要とする対象に投与することまたは摂取させることを含んでなる、方法。
- [請求項15] 過敏性腸症候群の改善のための、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイドの使用。
- [請求項16] 過敏性腸症候群の改善のための、アドニキサンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む一種以上のカロテノイド。
- [請求項17] Rn4.5s、C1qbp、Cbl、Prlr、Gene6430527G18Rik、Tuba1a、Gja1、Serpin1、6530418L21Rik、Slit3、Slc1a1、Zfp605、Usp22、Eif3e、Stat3、Ccdc144b、Rpl31、Zfp101、Zfp605、Nadk、E130309D02Rik、1190003J15Rik、4833447P13Rik、5930436019Rik、Chm、A230057D06Rik、Dcl1、Cdc123、Hmgb1、Zbtb11、Hp、Hsp1、IgG2akappa、VP7-specific Ab、Ig (lambda, constant)、Ig (lambda, variable)、Dbp、Nrg1、Faim3、およびSerpine1からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を抑制するための、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項18] Jph4、Tshz3、Gmppa、Lmtk2、Scyl3、Dcaf8、Tnfrsf1a、Mast3、Uba52、Commd5、Wdr3、Arhgap44、Metap1、Terf2、Evi5、Dcun1d4、Rrm1、skiv2l2、Hist2h2ac、Pmpcb、Mtrf1、Atp11b、Mfn1、Mrps35、Cox6b2、Fxyd6、Nckap1l、Brd1、Hnrnp3、Rpl7a、Rps3、Onecut2、Polr1c、Srsf5、Pts、Chchd5、Echdc2、Fuca1、Anks1、Ap1s1、Kcnq2、Bcan、Rap2b、1700113I22Rik (Ptges3l)、Reg1、Prss1、Pnliprp2、Rpl17、Secisbp2、Pla2g6、Aig1、Reg3a、Reg2、Reg3d、Prss2、Ctroc、Pla2g1b、Pdla2、Erp27、Cttrb1、Saa3、Idh2、Dyrk1b、Rnase1、Re

g3g、Mrps35、Bfar、Expi、Rb1cc1、Eaf1、Serpini2、Cuzd1、Ctrl、Cpa2、Cpb1、Try5、Cpa1、Gp2、Ceacam12、Zfp362、Lepr、Tff2、Tme d6、Bpgm、Amy2a5、Cela2a、Cela3b、Pnliprp1、Cel、Pnlip、Clps、Try4、Akr1c18、Psmb4、Polr2c、Osr2、Eml1、Rbpjl、Atp2b4、Cnih2、Lage3、Rab5a、Pigyl、Rpl17およびAkr1c18からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現を促進するための、請求項1～12および17のいずれか一項に記載の組成物。

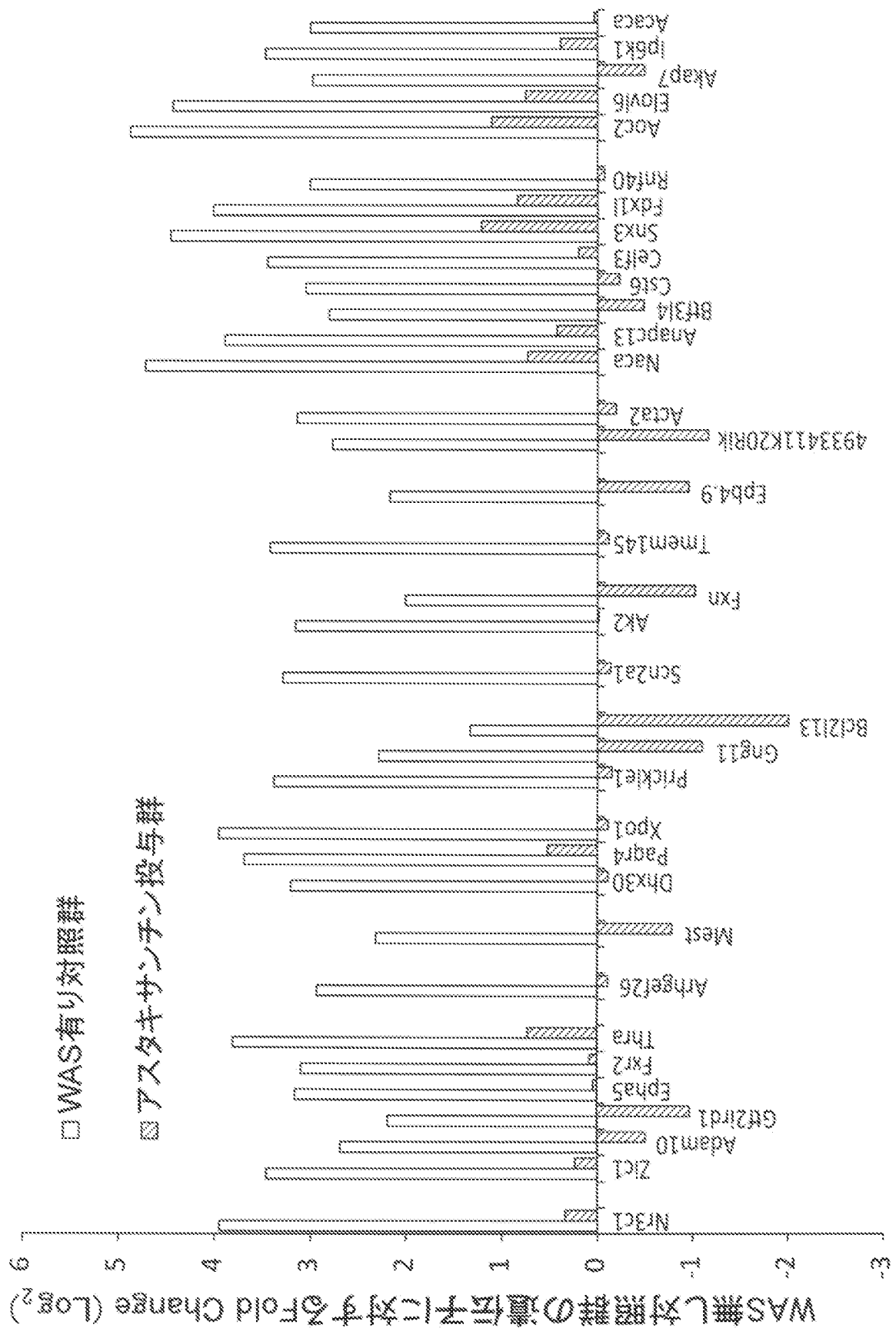
[図1]



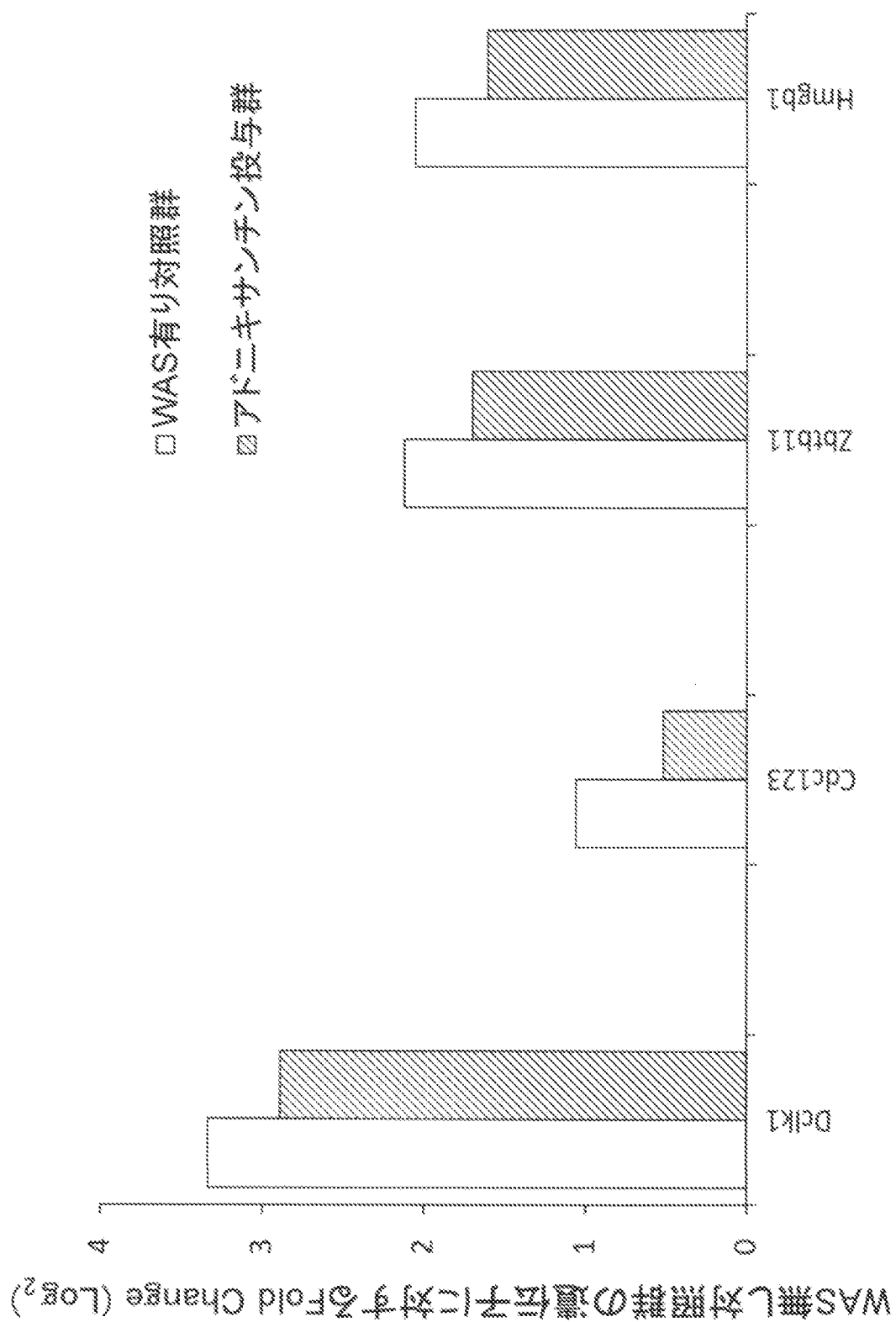
[図2]



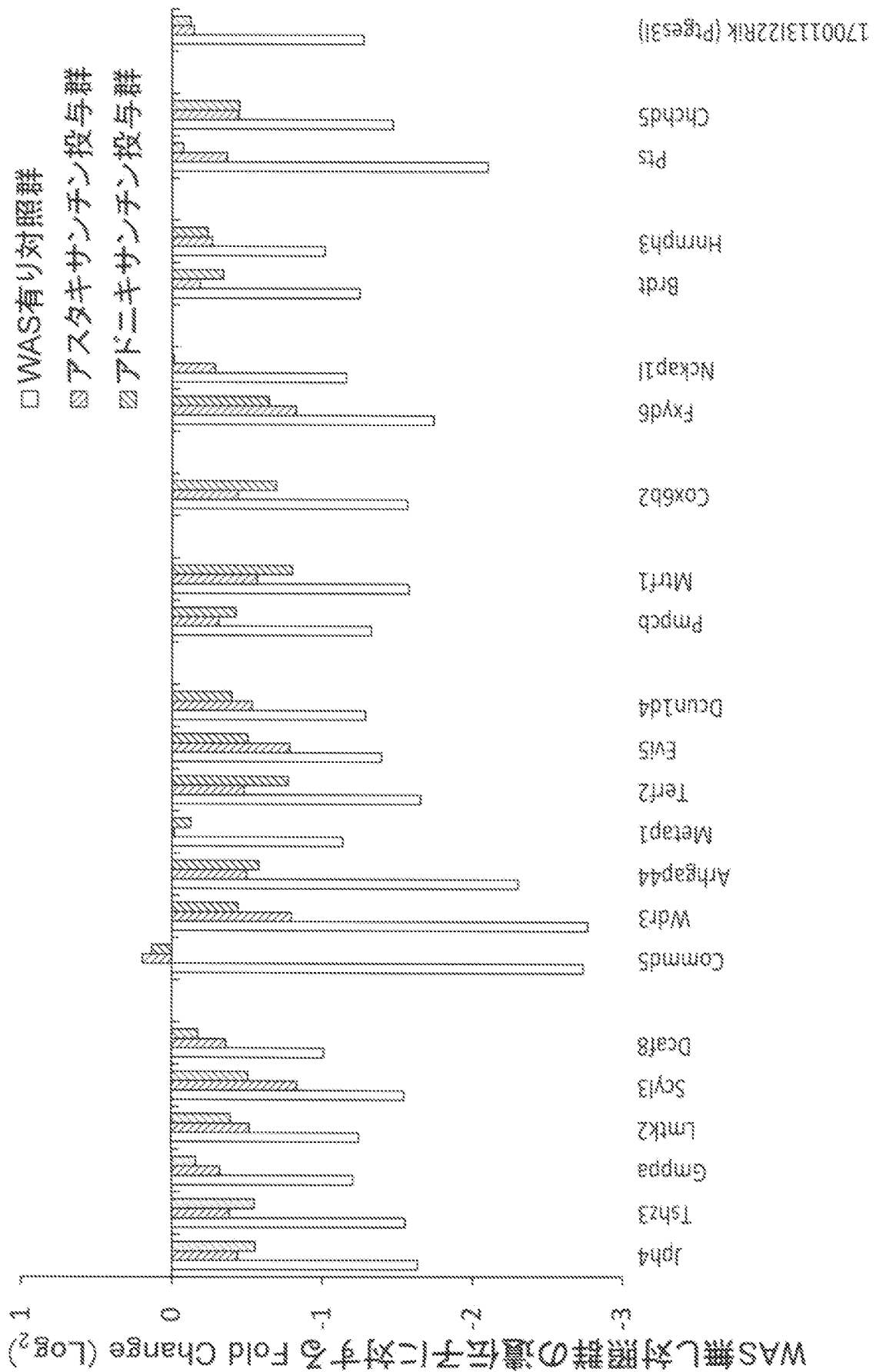
[図3]



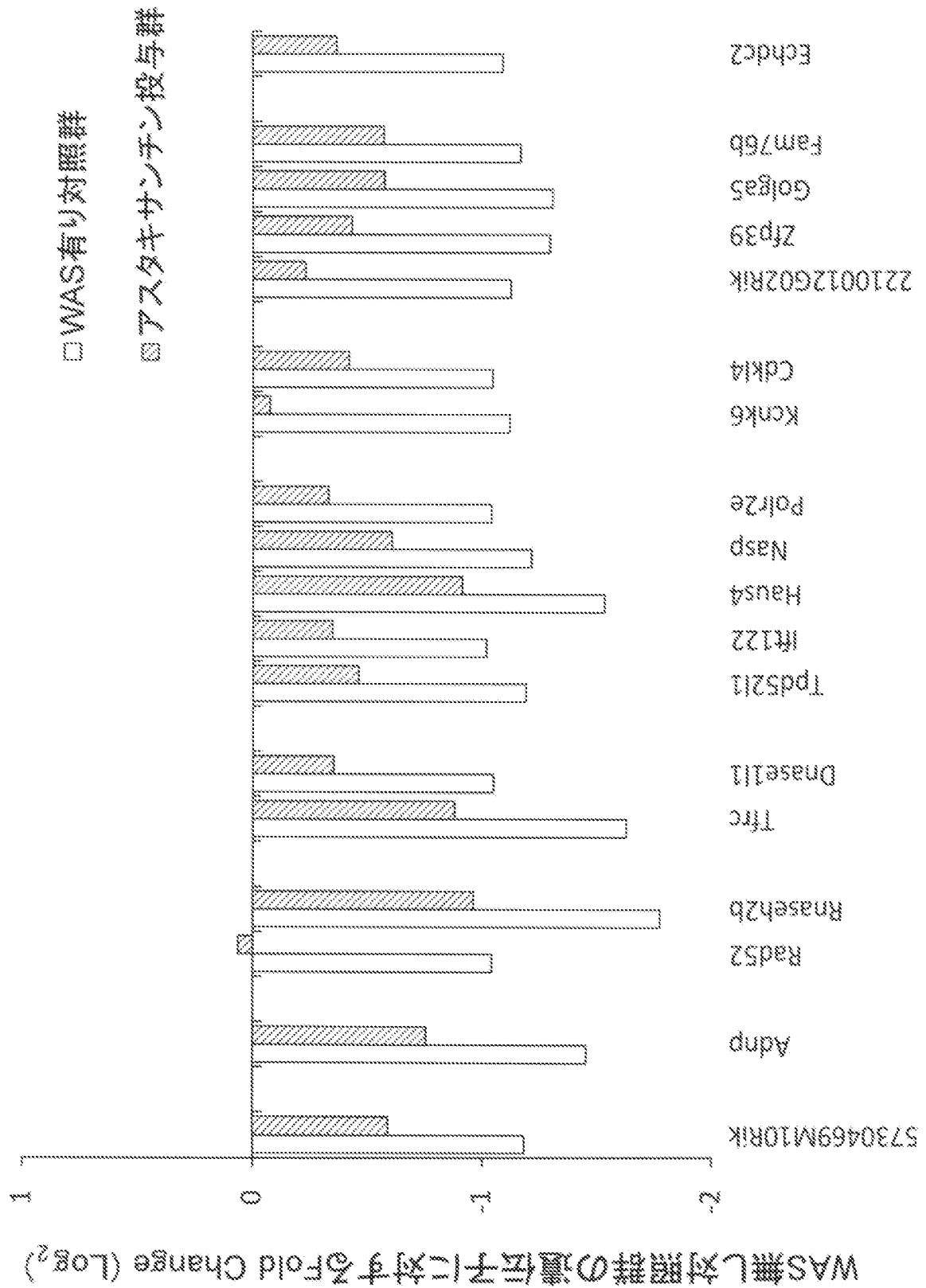
[図4]



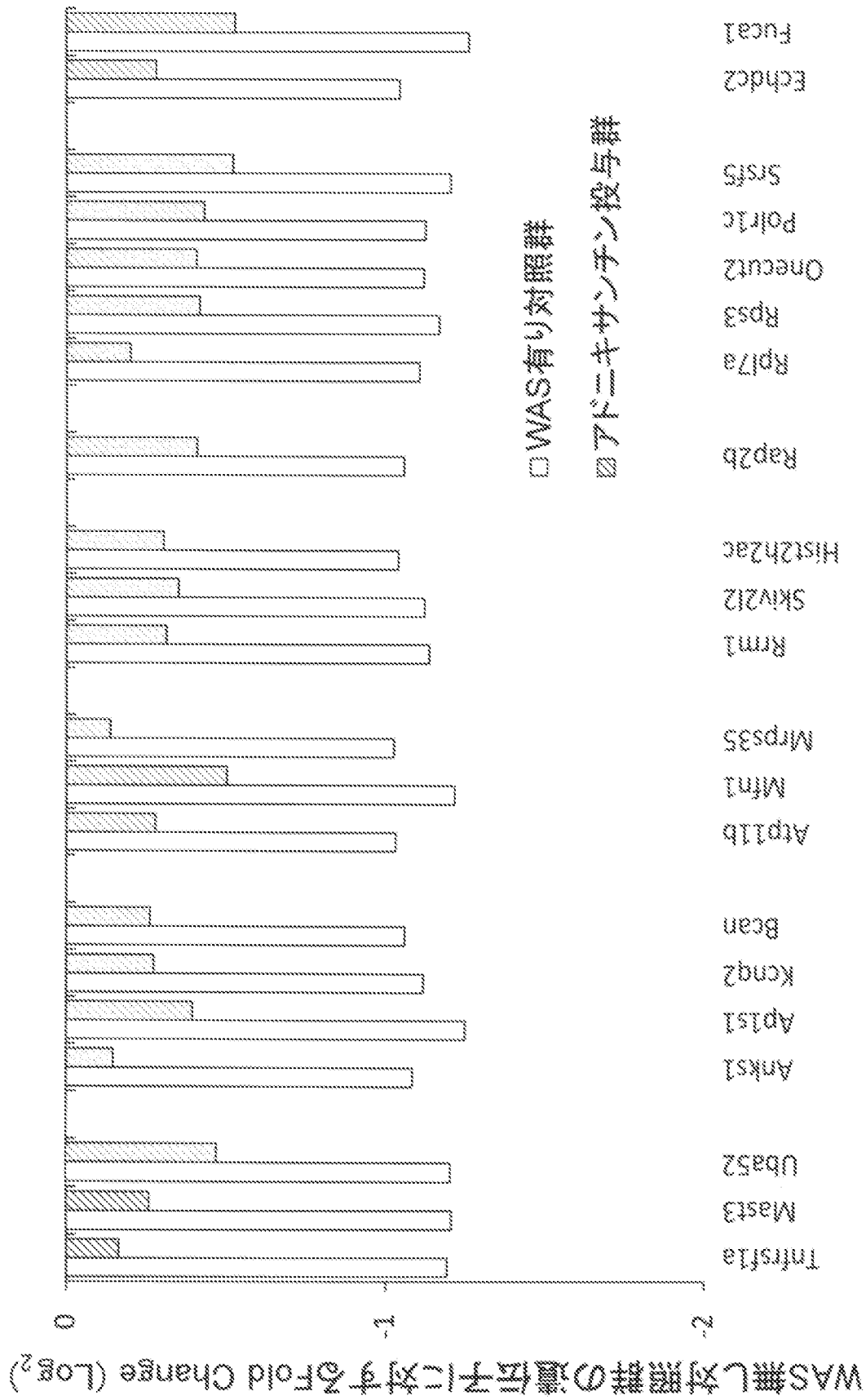
[図5]



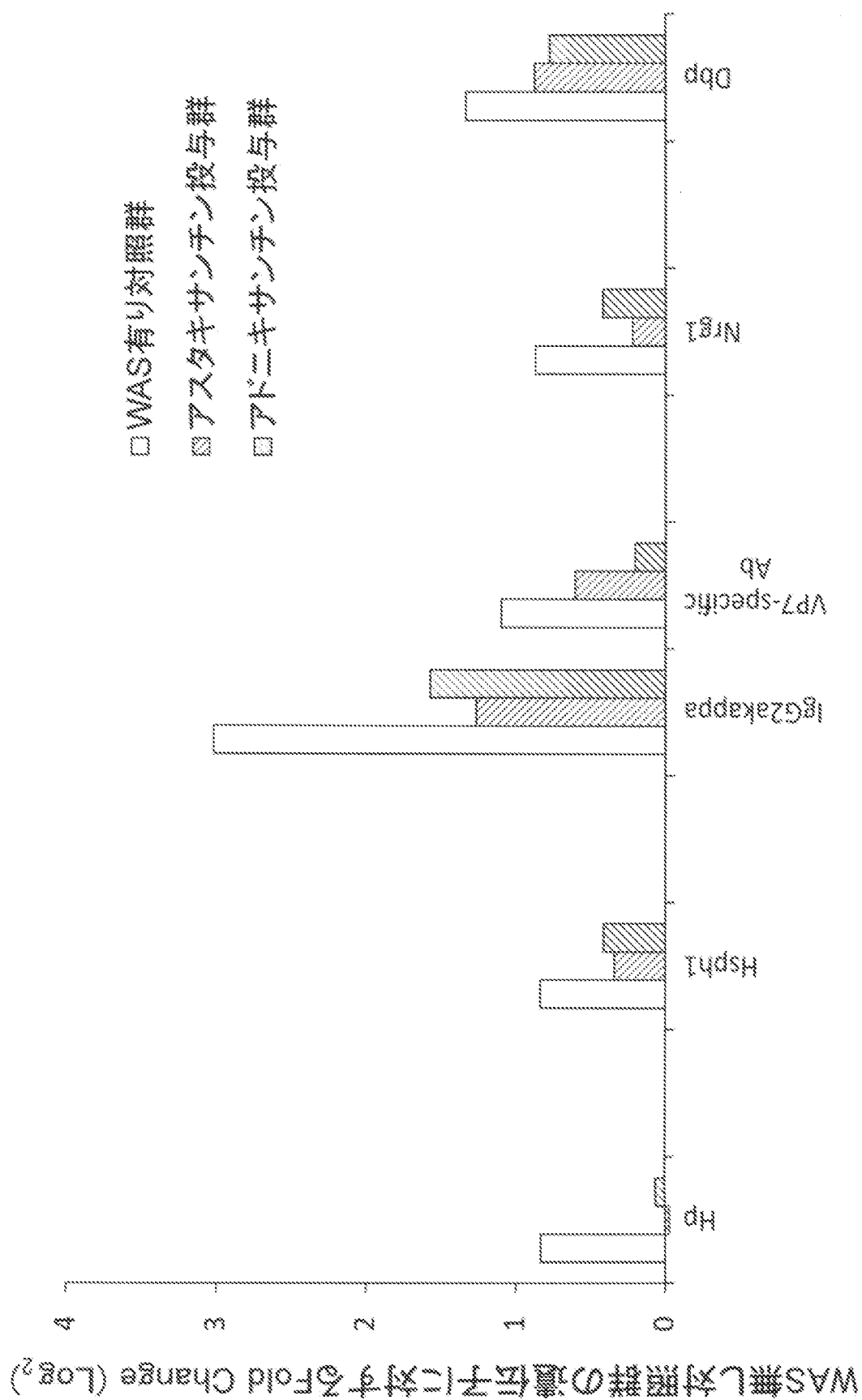
[図6]



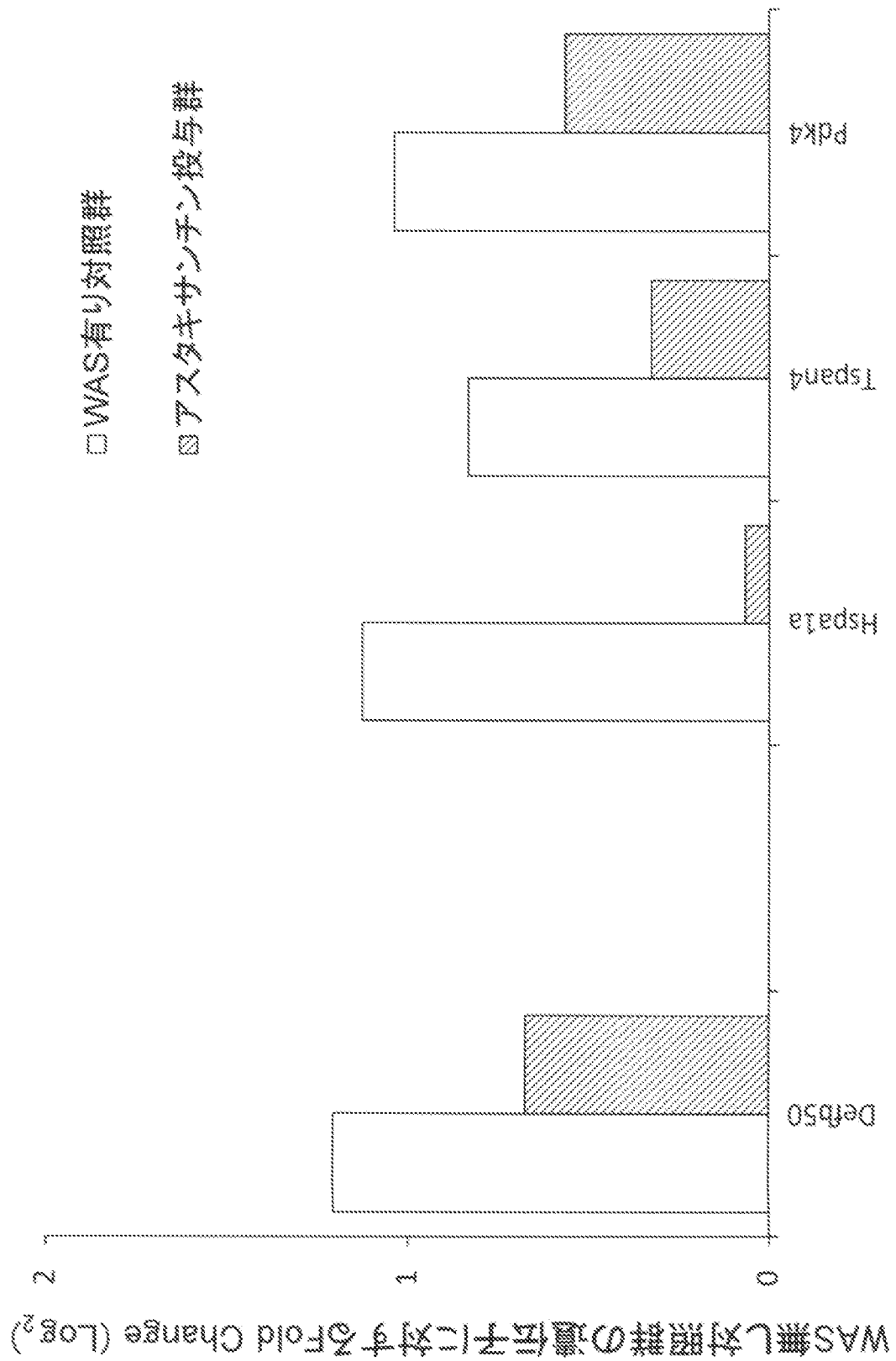
[図7]



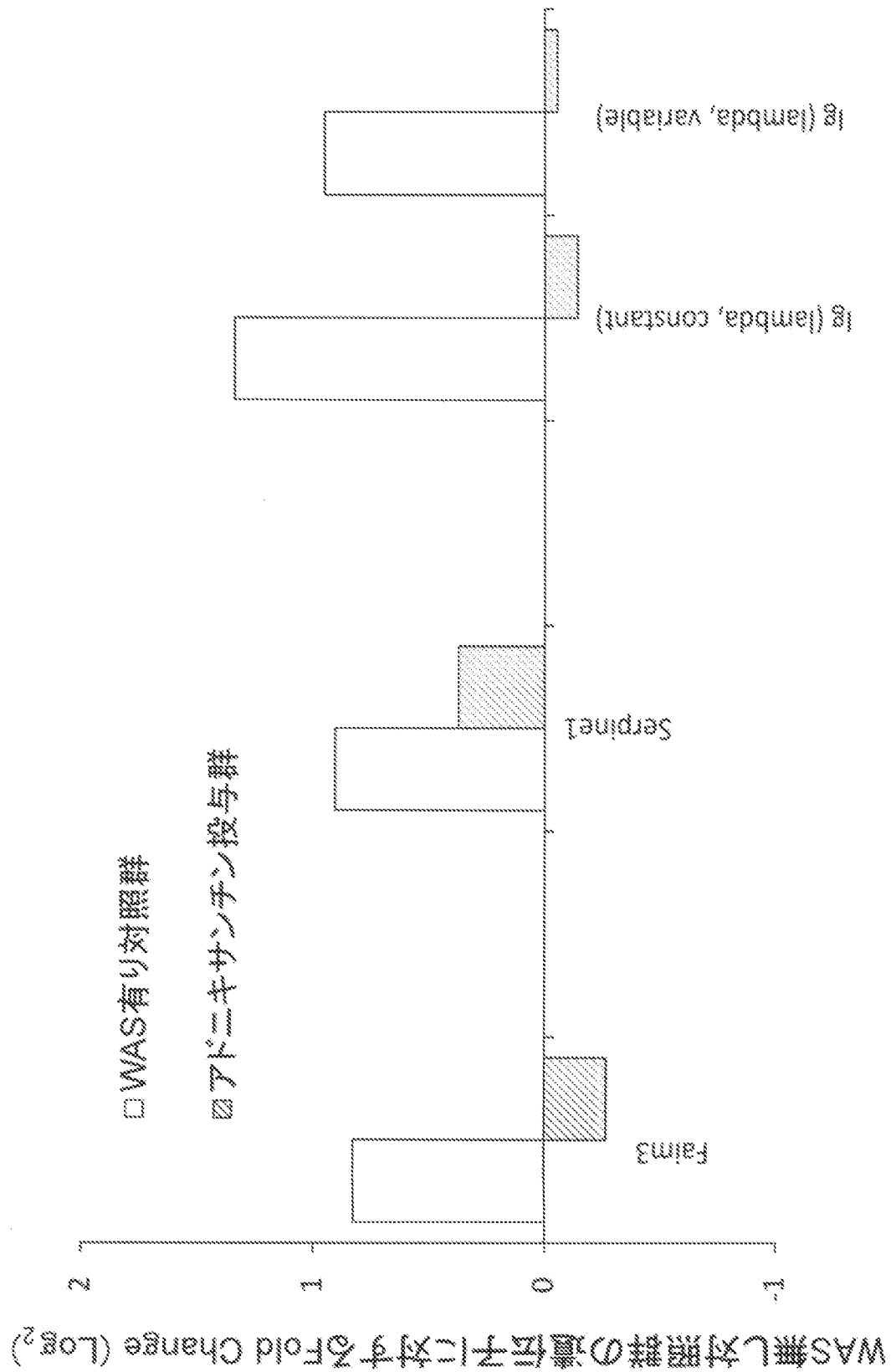
[図8]



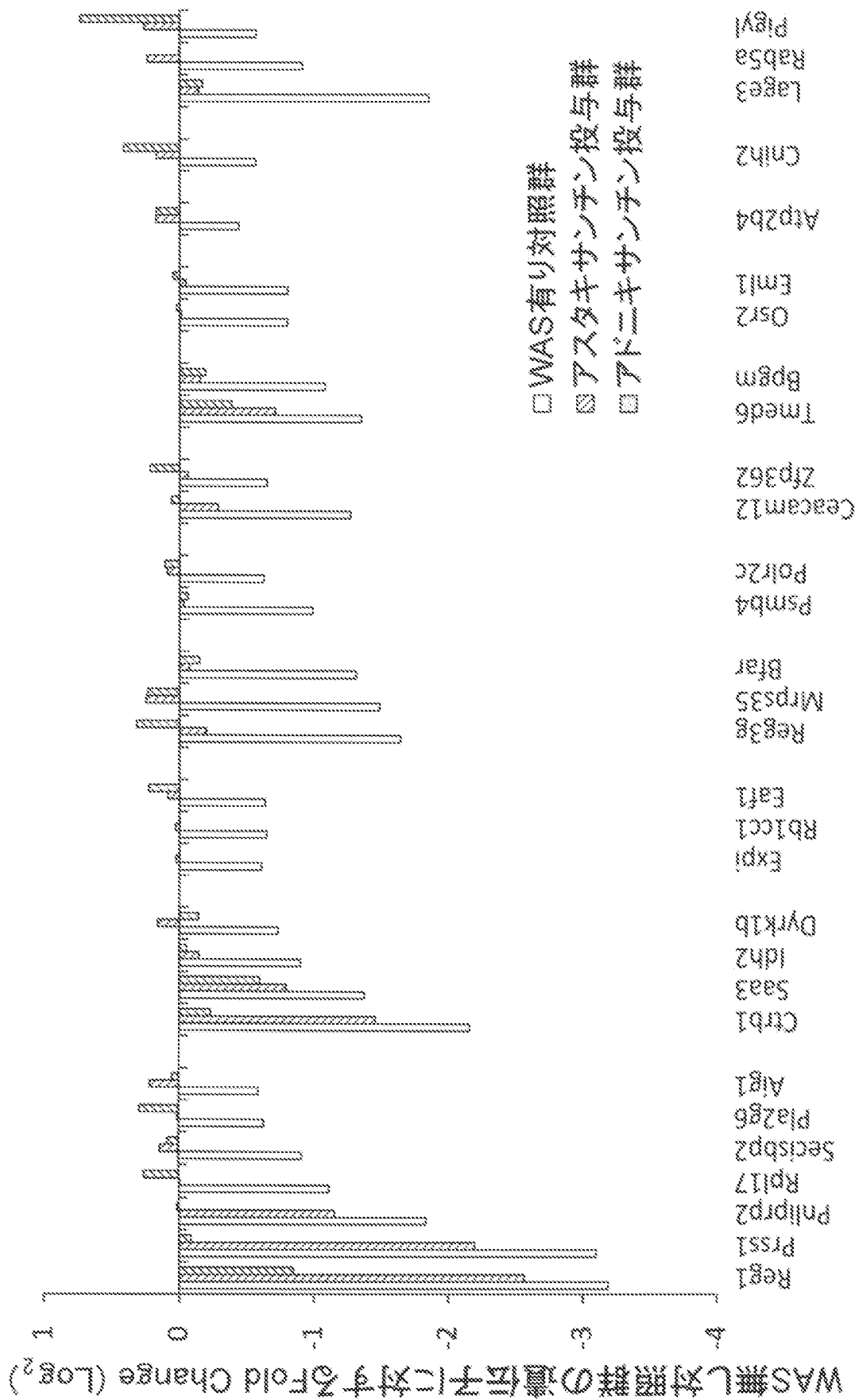
[図9]



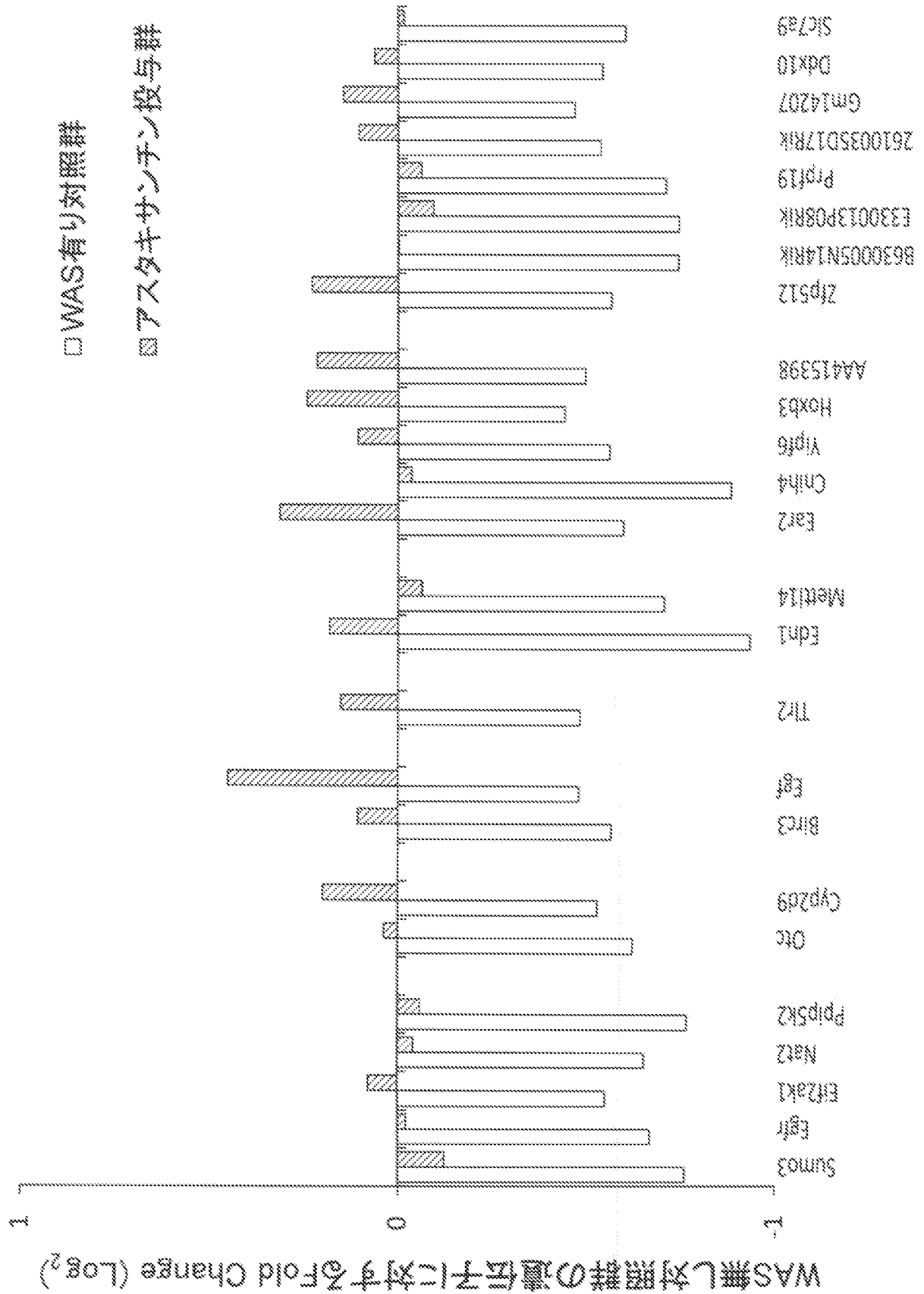
[図10]



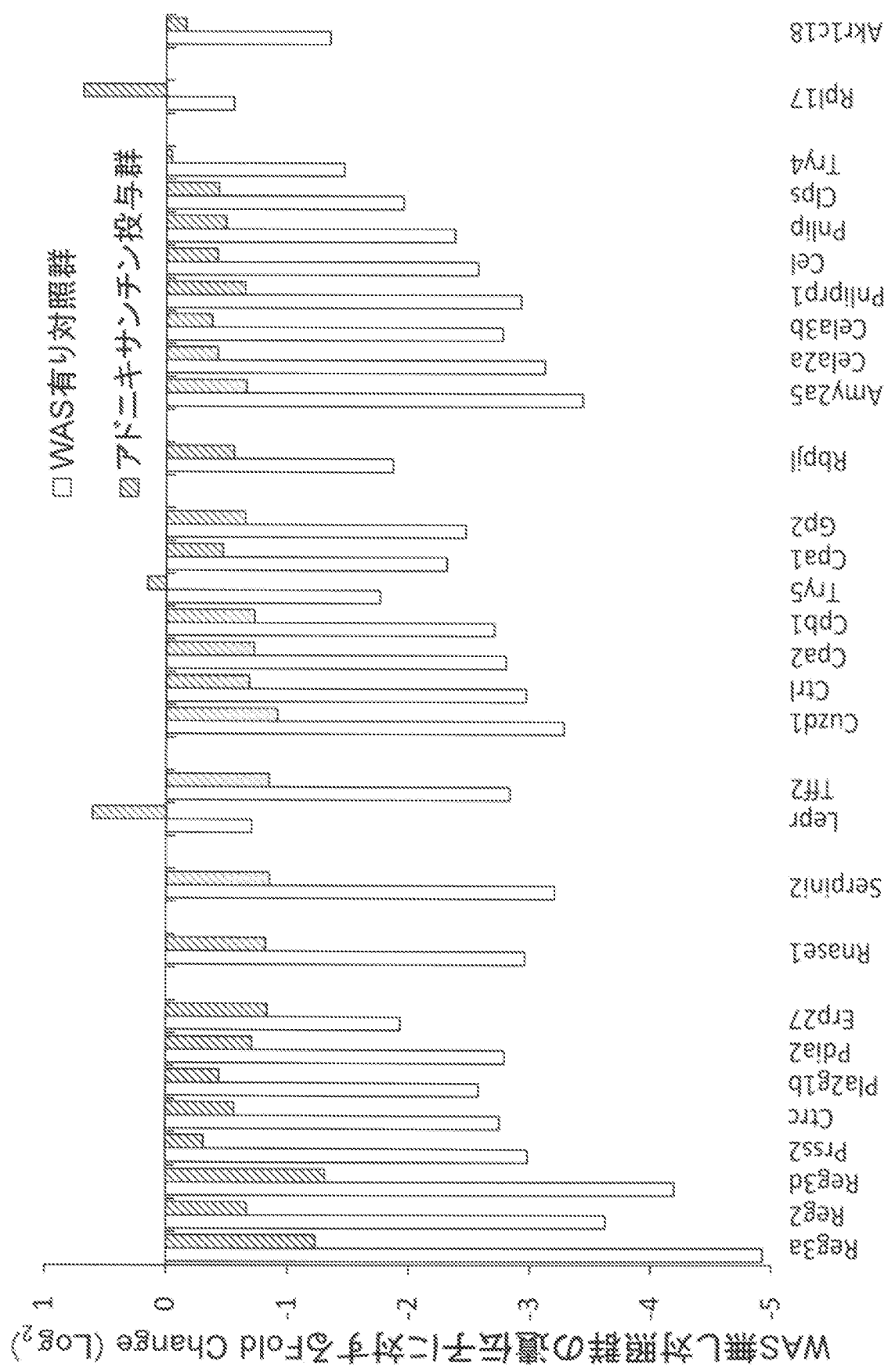
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/033384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61P1/00(2006.01)i, A61P1/06(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A23K20/105(2016.01)i, A23L33/10(2016.01)i, A61K31/122(2006.01)i, A61K35/74(2015.01)i
FI: A61K31/122, A61P1/12, A61P1/10, A61P1/06, A61P1/00, A61P43/00 121, A61K35/74 D, A23L33/10, A23K20/105

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)

Int. Cl. A61P1/00, A61P1/06, A61P1/10, A61P1/12, A61P43/00, A23K20/105, A23L33/10, A61K31/122, A61K35/74

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 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2019-77664 A (JX NIPPON OIL & ENERGY CORP.) 23 May 2019, entire text	16
X A	JP 2019-135242 A (JX NIPPON OIL & ENERGY CORP.) 15 August 2019, entire text, entire text	16 1-15, 17, 18
X A	JP 2007-261972 A (ASAHI KASEI PHARMA KK) 11 October 2007, entire text, entire text	16 1-15, 17, 18
X A	JP 2015-140346 A (JX NIPPON OIL & ENERGY CORP.) 03 August 2015, entire text, entire text	16 1-15, 17, 18
A	JP 2019-131527 A (FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 08 August 2019, entire text	1-15, 17, 18



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
28.09.2020

Date of mailing of the international search report
20.10.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/033384

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	安田律他．アスタキサンチンによる腸内細菌叢の変化とストレスホルモン誘発性腸管運動障害への効果．日本酸化ストレス学会学術集会プログラム・抄録集．27 June 2019, p. 124, entire text, non-official translation (YASUDA, Ritsu et al. Intestinal Flora Changes and Effects on Stress-Hormone-Induced Bowel Motility Disorder Caused by Astaxanthin. Program/Abstracts of the 72nd Meeting of the Society for Free Radical Research JAPAN.)	1-15, 17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/033384

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2019-77664 A	23.05.2019	WO 2019/082430 A1	
JP 2019-135242 A	15.08.2019	US 2019/0282516 A1	
		entire text	
JP 2007-261972 A	11.10.2007	US 2010/0174118 A1	
		entire text	
		WO 2007/114461 A1	
		EP 2017262 A1	
		CA 2647451 A	
		KR 10-2008-0112338 A	
		CN 101410371 A	
		AU 2007232749 A	
		ES 2548520 T	
JP 2015-140346 A	03.08.2015	US 2017/0007554 A1	
		entire text	
		WO 2015/114900 A1	
		EP 3100724 A1	
		CA 2938008 A	
		KR 10-2016-0106632 A	
		CN 106102729 A	
JP 2019-131527 A	08.08.2019	US 2019/0240168 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/06(2006.01)i; A61P 1/10(2006.01)i; A61P 1/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A23K 20/105(2016.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61K 35/74(2015.01)i FI: A61K31/122; A61P1/12; A61P1/10; A61P1/06; A61P1/00; A61P43/00 121; A61K35/74 D; A23L33/10; A23K20/105																													
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）） A61P1/00; A61P1/06; A61P1/10; A61P1/12; A61P43/00; A23K20/105; A23L33/10; A61K31/122; A61K35/74 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 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); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年																			
日本国実用新案公報	1922-1996年																												
日本国公開実用新案公報	1971-2020年																												
日本国実用新案登録公報	1996-2020年																												
日本国登録実用新案公報	1994-2020年																												
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2019-77664 A (JXTGエネルギー株式会社) 23.05.2019 (2019-05-23) 全文</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2019-135242 A (JXTGエネルギー株式会社) 15.08.2019 (2019-08-15) 全文</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>1-15, 17, 18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2007-261972 A (旭化成ファーマ株式会社) 11.10.2007 (2007-10-11) 全文</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>1-15, 17, 18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2015-140346 A (JX日鉱日石エネルギー株式会社) 03.08.2015 (2015-08-03) 全文</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>1-15, 17, 18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2019-131527 A (富士化学工業株式会社) 08.08.2019 (2019-08-08) 全文</td> <td>1-15, 17, 18</td> </tr> </tbody> </table>			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 2019-77664 A (JXTGエネルギー株式会社) 23.05.2019 (2019-05-23) 全文	16	X	JP 2019-135242 A (JXTGエネルギー株式会社) 15.08.2019 (2019-08-15) 全文	16	A	全文	1-15, 17, 18	X	JP 2007-261972 A (旭化成ファーマ株式会社) 11.10.2007 (2007-10-11) 全文	16	A	全文	1-15, 17, 18	X	JP 2015-140346 A (JX日鉱日石エネルギー株式会社) 03.08.2015 (2015-08-03) 全文	16	A	全文	1-15, 17, 18	A	JP 2019-131527 A (富士化学工業株式会社) 08.08.2019 (2019-08-08) 全文	1-15, 17, 18
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 2019-77664 A (JXTGエネルギー株式会社) 23.05.2019 (2019-05-23) 全文	16																											
X	JP 2019-135242 A (JXTGエネルギー株式会社) 15.08.2019 (2019-08-15) 全文	16																											
A	全文	1-15, 17, 18																											
X	JP 2007-261972 A (旭化成ファーマ株式会社) 11.10.2007 (2007-10-11) 全文	16																											
A	全文	1-15, 17, 18																											
X	JP 2015-140346 A (JX日鉱日石エネルギー株式会社) 03.08.2015 (2015-08-03) 全文	16																											
A	全文	1-15, 17, 18																											
A	JP 2019-131527 A (富士化学工業株式会社) 08.08.2019 (2019-08-08) 全文	1-15, 17, 18																											
☒ 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 28.09.2020		国際調査報告の発送日 20.10.2020																											
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） 伊藤 幸司 4C 9450 電話番号 03-3581-1101 内線 3452																											

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
A	安田 律 他, アスタキサンチンによる腸内細菌叢の変化とストレスホルモン誘 発性腸管運動障害への効果, 日本酸化ストレス学会学術集会プログラム・抄録集, 2019.06.27, 72, p.124 全文	1-15, 17, 18

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/JP2020/033384

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2019-77664	A	23.05.2019	WO	2019/082430	A1	
JP	2019-135242	A	15.08.2019	US	2019/0282516	A1	
				全文			
JP	2007-261972	A	11.10.2007	US	2010/0174118	A1	
				全文			
				WO	2007/114461	A1	
				EP	2017262	A1	
				CA	2647451	A	
				KR	10-2008-0112338	A	
				CN	101410371	A	
				AU	2007232749	A	
				ES	2548520	T	
JP	2015-140346	A	03.08.2015	US	2017/0007554	A1	
				全文			
				WO	2015/114900	A1	
				EP	3100724	A1	
				CA	2938008	A	
				KR	10-2016-0106632	A	
				CN	106102729	A	
JP	2019-131527	A	08.08.2019	US	2019/0240168	A1	